

SUSANA RAMÍREZ, LUIS VALENCIANO,
RAFAEL NÁJERA y LUIS ENJUANES
(Editores)

LA REAL EXPEDICIÓN FILANTRÓPICA DE LA VACUNA

DOSCIENTOS AÑOS DE LUCHA CONTRA LA VIRUELA



BIBLIOTECA DE HISTORIA DE AMÉRICA

Consejo Superior de Investigaciones Científicas

LA REAL EXPEDICIÓN FILANTRÓPICA
DE LA VACUNA

DOSCIENTOS AÑOS DE LUCHA CONTRA LA VIRUELA

COLECCIÓN BIBLIOTECA DE HISTORIA DE AMÉRICA: 32

Comité Editorial:

ALFREDO MORENO (Director)

ELDA GONZÁLEZ

SYLVIA L. HILTON

ASCENSIÓN MARTÍNEZ RIAZA

ROSARIO SEVILLA

CONSUELO VARELA

SUSANA RAMÍREZ, LUIS VALENCIANO,
RAFAEL NÁJERA y LUIS ENJUANES
(Editores)

LA REAL EXPEDICIÓN FILANTRÓPICA DE LA VACUNA

DOSCIENTOS AÑOS DE LUCHA
CONTRA LA VIRUELA

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

MADRID, 2004

Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita de los titulares del *Copyright*, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y su distribución.



MINISTERIO
DE EDUCACIÓN
Y CIENCIA



CONSEJO SUPERIOR
DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS



© CSIC

© Susana Ramírez, Luis Valenciano, Rafael Nájera y Luis Enjuanes (eds.)

NIPO: 653-04-047-4

ISBN: 84-00-08286-9

Depósito Legal: M. 52074-2004

Impreso en España. *Printed in Spain*

Gráficas/85, S. A. 28031 Madrid

ÍNDICE

	<u>Págs.</u>
PRESENTACIÓN, por Luis Enjuanes y Susana Ramírez.....	9
PRÓLOGO, por José Luis Peset.....	13

SECCIÓN I

HISTORIA DE LA CIENCIA

Josep Lluís Barona: <i>La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna. Tecnología, salud y profesión médica en la España de la Ilustración</i>	23
Emili Balaguer i Perigüell: <i>La historiografía científicomédica sobre Balmis y la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna</i>	41
Ramón Navarro García: <i>Análisis de los documentos esenciales sobre la Real Expedición de Balmis-Salvany</i>	61
José G. Rigau-Pérez: <i>La introducción de la vacuna de viruela en Puerto Rico, 1803-1804</i>	77
José Esparza y Germán Yépez Colmenares: <i>Viruela en la Venezuela colonial: epidemias, variolización y vacunación</i>	89
Michael M. Smith: <i>Balmis en la Nueva España: Cuba, Guatemala y México</i>	119
Susana María Ramírez Martín: <i>Expedición de Salvany por América Meridional, 1803-1810</i>	147

SECCIÓN II

LA VACUNACIÓN EN ESPAÑA

Rafael Nájera: <i>Dos momentos en la historia de la viruela</i>	173
---	-----

	<u>Págs.</u>
Ricardo Campos Marín: <i>La vacunación en España durante la segunda mitad del siglo XIX. Problemas institucionales, controversias y actitudes populares</i>	243
Luis Valenciano: <i>Campaña de vacunación antipoliomielítica oral en España</i>	269
Carlos J. Domingo Fernández y Gerardo Contreras Carrasco: <i>Reseñas históricas y personales de la variola versus vacunación</i>	279

SECCIÓN III

ACTUALIDAD DEL VIRUS DE LA VIRUELA

Eduardo Páez: <i>El origen de la vacuna de la viruela</i>	299
Antonio Alcamí: <i>Evasión del sistema inmune por los poxvirus</i>	313
Mariano Esteban Rodríguez: <i>Desarrollo de nuevas vacunas basadas en poxvirus</i>	333
Luis Enjuanes: <i>Diseño y bioseguridad de vacunas y vectores virales</i>	347
Carlos Alonso: <i>Aspectos éticos relacionados con el desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas. Un problema que es global necesita una respuesta global</i>	383

Presentación

En 1803 el Rey Carlos IV aprobó el envío de una expedición a los territorios hispanos de Ultramar con el fin de vacunar a la población contra la viruela. En el año 2003 hemos celebrado la conmemoración del Bicentenario de «La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna», un hecho histórico importante en el contexto de la ciencia y la cultura nacional e internacional. Esta campaña fue el primer intento de vacunación a nivel de un continente, por lo que supuso una hazaña sin precedentes que dignificó humana y científicamente a los españoles. La empresa, fletar una expedición con el fin específico de difundir la tecnología para vacunar frente a la viruela, siguiendo una meticulosa planificación de las necesidades científicas y logísticas, representó un esfuerzo humano y económico notable.

Lamentablemente, este hecho es poco conocido incluso entre los científicos españoles, por lo que consideramos una obligación su difusión tanto a nivel nacional como internacional. Conscientes de la importancia del hecho histórico, propusimos la realización de la conmemoración de este evento a la Sociedad Española de Virología (SEV), que inmediatamente acogió y promovió la iniciativa. Ésta fue presentada a la presidencia del CSIC (Prof. Rolf Tarrach), que rápidamente brindó su apoyo, así como el de la editorial del CSIC, para promover la celebración del bicentenario. Ello llevó a la celebración de una sesión científico-histórica en la sede del CSIC de Madrid en la que se impartió una serie de conferencias que abordaron temas históricos relativos a la expedición, temas directamente relacionados con la introducción de la vacunación frente a la viruela y la polio en España y temas científicos de la máxima actualidad. Estas conferencias fueron impartidas por autoridades de reconocido prestigio internacional, la mayor parte de las cuales eran expertos en la Expedición de Balmis. El libro está estructurado en tres secciones que incluyen las ponencias presentadas y otros trabajos realizados por investigadores en cada uno de los temas.

Este libro es, por tanto, la consecuencia de una ilusión. En él están puestos los esfuerzos de un grupo de investigadores en ciencias de la vida y humanidades (Rafael Fernández Muñoz, Susana Ramírez, Eduardo Páez, Catherin Mark, Luis Valenciano y Luis Enjuanes), que se reunió en torno

a la figura de Francisco Xavier Balmis y la hazaña de propagar la vacuna contra la viruela por todo el mundo en los inicios del siglo XIX. El trabajo de más de dos años se materializó en una jornada científica que se celebró en la sede central del CSIC el día 4 de diciembre del 2003. El acto académico se hizo coincidir con la conmemoración del bicentenario de la Real Expedición (1803-2003). Deseamos expresar nuestro agradecimiento a las instituciones que apoyaron esta iniciativa: la SEV, el CSIC, la Sociedad Estatal de Conmemoraciones Culturales, la Comunidad de Madrid y la Fundación Welcome-España.

Madrid, 22 de octubre de 2004.

LUIS ENJUANES y SUSANA RAMÍREZ

Prólogo

EN EL ANIVERSARIO DE UNA HONROSA EMPRESA

JOSÉ LUIS PESET

Instituto de Historia. CSIC. Madrid

La gesta americana fue una hercúlea tarea para la Europa moderna. Grandes cambios acaecieron a ambos lados del océano, pues las promesas del continente hallado eran infinitas. No sólo se exploró América por deseo de poder y riqueza —y por la propagación de la fe católica—, sino que fue escudriñada por ojos de sabios y técnicos. La rapiña española buscaba productos útiles y, sobre todo, enriquecedores, como los frutos de la tierra, tanto minerales (oro y plata), como vegetales (tintes, alimentos, drogas). Pero se procuró también mejorar la enseñanza y la investigación, así como la vida de los criollos. Imprentas, universidades y colegios técnicos, jardines y museos, sociedades y tertulias, fueron promovidos. La medicina progresó, se innovó su enseñanza y su práctica, a través de facultades, proto-medicatos y hospitales. Se producen notables adelantos en la navegación, la astronomía y la cartografía, así como en la ingeniería y en la arquitectura. Según muchos autores, como Américo Castro o Pedro Laín Entralgo, los extenuantes esfuerzos imperiales permitieron encontrar el ser de España. Arte y literatura deslumbrantes acompañaron esta hazaña.

La consideración científica de América es muy temprana, así por cuenta propia, sabios, clérigos, soldados, oficiales o nobles se interesan por las riquezas halladas. Pero de forma real es Felipe II quien encarga a su médico Francisco Hernández el estudio de la medicina de la Nueva España, que se consideró de interés, tanto por sus drogas como por sus prácticas. A la vez, a través de las relaciones topográficas de López de Velasco se quiso hacer un inventario completo, también por orden del Rey Prudente. En 1618 se recuperan las enseñanzas del libro hipocrático *Sobre los aires, aguas y lugares*, en el escrito de un médico formado en Alcalá de Henares, que es-

cribe una magnífica topografía médica de México. Se tiene en cuenta el medio en que se habita para valorar la vida humana en salud y enfermedad. El lugar y su clima, el medio cultural, el físico y astronómico se valoran en esta visión global del ser humano. El escrito *Sitio, Naturaleza, y Propiedades de la Ciudad de México* de Diego de Cisneros –junto a otros muchos de diversos autores– demuestra el interés por la salud y la higiene americanas.

Las nuevas expediciones ilustradas se interesan también por la medicina, en los dos sentidos. Tanto intentan encontrar remedios para los males europeos, como fue el caso de la quina, como desean mejorar la salud de los súbditos americanos. La expedición a la Nueva España encabezada por Sessé y Moziño intervino de forma activa. Renovó la enseñanza de la medicina, con la introducción de la botánica linneana por parte de Vicente Cervantes, con cambios en el protomedicato sobre la actividad profesional y en la asistencia hospitalaria mejorando la práctica médica y el estudio clínico de los enfermos. La expedición a Nueva Granada de José Celestino Mutis tuvo semejantes consecuencias, pues activó y modernizó la enseñanza de la ciencia y la medicina desde Bogotá, se preocupó de la asistencia médica, con interesantes propuestas, y consiguió un buen conocimiento de un febrífugo fundamental, como la quina, en el que también se interesó la expedición de Ruiz y Pavón a Perú y Chile.

Estas expediciones vivieron el principio de la lucha preventiva contra la viruela, tanto con la inoculación, como con la vacunación. Si bien los escritos hipocráticos permitían tratar algunas enfermedades con principios similares, aunque lo más correcto era atacarlos con los contrarios, la prevención de la viruela era una novedad prodigiosa. Era, además, una enfermedad terrible, que atacaba a todas las clases sociales. La muerte del joven Luis I –y de muchas otras personas, de todos los rangos sociales– sensibilizaba a la población y a sus cuidadores contra esta enfermedad. Además, la Europa del siglo XVIII conocía la desaparición casi completa de la peste bubónica, considerada el mayor azote de la humanidad.

Precisamente, la corona Borbón se quiso proteger contra esta enfermedad de forma potente y eficaz. Hasta entonces la lucha contra las epidemias no estaba organizada de forma estable, salvo por la labor de los ayuntamientos. Heredada de la Edad Media, la lucha con la enfermedad era local, desmembrada e improvisada. Cuando la peste asomaba, puertos y ciudades tomaban de forma repetidamente renovada remedios en su contra. Recordemos la vivencia de una de estas pestes, en *A Journal of the Plague Year* de Daniel Defoe. La Iglesia asumía entonces una responsabilidad de primera importancia, pues tenía personal, hospitales y riquezas que eran necesarios. Los ayuntamientos se protegían contra el mal que venía

por los caminos, cerrando sus puertas, contra el que venía del mar, tapo-
nando sus puertos.

Reinando Felipe V se pone en marcha ante la peste de Marsella una protección estable de la nación. Se crea la Junta Suprema de Sanidad que luchaba contra la enfermedad epidémica, por medio de juntas locales, puestas en pie de forma precipitada cuando las tierras de la Corona estaban amenazadas. Pero como se decía en la época, la Junta estaba formada por letrados, no por profesionales, despertando tan sólo cuando el pavor de la peste llegaba. En 1855 se crea la Dirección General de Sanidad, novedad importante para erigir una sanidad central y estatal, pública y estable, técnica y global. Eran los tiempos en que Europa se asustaba ante la fiebre amarilla y el cólera, ya alejada la peste y logrado un tratamiento preventivo eficaz contra la viruela. Enfermedades rurales, crónicas, derivadas de procesos individuales, culturales, somáticos o ambientales pasan a interesar a la sanidad.

Es en este momento, en el fin del Antiguo Régimen, cuando aparece la vacuna antivariólica. Los peligros de la inoculación hacen que los médicos acepten pronto la novedad. Como vimos, por otro lado, las instituciones coloniales y las expediciones científicas habían luchado por la mejora de la medicina americana. Así, uniendo las tres tradiciones, la medicina española colonial, el éxito de las expediciones científicas y la higiene pública recién nacida, se piensa en poner en marcha la expedición de la vacuna. Johann Peter Frank había puesto en evidencia, poco antes, que la salud de los vasallos era necesaria para la población y la riqueza de las naciones, siendo deber y ventaja de los poderes absolutos mejorar las condiciones de vida en sus territorios. Era una ventaja y un deber, pues fomentaba riqueza, trabajo, salud y bienestar.

A estas tres, se une una cuarta herencia, la de la medicina militar de gran calidad que la dinastía Borbón había impuesto. Una medicina castrense, en especial cirugía militar, que se había formado en los hospitales y en los ejércitos y que practicaba la observación, la experiencia y las novedades del saber que Feijoo quería para la medicina. A esta tradición pertenece Francisco Javier Balmis, cirujano militar participante en expediciones, que llega al más alto cargo de médico real. Conocía Nueva España y había experimentado fármacos en hospitales, partidario de la vacuna se mostró su entusiasta propagador. Su expedición fue el más honroso acontecimiento de la medicina colonial española. Se asocian en su realización interés por la experiencia nueva, internacionalización de la salud pública y preocupación ilustrada por los vasallos. América y Asia fueron beneficiarias de la hazaña de Balmis y de su subdirector Salvany. Muerto éste, Balmis, tras una última estancia en México, acabó sus días en las más altas dignidades al servicio del rey Fernando VII.

A las notas que en el XIX caracterizan a la sanidad, su carácter público, estable y central, en el siglo XX se añade la profesional, técnica, y también rural e internacional, es decir, universal. La salud pública se convierte en especialidad altamente cualificada, mientras la bacteriología, la virología y la inmunología adquieren un extraordinario valor científico, necesario en las tradicionales patologías médica y quirúrgica. Reuniones y comisiones internacionales establecen sistemas supranacionales de defensa. Tras la primer guerra mundial aparece el Comité Internacional de Higiene de la Sociedad de Naciones. Tras la segunda, la OMS encabezará la lucha contra la enfermedad. Se hace por profesionales, con intercambio veloz de sanitarios e información por todo el mundo. La prioridad dedicada a África en muchas instituciones internacionales, como la UNESCO, muestra bien esos nuevos derroteros.

Al combate contra la peste, el paludismo y el cólera, la gripe y la viruela, se añaden otras frentes, como la lucha contra el alcoholismo y el tabaquismo, la tuberculosis y la sífilis, la enfermedad mental y la patología laboral. A los accidentes, la patología cardio-circulatoria y el cáncer se une el SIDA como principales miedos. La batalla no se limita ahora a puertos y ciudades, que antes se cerraban ante el miedo al contagio, pues son tenidos en cuenta otros medios naturales y sociales, en especial el campo, la familia y el mundo del trabajo y el del ocio. La enfermedad crónica es considerada ahora tanto o más que la epidémica.

Esta sanidad adquiere, pues, un carácter universal, tanto por esta colaboración internacional, como por esa profundización en los problemas internos del país y de la persona. Se atiende ahora a endemias y patologías frecuentes y serias que antes se descuidaban, o quedaban en segundo plano, y que la desaparición de otras enfermedades, la presencia de mejores medios personales, técnicos y económicos, y las reivindicaciones profesionales y ciudadanas ponen de relieve. Por tanto, el estado y los organismos supranacionales han adquirido un papel decisivo en la salud pública, como se pretendió desde las primeras medidas centralizadoras, muchas veces sin embargo en exceso burocráticas o jerárquicas, caracteres que tan sólo en las últimas décadas parecen aliviarse con la creciente participación ciudadana y comunitaria.

La medicina, con grandes logros curativos, consigue adquirir un moderno carácter preventivo y profiláctico. Al calor de ese doble incentivo internacional y personal, resurge la higiene privada, que desde muy antiguo se preocupaba de los problemas del individuo con la naturaleza y la sociedad, con la costumbre y la ley, la pasión y la moda. Se quiere conformar el estilo de vida, por medio de la culpa o la persuasión, la propaganda o la imposición, pero es preciso también mejorar los medios de vida. Las medidas sanitarias deben mantener su papel benefactor, acompañadas de

una mejora de la calidad de vida, necesaria en este nuevo mundo en que la globalización nos afecta a todos. Si el descubrimiento y la colonización de América supusieron la internacionalización de la enfermedad y de la lucha contra ella en nombre de la benefactora Ilustración, el mundo de hoy debe continuar este ejemplo de generosidad humana, científica y política, que la expedición de la vacuna supuso hace dos siglos.

SECCIÓN I

Historia de la ciencia

LA REAL EXPEDICIÓN FILANTRÓPICA DE LA VACUNA. TECNOLOGÍA, SALUD Y PROFESIÓN MÉDICA EN LA ESPAÑA DE LA ILUSTRACIÓN

JOSEP LLUÍS BARONA

Universitat de València. Valencia

INTRODUCCIÓN

Es un hecho histórico bien conocido que a finales del siglo XVIII, el médico inglés Edward Jenner advirtió que sus pacientes que habían sido contagiados por el *cow pox*, o viruela de las vacas, mostraban inmunidad ante la viruela humana, uno de los grandes verdugos epidémicos de la población europea, que causaba elevados índices de mortalidad y afectaba dramáticamente a la población infantil. Ejercía entonces como médico en su ciudad natal, la población inglesa de Berkeley, y allí inició en la década de los años 1790 una serie de experiencias que intentaban verificar el significado de ese hallazgo casual y analizar sus posibles aplicaciones profilácticas. Comenzó sus investigaciones inoculando unas gotas de pus de enfermos que padecían *cow pox* a sus pacientes que estaban expuestos a contraer la viruela y pudo comprobar que los inoculados adquirían también inmunidad frente a la temible enfermedad. Aunque los resultados de sus experiencias no se publicaron hasta 1798, su descubrimiento corrió como la pólvora por toda Europa y generó una controversia científica que sobrepasó los límites del mundo académico y científico.

Si el descubrimiento de Edward Jenner tuvo un impacto inmediato sobre la sociedad europea de su tiempo, la española no fue una excepción. Las expectativas que abría el descubrimiento, la simplicidad de su aplicación y la ideología política y social de la Ilustración coincidieron ante el evento para despertar un gran entusiasmo en muchos sectores de los pro-

fesionales de la medicina, de la política y, en general, de los partidarios de la modernidad y el progreso científico. Aunque también el descubrimiento de la vacuna y su aplicación a grandes masas de población desencadenó controversias científicas y conflictos populares, debido a las frecuentes resistencias de la población por temor a las consecuencias de dejarse inocular, lo que en ocasiones despertó recelos y resistencias.

Desde un punto de vista estrictamente sanitario, probablemente el descubrimiento de la vacuna marcó el inicio de una nueva etapa, en la que la creciente capacidad técnica de intervención y lucha contra las enfermedades infecciosas y la acción política convirtieron a la salud de los ciudadanos en el centro de las políticas públicas y en el fundamento de un progreso económico que tenía un sustento marcadamente demográfico¹. Nunca antes una innovación técnica había abierto unas expectativas tan inesperadas de hacer frente a los graves problemas de salud provocados por las epidemias.

LA RECEPCIÓN DE LA VACUNACIÓN JENNERIANA EN LA SOCIEDAD ESPAÑOLA

Apenas unos años después de hacerse públicas las primeras experiencias de Edward Jenner, en 1799, ya se publicaba en España el primer texto que apoyaba y difundía la nueva técnica, un *Compendio de la vaccina* publicado en Barcelona el año 1799. Esta publicación sirvió de preámbulo a las primeras campañas de vacunación que se realizaron en España, las cuales tuvieron lugar en algunas comarcas catalanas en el año 1800. Detrás de estas primeras experiencias de vacunación preventiva de la población hay que ver el empeño de un amplio colectivo de médicos y cirujanos que de inmediato se convencieron de que la nueva técnica podía transformar radicalmente las posibilidades técnicas de la medicina para hacer frente a las enfermedades infecciosas.

Durante los primeros años del siglo XIX, al tiempo que los ideales de la Ilustración agonizaban en una España en crisis, vio la luz una abundante literatura divulgativa sobre la vacunación, no exenta de controversia, que abarcaba tanto informes técnicos, como folletos, conferencias, anuncios, cartillas, sesiones en academias científicas y médicas, entre otros documen-

¹ Esa ideología económica y sanitaria ha sido estudiada ejemplarmente por George Rosen en diversos trabajos monográficos que finalmente sintetizó en su ROSEN, G. (1993): *A History of Public Health. Johns Hopkins, Baltimore*. Uno de los textos históricos que mejor refleja la ideología sanitaria de la Ilustración es la famosa oración inaugural pronunciada por Johann Peter Franck en la Universidad de Pavía en 1789, que llevaba por título *Oratio academica de populorum miseria, morborum generatrice* [Oración académica sobre la miseria de los pueblos, generadora de enfermedades].

tos, que incidían en la necesidad de implantar medidas de vacunación preventiva a la población en general y apuntaban a la promulgación de normas legislativas y órganos de coordinación que asegurasen la expansión de la vacuna por todas las tierras de España con las suficientes garantías sanitarias. Eran, en definitiva, los sanitarios –médicos y cirujanos– quienes reclamaban una acción política, porque la vacunación contra la viruela representó, mejor que ninguna otra hazaña científica, el sueño de la Ilustración de vencer técnicamente las enfermedades infecciosas, reducir drásticamente el tremendo drama de la mortalidad infantil y contribuir a superar la miseria de los pueblos. Unas expectativas tan importantes como siglo y medio más tarde despertaría el descubrimiento de los antibióticos y su producción industrial.

Pero el Estado ilustrado adoleció de falta de decisión en España y las iniciativas se caracterizaron, como veremos, por la ausencia de coordinación política. Fueron numerosos y dispersos los esfuerzos institucionales que trataron de difundir el descubrimiento; en Madrid, Cataluña y el País Vasco especialmente. Pero fue quizás la Real Academia de Medicina de Madrid [RANM] la que desarrolló, durante esos primeros años del ochocientos, una labor más ardua e intensa en favor de la aplicación de la nueva técnica preventiva. La postura de la RANM representa el punto de vista mayoritario entre los profesionales de la medicina y la cirugía, aunque, huelga decirlo, la difusión de la nueva técnica no estuvo exenta de la crítica de ciertos sectores de profesionales de la medicina, que desconfiaban del procedimiento y generalmente reclamaban cautela.

En esa batalla cobró un protagonismo especial el secretario de la RANM, Ignacio María Ruiz de Luzuriaga, médico de gran prestigio en la capital de la Corte y un convencido liberal defensor del reformismo sanitario, que se había formado en París y en Gran Bretaña, donde había pasado largos períodos de su vida y establecido estrechos vínculos personales y científicos con el mundo científico británico². Influido, sin duda, por el *sanitary movement* británico, Ruiz de Luzuriaga desarrolló durante su etapa de madurez en España una intensa actividad científica, principalmente en la Real Academia de Medicina, a la que implicó muy temprano en la difusión de la vacunación antivariólica. Él mismo elaboró y presentó en 1801 ante la Academia un *Informe imparcial sobre el preservativo de las viruelas*, que en la actualidad permanece manuscrito entre los *papeles sobre*

² En la Real Academia Nacional de Medicina [RANM] se conserva una amplia documentación sobre la recepción de la vacunación jennericiana en España. Son abundantes las cartas, informes técnicos y otros documentos, que forman parte de un conjunto documental catalogado como *Papeles de la vacuna*. Esta magnífica colección de documentos ha sido estudiada por diversos investigadores y merecería ser publicada como colección documental de indudable valor histórico.

la vacuna que se conservan en la Real Academia Nacional de Medicina, de Madrid.

El impacto que tuvo el descubrimiento de Edward Jenner en España fue muy notable y significativo. Según se desprende de un estudio documental realizado por G. Olagüe (1994), durante el quinquenio que va entre 1799 y 1805 se editaron en España 48 textos –folletos, informes, cartillas, libros...– sobre la nueva técnica de vacunación jennericiana. Entre esas primeras publicaciones se encontraba también la traducción realizada por F. J. Balmis del famoso tratado sobre la vacuna del médico francés Moreau de la Sarthe³. Muchas de estas obras eran folletos y cartillas que buscaban convencer a la población de la bondad del método y crear la necesaria colaboración de los ciudadanos, que resultaba imprescindible para el éxito de la medida profiláctica. Varios de los textos consultados tenían ese único objetivo y eran obra de médicos implicados en la salud pública, que formaron un movimiento espontáneo de apoyo a la vacuna. Sin duda, Balmis y Salvany se encontraban entre ellos.

Pero la nueva técnica profiláctica no estuvo exenta de polémica; una polémica que tuvo una dimensión científica y otra popular. Médicos desconfiados y resistentes a aceptar un procedimiento tan radicalmente empírico y exento de una explicación razonable por parte de los conocimientos médicos de la época. Pero también una sociedad atemorizada ante lo desconocido, la mortal viruela y los inevitables charlatanes que intentaron, como era habitual, sacar partido propio del nuevo invento con utensilios o preparados que adulteraban el material inyectable. El texto de P. Fernández de Castilla titulado «El mundo engañado por la inoculación de las viruelas» (1789), o el de V. F. Gorraíz Beaumont, «Juicio o dictamen sobre el proceso de la inoculación presentado al Tribunal de los sabios para que la juzguen», o el informe elaborado por el prestigioso médico catalán Francisco Salvá y Campillo (1785), indican que no fueron marginales las reacciones de recelo y desconfianza frente a la novedad en sectores influyentes de la medicina española.

Sin embargo, las actitudes se modificaron sustancialmente a comienzos del siglo XIX. El recelo inicial se fue amortiguando y los detractores y las polémicas entraron en declive. G. Olagüe (1994) ha demostrado que se formó en esos años en España una especie de extensa red de médicos y cirujanos empeñados en propagar la vacunación, los cuales estaban en contacto entre ellos y globalmente desarrollaron una amplia campaña propa-

³ MOREAU DE LA SARTHE, J.L. (1803). Entre la amplia bibliografía que generó en España el descubrimiento de Jenner en los primeros años del siglo XIX podemos citar los textos de Bances (1802), Cabanellas (1810), Canet (1803), los numerosos anuncios y panfletos que aparecieron durante el primer quinquenio del siglo XIX en la *Gazeta de Madrid* (1801-1804), Martínez (1802), Morales (1805) y Piguillem (1803).

gandística en muchas zonas del país, sin que hubiese ninguna estructura política o sanitaria que les diera cobijo. En esos años, las amplias expectativas que abría la vacunación preventiva ocuparon con asiduidad las páginas de los periódicos en forma de artículos de opinión, en los diarios oficiales se autorizaron campañas, aparecieron anuncios y se realizaron numerosas charlas entre la población, que buscaban difundir las bondades del descubrimiento y propagar las ventajas de la vacunación preventiva frente a ese gran verdugo de la población –principalmente la infantil– que era la viruela.

A finales de 1800, el médico catalán Francisco Piguillem realizó en la comarca de Puigcerdá las primeras experiencias de inoculación con linfa procedente de París y unos meses más tarde se realizaron experiencias de ese mismo género en Tarragona. Por aquella misma época, se inició una segunda experiencia de vacunaciones en la zona de Aranjuez y en la ciudad de Madrid, promovida por Ignacio de Jáuregui, médico de cámara de la familia Real, quien contó con la colaboración del cirujano Tomás Bueno. Utilizaron también linfa que habían recibido desde París. A partir de esos primeros intentos se tomó conciencia de la importancia que para la difusión de la vacuna tenía la disponibilidad de abundante material linfático y eso constituyó uno de los primeros asuntos polémicos, al proliferar quienes pretendieron hacer pasar por auténticos enfermos de *cow pox* a quienes no lo eran o hallaron ganado enfermo semejante al de la región donde trabajaba Jenner en lugares insólitos. La picaresca apareció de inmediato y desacreditó la credibilidad del descubrimiento.

En el verano de 1801 se inició una tercera campaña de vacunaciones en las tres provincias vascas y en Navarra, con un amplio apoyo de médicos de la zona y con un sistema de aprovisionamiento de linfa en el que intervenía la Real Academia de Medicina de Madrid, con la colaboración entusiasta de Ignacio M. Ruiz de Luzuriaga. Documentos de la época y particularmente la correspondencia mantenida por el presidente de la Academia indican que desde finales de 1800 hasta finales de 1801 se vacunaron más de 7.000 personas en Cataluña y cerca de 1.500 en Madrid, Aranjuez y el País Vasco. La *Gazeta de Madrid* recopiló una serie de testimonios directos acerca del curso que iban siguiendo las vacunaciones. De modo que durante los años que precedieron a la célebre expedición de Balmis, la sociedad española se había visto convulsionada con la difusión de la vacuna, sin encontrar los mecanismos de coordinación para llevar a cabo una vacunación masiva de la población de riesgo.

La difusión rápida de la vacunación y el entusiasmo de amplios sectores de la medicina se manifestaron de forma palpable durante los tres primeros años de aplicación de la nueva técnica, es decir, durante el trienio 1800-1803. En esa etapa su implantación fue fruto del empeño individual

y de la implicación de instituciones centrales como la RANM y otras periféricas. Sin embargo, ese esfuerzo puntual se mostró insuficiente y muy limitado ante la falta de una organización por parte de la administración del Estado, que ni siquiera puso en marcha un órgano central de apoyo y planificación como había sucedido en otros países europeos.

De inmediato se plantearon resistencias de la población a colaborar voluntariamente, problemas de abastecimiento y de conservación del *fluido vacunal* en buenas condiciones, oposición de la población a que los niños vacunados ejercieran de reservorios de pus varioloso para ulteriores vacunaciones... En definitiva, la vacunación generalizada de la población infantil planteaba problemas insolubles si no había detrás una organización sanitaria de apoyo y un sistema de suministro y almacenamiento de la linfa.

Al detectarse los primeros problemas, la Real Academia de Medicina propuso la fundación de juntas de vacunación semejantes a las que se habían creado en Inglaterra –donde se había llegado a fundar una institución hospitalaria específica, el *London Smallpox Hospital* además de la *Royal Jennerian Society*– y en otros países europeos como Francia, Alemania, Suecia, Dinamarca o Italia. Sin embargo, ni las instituciones que agrupaban a los profesionales sanitarios, ni el propio Estado fueron capaces en España de crear órganos que garantizaran un sistema planificado de vacunaciones, que garantizara el control sanitario y el suministro.

La principal medida política promulgada en España fue una norma ineficaz y anecdótica, la Real Cédula publicada en 1805, que imponía la obligatoriedad de crear una sala para las vacunaciones en todos los hospitales, cuyo cometido era el de garantizar la existencia de material en condiciones y personal preparado para llevar a cabo el procedimiento. Poco efectiva debió resultar esa medida legislativa cuando una década más tarde el gobierno tuvo que promulgar una Real Orden que reiteraba la obligación de su cumplimiento⁴ (Olagüe, 1994). Lo cierto es que la ausencia de una organización sanitaria central o siquiera periférica, la falta de decisiones políticas y la debilidad institucional de los profesionales de la medicina, limitaron las posibilidades de una implantación generalizada de campañas de vacunación y amortiguaron sensiblemente la eficacia del impulso entusiasta de los partidarios acérrimos de la nueva técnica profiláctica (Calleja Folguera, 1988).

Las implicaciones sociales y sanitarias de la variolización y la novedad que representaba hacer frente a su aplicación profiláctica a grandes sectores de la población influyó considerablemente en las tareas tradicionales de algunas Reales Academias de Medicina y les obligó a redefinir su orien-

⁴ Confirma esta situación de falta de rigor y de discrecionalidad entre las instituciones hospitalarias el trabajo de SANTAMARÍA, E. (1990).

tación hacia los grandes problemas de la salud pública, al comprender la importancia de la educación sanitaria, tanto de los profesionales como de la población en general. Es en ese contexto en el que Ruiz de Luzuriaga elaboró su *Informe imparcial sobre el preservativo de las viruelas* (1801) a requerimiento del Protomedicato. En octubre de ese año solicitó al monarca autorización para acomodar una de las salas de la Academia a la práctica de vacunaciones gratuitas, para que, de ese modo, se garantizase la correcta aplicación del procedimiento, la pericia profesional y pudiera lucharse contra el intrusismo y la charlatanería de quienes se habían afanado en pescar a río revuelto, intentando lucrarse en condiciones poco higiénicas y sin tener la competencia profesional para hacerlo.

Uno de los que intervinieron en esa labor de análisis de los acontecimientos y divulgación de las nuevas técnicas fue Antonio José Cabanellas, que en aquellos años ostentaba el cargo de Inspector general de Epidemias y Contagios de los Reynos de Valencia y Murcia. Cabanellas escribió una *Memoria sobre la vacuna, impresa para instrucción de los padres de familia de los reynos de Valencia y Murcia*⁵. Su texto es un folleto breve, en el que previene a la población de los adulteradores y de quienes quieren lucrarse de la aplicación de la técnica, intenta explicar la racionalidad del descubrimiento de Jenner y convencer así a la población para que colabore en su difusión. Decía, entre otras cosas, Cabanellas:

«Es pues la Vacuna una enfermedad nueva, propagada desde las vacas a la especie humana, y en ésta de un individuo a otro por medio de la inoculación.

Aunque según la opinión vulgar sólo se divide en verdadera, y falsa, atribuyendo exclusivamente a la primera la virtud preservativa, sin límites, ni excepción alguna...

... Lo mismo acontecerá quando el sugeto en que se inxiera haya recibido anteriormente la semilla de las viruelas, o aunque estuviere ya vacunado las adquiriese antes de que la Vacuna complete el tiempo que necesita para preservar: y en todos los casos en que sea falsa, como si el inxerto se hace con virus de un sugeto que ya haya pasado las viruelas, o la Vacuna verdadera, regular constitucional...

... De lo dicho se infiere quan numerosos deban ser los casos de falsas Vacunas y de verdaderas que por haber degenerado en su carrera, o hallarse ya los vacunados contagiados de las viruelas, no los preservaron de esta enfermedad, ni a los que sucesivamente se vacunaron de ellos, y quan infundada es la opinión de aquellos, que por haber tenido la desgracia de ser uno de estos, dudan de la eficacia de este precioso preservativo.

No basta, pues, que sepamos distinguir la Vacuna falsa de la verdadera; es necesario que observemos si ésta es regular o irregular, si obra sobre toda la constitución o únicamente en el parage del grano, como la viruela tópica...

⁵ CABANELLAS CLADERA, Miguel José (1810): *Memoria sobre la vacuna, impresa para instrucción de los padres de familia de los reynos de Valencia y Murcia*. Viuda de Muñiz e Hijo, Murcia.

La operación es tan sencilla y fácil que puede practicarla cualquiera, sin el menor peligro. El modo más seguro es el de brazo a brazo; regularmente se prefiere la parte media e interna, o bien la anterior de él... para ello se dan unas ligeras friegas en dicha parte, y extendiendo el cutis con la mano izquierda se pica suavemente con la derecha el rodete del grano con la punta de la lanceta, ú otro instrumento apropiado; y recogiendo la gotita de la serosidad vacunal que sale inmediatamente, sobre su filo, se hacen una o más incisiones o picaduras ligeras y con dos dedos de separación, extrayendo sucesivamente del rodete una nueva gotita de serosidad para cada una, al paso que se vaya haciendo, para que queden perfectamente bañadas y cubiertas de ella: enseguida se pone un cabezal y se sujeta toda con una venda, o bien se dexan las incisiones al ayre libre según se acostumbra en algunas partes.

Como dichas incisiones sólo se dirigen a facilitar la absorción del virus vacunal, y ésta es obra puramente de los vasos linfáticos, existentes debaxo de la cutícula, debe ponerse particular cuidado en hacerlas sumamente superficiales, para que no haya efusión de sangre; y en caso de que resulte, se enxugará suavemente con un lienzo fino, antes de aplicarles el líquido preservador»⁶.

Procuraba Cabanellas explicar con palabras accesibles el procedimiento y tranquilizar a la población sobre los escasos riesgos de la técnica. Relataba también los síntomas de la vacuna «verdadera y regular» y la distinguía de la «falsa vacuna», y acababa con el siguiente presagio:

«No malogremos pues un remedio que nos ofrece unas esperanzas tan lisonjeras, bendigamos a Dios, que nos lo ha dispensado en nuestro tiempo por medio del Dr. Jenner, y finalmente no cesemos de darle gracias por habernos proporcionado un Jefe tan humano, que a pesar de las graves ocupaciones que lo rodean, se toma tanto interés en generalizarlo en todas las poblaciones de su jurisdicción; para que por este medio consiga la patria un crecido número de individuos, que sin el, hubiera sido víctimas de las viruelas. Es quanto puedo desear como Inspector general de Epidemias y Contagios de los Reynos de Valencia y Murcia»⁷.

La búsqueda de cabañas de ganado vacuno con idénticas propiedades que las vacas empleadas por Jenner llevó a ciertos episodios en los que gente con pocos escrúpulos intentó falsificar hallazgos que después resultaron inexistentes. A finales de 1803, Ruiz de Luzuriaga solicitaba formalmente la creación de una Junta Central de Vacunación en la Corte madrileña y la organización de unas juntas locales de acuerdo con el modelo ilustrado que se aplicaba a las juntas de sanidad. Sin embargo, su petición no fue atendida y su proyecto nunca llegó a desarrollarse.

⁶ CABANELLAS CLADERA, M.J. (1810), pp. 8-9.

⁷ *Ibidem*, p. 23.

LA ÚLTIMA GRAN EXPEDICIÓN DEL IMPERIO

Ese es el trasfondo social y científico en el que conviene situar la personalidad de Francisco Javier Balmis Berenguer (Alicante, 1753-Madrid, 1819). Balmis, como Ignacio Ruiz de Luzuriaga, Mateo Seoane y muchos otros, perteneció a una generación de cirujanos y médicos ilustrados, que aspiraron a introducir la modernización científica y el espíritu de la Ilustración en la sociedad española, para elevarla al rango intelectual de los países más avanzados. Su vida fue una constante aventura científica que tuvo su principal exponente en la *Real Expedición Filantrópica de la Vacuna*, iniciada en noviembre de 1803, con el noble objetivo de extender por la mayor parte del continente americano, y el mundo en general, la nueva práctica preventiva de la variolización. Con la aventura científica de Balmis se cerraba una etapa de utopías científicas españolas que se habían iniciado con Colón y Francisco Hernández, siempre con el referente del Nuevo Mundo americano.

Como se ha establecido por los estudiosos de su biografía, Francisco Javier Balmis había nacido en Alicante en el seno de una familia de cirujanos y desde joven se había iniciado como practicante junto al cirujano mayor del Hospital militar de aquella ciudad, en una época en que la profesión quirúrgica estaba estrechamente vinculada a los ejércitos y a las acciones militares⁸. De ahí que muchos de los aspirantes a cirujano realizasen su formación en instituciones militares o participando en contiendas bélicas, como es el caso de nuestro cirujano, que participó en la expedición militar de Carlos III contra los piratas de Argel de 1775. Superadas las pruebas reglamentarias, obtuvo en 1778 del Tribunal del Protomedicato de Valencia el título de cirujano latinista, que le otorgaba un rango destacado entre la pluralidad de títulos que daban competencia profesional a los prácticos de la cirugía. No se separó de su actividad en los ejércitos y tras participar en el frustrado sitio de Gibraltar de 1780 embarcó por primera vez hacia América como cirujano militar y permaneció después en México durante más de una década. Fue una etapa muy fructífera de su vida profesional.

Durante su estancia en la capital mexicana ejerció como cirujano mayor en el Hospital del Amor de Dios, donde se ocupó especialmente del tratamiento de enfermos aquejados de sífilis y otras enfermedades venéreas. El interés por el tratamiento de estas enfermedades de transmisión sexual le llevó a viajar por diversas regiones del país en busca de remedios vegetales autóctonos. Como consecuencia de ello ensayó varias plantas tradicionales utilizadas por los curanderos indígenas. Se inició entonces en él

⁸ Cf. BALAGUER PERIGÜELL, E. (1996), y RAMÍREZ MARTÍN, M.S. (1999).

una afición por la botánica –especialmente por aquella con aplicaciones a la terapéutica– que le hizo llegar a España en 1792 cargado de plantas de ágave y begonia, que había trasladado para realizar experiencias sobre sus cualidades terapéuticas para *la curación del vicio venéreo y escrofuloso*. Sus obstinados intentos de obtener reconocimiento en España de la eficacia terapéutica de esas plantas frente al mal venéreo desencadenaron una agria polémica en el seno del Protomedicato –máxima institución de la Corona de Castilla para la regulación del ejercicio y la profesión médica–. A pesar de ello sus experiencias tuvieron al parecer cierta repercusión, se incorporaron a los remedios utilizados en los hospitales españoles y extranjeros y prueba de ello es que en el diccionario botánico de la flora mexicana se da el nombre de *begonia balmisiana* a la especie importada por Balmis, en reconocimiento de su primicia.

Desde los primeros años de su carrera el prestigio profesional de Balmis como cirujano fue en aumento: fue segundo y después primer ayudante de cirugía de los hospitales reales y militares de Zamora a comienzos de los años 1770, más tarde se graduó en artes (1787) y fue bachiller en medicina por la Universidad de Toledo (Nueva España). Tras su regreso a la península se le nombró miembro de la Real Academia de Medicina de Madrid, que tantos esfuerzos, como hemos visto, realizó a favor de la incorporación de la profilaxis de Jenner, y fue también cirujano de cámara desde 1795. Su amplia experiencia americana le convirtió frecuentemente en consultor frente a problemas sanitarios como la fiebre amarilla declarada en Cádiz al iniciarse el siglo XIX y transmitida por embarcaciones que procedían de tierras americanas. No obstante, su biografía estuvo marcada principalmente por ser el máximo responsable de la *Real Expedición Filantrópica de la Vacuna*, que se inició en 1803.

La expedición de la vacuna constituye posiblemente el último gran proyecto universal y científico de una monarquía española que en los años sucesivos vería agravado drásticamente su proceso de decadencia. Francisco Javier Balmis estuvo al frente de esta gran expedición –inspirada por el mismo espíritu que animó tantas otras expediciones científicas de las monarquías europeas durante la Ilustración– cuyo objetivo era extender la práctica de la vacunación antivariólica por las islas de las Antillas, México y los demás países de América central y del sur, las islas Filipinas, Macao, Cantón y Santa Elena. La expedición duró tres largos años de sacrificios, alegrías, muerte y penuria; los que van entre 1803 y 1806. Pero cuando regresó a España sano y salvo de una expedición que salvó vidas, pero vio también morir a algunos de sus promotores más destacados, Balmis se encontró con la invasión de las tropas francesas de Napoleón y la ulterior llamada *guerra de la independencia*, iniciada en 1808. Decidió entonces huir de la dramática situación española y regresó a América en 1810, donde

permaneció hasta 1813. Ese año se instaló en España definitivamente, fue nombrado cirujano de cámara de Fernando VII y miembro de la Junta Superior de Cirugía del Reino.

Desde que tuvo conocimiento de los trabajos de Jenner y de la obra de J.L. Moreau de la Sarthe, Francisco Javier Balmis se interesó vivamente por las posibilidades preventivas que abría la vacuna. Fue el primer traductor al español del *Traité historique et pratique de la vaccine* (1801) de Moreau, que se publicó en versión española en 1803⁹, el mismo año en que se iniciara la célebre expedición. De inmediato se convirtió en un gran propagandista de la novedad científica, que contribuyó de manera determinante a la popularidad y a la divulgación del procedimiento. Hay que tener en cuenta que la viruela había afectado directamente a la familia del monarca Carlos IV y eso le predispuso también favorablemente para respaldar una expedición amparada por Balmis, que buscaba propagar la vacunación a lo largo y ancho de todas las posesiones de la Corona española en ultramar.

Por otra parte, la coyuntura no podía ser más favorable para el proyecto. En 1802 se había desencadenado un brote epidémico de viruela en las ciudades de Bogotá y Lima. A instancias de Godoy, la Corona española había organizando el envío de dos barcos cargados con algunas vacas portadoras de la viruela vacuna, el *cow pox*, y un grupo de niños que no habían padecido la enfermedad. En esas circunstancias, el proyecto de la *Real Expedición filantrópica* fue alentado sin reticencias por los grandes cirujanos de la corte: Ignacio Lacaba, Antonio Gimbernat y Leonardo Galli, con el asesoramiento del venezolano José Felipe Flores, autor de un informe que recibió el beneplácito de la Junta de Cirujanos de Cámara y que originó un proyecto de expedición contenido en diez puntos. Ese es el proyecto que fue finalmente rematado por otro que elaboró Balmis y refrendó definitivamente el Consejo de Indias. El proyecto de expedición eludía organizar expediciones específicas dirigidas a cada virreinato, lo que hubiera complicado sustancialmente la práctica del proyecto. El 18 de junio de 1803 se presentó ante el Protomedicato un *Reglamento* y un *Derrotero* para «conducir con la mayor brevedad posible la vacuna verdadera y asegurar su feliz propagación en los cuatro virreinos de América, provincias del Yucatán y Caracas y en las indias Antillas».

El método ideado para llevar a cabo la experiencia profiláctica intentaba poner en marcha un modelo de organización que ni siquiera se había conseguido aplicar en España. Se basaba en la creación de una serie de juntas de vacunación en cada territorio. Desde España debía trasladarse a

⁹ MOREAU DE LA SARTHE, J.L. (1803): *Tratado histórico práctico de la vacuna*. Traducido por el Dr. D. F. J. Balmis. Imprenta Real, Madrid.

un grupo de niños que habían de servir de cadena para las vacunaciones al recibir inoculaciones sucesivas brazo a brazo. Con todos los preparativos, la corbeta llamada *María Pita* zarpó desde el puerto de la Coruña el 30 de noviembre de 1803 con un equipo técnico formado por Francisco Javier Balmis, como director y máximo responsable, José Salvany como subdirector, varios ayudantes sanitarios, los animales y veintidós niños expósitos de la Casa de expósitos de La Coruña, que estaban bajo el cuidado de la directora del centro, Isabel López Gandalla. El reclutamiento de los expósitos evitaba las reticencias de tantos padres frente al uso de sus propios hijos.

La expedición descendió en primer lugar hacia Tenerife, donde realizó las primeras experiencias de inoculación; desde allí se trasladó hasta Puerto Rico y arribó después a Puerto Cabello (Venezuela), su primer puerto en el continente americano, donde fue recibida la embarcación con un gran alborozo. Allí se vacunaron ejemplarmente una treintena de niños de las mejores familias y se inició, como estaba previsto, la expansión de la técnica hacia las demás ciudades de Venezuela, en cuya capital, Caracas, se fundó la primera junta central de vacunación.

Tras casi dos meses en Venezuela, la expedición se dividió en dos partes, que siguieron trayectorias distintas bajo la dirección, en cada caso, de Salvany y Balmis. El primero se dirigió a Santa Fe de Bogotá, Perú y Buenos Aires, hubo de afrontar serias dificultades para la navegación y también la oposición beligerante del Virrey de Perú, que no favoreció en absoluto el éxito de la empresa, sino que se opuso a ella en todo momento. La expedición de Balmis se dirigió hacia La Habana y el Yucatán, desde donde se expandió por México.

Normalmente las inoculaciones no se realizaban en instituciones hospitalarias, sino en viviendas particulares. Desde México encararon rumbo a las Filipinas, donde llegaron en febrero de 1805, y desde allí se dirigieron rumbo a Macao y China. Algo más de un año transcurrió hasta su llegada a la Isla de Santa Elena en junio de 1806, desde donde se trasladaron a Lisboa y finalmente a Madrid, dando por finalizado el itinerario de la accidentada expedición.

Con independencia de la espectacularidad de una expedición de esta envergadura, su resultado científico fue francamente desigual, aunque contribuyó de forma definitiva a divulgar un método profiláctico que tendría una gran repercusión práctica en todas las campañas preventivas aplicadas en nuestra sociedad contemporánea. La respuesta de las propias poblaciones indígenas y de las oligarquías locales fue distinta en cada caso y estuvo normalmente influida por la posición que adoptaron las autoridades políticas, religiosas y militares en cada lugar. Si, por ejemplo, en Venezuela la Iglesia y los estamentos militares colaboraron en ofrecer una imagen posi-

tiva de la vacunación, por el contrario Salvany encontró en Perú dificultades insalvables planteadas por los gobernantes y esa situación polarizó las actitudes de la población desde un entusiasmo exaltado hasta la animadversión o la más absoluta indiferencia. La falta de colaboración y las resistencias eran entonces insalvables.

Desde un punto de vista estrictamente sanitario, los objetivos de la expedición eran tan ambiciosos que difícilmente podían verse colmados: la universalización de la vacuna ni siquiera en nuestros días se ha logrado, pero no cabe duda de que la expedición encabezada por Balmis tuvo un doble mérito: el de difundir la utilidad de la vacunación y la idea de la profilaxis más allá de los ambientes estrictamente médicos, teniendo un efecto educativo e higiénico sobre el conjunto de la población. Pero también obtuvo un efecto inmediato. Aunque limitado, la *Real Expedición Filantrópica de la Vacuna* se aplicó específicamente a niños, lo que a medio plazo seguramente significó una mejora de la inmunidad frente a la viruela y eso tuvo lugar principalmente en los núcleos urbanos de las regiones costeras del continente americano. Fue en ese contexto en el que la población infantil de las clases acomodadas de amplias regiones del continente americano pudieron beneficiarse de la nueva técnica. Por el contrario, poco se propagó entre los indígenas y los niños de las clases populares, que aun hoy, dos siglos más tarde, padecen la lacra de su exclusión en relación con las medidas preventivas que de modo tan eficaz ha desarrollado la medicina del siglo xx.

FUENTES HISTÓRICAS

a) Documentos de archivo

Real Academia Nacional de Medicina [RANM]

- Real Academia Nacional de Medicina, Madrid [RANM], *Papeles sobre la vacuna*.
- Cartas de Aréjula a Ruiz de Luzuriaga, 4 y 25 de agosto de 1801, 17-2.^a, S. Gobierno 18.
- Cartas de Lope G.^a de Mazarredo a Ruiz de Luzuriaga de 22 agosto y 29 septiembre, 1801.
- Informe imparcial sobre el preservativo de las viruelas... 1802, 23-4.^a, Biblioteca, fol. 1-48v.
- Carpeta 11, doc. 698 (Informe de Ruiz de Luzuriaga a la Jta. de la Acad. Medicina de Madrid, de 21.12, 1803 sobre problemas, dificultades y resistencias de la población).

- Carpeta 22, doc. 1344.
- Libros de acuerdos de la Real Academia Médica Matritense, años 1791-1815.

Archivo Histórico Nacional [AHN]

- Estado, Leg. 3215, exp. 241, docs. 100-102: resistencias de la población a la aplicación de la vacuna. Escrito de Orencio de Santolaria, Corregidor de Alcalá la Real, León, a Pedro Ceballos (10-7-1804).

Archivo de Indias [AI]

- Expediente sobre la introducción de la vacuna en España, América y Filipinas. Legajo 1558 A (1803-1820), asentamientos 1147, 1214.
- Expediente de la vacunación de las Islas Canarias, Legajo 1558 B, 1789-1807.

b) Fuentes impresas

- BALMIS, F.J. (1794): *Demostración de las eficaces virtudes nuevamente descubiertas en las raíces de dos plantas de Nueva España, especies de Ágave y de Begonia, para la curación del vicio venéreo y escrofuloso, y de otras graves enfermedades que resisten al uso del Mercurio, y demás remedios conocidos*. Imprenta viuda de D. Joaquín Ibarra, Madrid.
- BANCES, Diego de (1802): *Tratado de la vaccina o viruela vacuna: transmitido al género humano para preservarlo de la viruela natural ó de los árabes...* (Imp. de la Viuda de Longás e Hijo, Pamplona).
- CABANELLAS CLADERA, Miguel José (1810): *Memoria sobre la vacuna, impresa para instrucción de los padres de familia de los reynos de Valencia y Murcia*. Viuda de Muñiz e Hijo, Murcia.
- CANET, J. (1803): *Conversaciones sobre la vacuna, muy útiles e importantes*. Segismundo Bou, Cervera.
- CHINCHILLA, A. (1841-1846): *Anales históricos de la medicina en general y bibliográficos de la española en particular*. Imp. López y Cía, vol. IV, Valencia, pp. 185-186.
- CORTEZO, C.M. (1903): *Datos históricos acerca de la vacuna en España. Leyes y Decretos contra la viruela. Vacunación obligatoria*. Imp. Católica, La Prensa de Madrid, Madrid, 133 pp. [55-68 y 69-70].

- FERNÁNDEZ DE CASTILLA, P. (1789): *El mundo engañado por la inoculación de las viruelas*. Imp. Jiménez Carreño, Cádiz.
- Gazeta de Madrid*, 1801-1804.
- GIL Y ALVÉNIZ, M. (1820): *Colección de Memorias Médicas*. Ibarra, impresor de Cámara, Madrid, 235 pp.
- GONZÁLEZ, F. (1814): *Discurso médico-político sobre el estado de abandono en que se halla la práctica de la Vacuna*. Imp. Sánchez, Madrid.
- GORRÁIZ BEAUMONT, V.F. (1785): *Juicio o dictamen sobre el proceso de la inoculación presentado al Tribunal de los sabios para que la juzguen, por el Dr. en Medicina D. Franciscó Salvá y Campillo*. José Longás, Pamplona.
- MARTÍNEZ, V. (1802): *Tratado histórico-práctico de la Vacuna*. Benito Cano, Madrid.
- MORALES, J. (1805): *Cartilla de vacunar...* Pedro de la Rosa, Puebla de los Ángeles.
- MOREAU DE LA SARTHE, J.L. (1803): *Tratado histórico práctico de la vacuna*. Traducido por el Dr. D. F.J. Balmis. Imprenta Real, Madrid.
- PIGUILLEM, F. (1803): *La vacuna vindicada, o aviso interesante al público sobre esta inoculación*. Sierra Martí, Barcelona.

REFERENCIAS

- ALBIÑANA Y SANZ, J.M. (1919): «El doctor Balmis y su obra». *El Siglo Médico*, 66: 125-129.
- ARCHILA, R. (1969): *La expedición de Balmis en Venezuela*. IV Congreso Panamericano de Historia de la Medicina, Caracas.
- BALAGUER PERIGÜELL, E. (1996): *Balmis o l'esperit de la Il·lustració en la medicina espanyola*. Generalitat Valenciana, València.
- BALLESTER AÑÓN, R. (1986): «Repercusiones y significado de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna». En: Alberola, A.; Laparra, E. (eds.). *La Ilustración Española*. Instituto Gil Albert, Madrid, pp. 35-44.
- BARONA VILAR, J.L. (2001): «Francisco Javier Balmis y la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna (1803-1806)». *Eidon, Revista de la Fundación de Ciencias de la Salud*, 7: 24-27.
- CALLEJA FOLGUERA, M.C. (1988): *La reforma sanitaria en la España Ilustrada*. Universidad Complutense, Madrid.

- CASTILLO Y ROMPER, J. (1912): *Real Expedición filantrópica para proteger la vacuna en América y Asia (1803) y progresos de la vacunación en nuestra Península en los primeros años que siguieron al descubrimiento de Jenner*. R.D. de Rojas, Madrid.
- CHABÁS, J. (1888): «El doctor Francisco Javier Balmis y Berenguer». *El Archivo*: 5-8.
- CLAVIJO Y CLAVIJO, S. (1935): «Prioridad de los médicos de la Armada en la introducción y propagación de la vacuna jenneriana en la América Española». *El Siglo Médico*, 96 (4259): 150.
- COOK, S.F. (1956): «Francisco Javier Balmis and the introduction of vaccinations to Latin America». *Bull Hist Med*, 11: 17; 12: 70-101.
- DÍAZ DE IRAOLA, G. (1948): *La vuelta al mundo de la expedición de la vacuna*. Escuela de Estudios Hispanoamericanos, Sevilla.
- GIMENO CABAÑAS, A. (1923): «La Expedición de Balmis». *El Siglo Médico*, 71: 453-457.
- MARISCAL, N. (1923): «Prelusión histórica sobre la vacuna. Homenaje a Jenner». *El Siglo Médico*, 71 (3617-8): 329-33.
- MORENO CABALLERO, E. (1885): *Sesión apologética dedicada al Dr. D. Francisco Xavier de Balmis y Berenguer*. Instituto Médico Valenciano, Valencia.
- NIETO ANTÚNEZ, P. (1981): *La rectora de la casa de expósitos de La Coruña, excepcional y olvidada enfermera en la expedición Balmis*. Instituto «José Cornide» de Estudios Coruñeses, La Coruña.
- OLAGÜE, G., *et al.* (1994): «Carta de I.M. Ruiz de Luzuriaga...». *Dynamis*, 14: 305-337.
- OLAGÜE, G. (1995): «La introducción de la vacunación jenneriana en España (1799-1805)». En: *Malaltia i Cultura*. Universitat de Valencia, Seminari d'Estudis sobre la Ciència, Valencia, pp. 251-273.
- OLAGÜE DE ROS, G.; ASTRAIN GALLART, M. (1995): «Propaganda y filantropismo: los primeros textos sobre la vacunación jenneriana en España (1799-1801)». *Medicina e Historia*, 56: 9.
- OVIETA, A. (1860): «Historia de la Vacuna». *El Siglo Médico*, 7: 332-37.
- RAMÍREZ MARTÍN, M.S. (1999): *La mayor hazaña médica de la colonia: la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna en la Real Audiencia de Quito*. Abya-Yala, Quito.
- RAMÍREZ MARTÍN, M.S. (2002): *La salud del imperio: la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna*. Doce Calles, Aranjuez.

- REGLI FERNÁNDEZ, E.; PALMA ALONSO, F. (1936): «Archivo de Indias de Sevilla. Introducción de la vacuna en América». *Trabajos de la Cátedra de Historia Crítica de la Medicina*, 7: 471-480.
- RIGAU-PÉREZ, J. (1992): «La difusión en Hispanoamérica de las primeras publicaciones españolas sobre la vacuna (1799-1804)». *Asclepio*, 44: 165-179.
- RICO AVELLO, C. (1956): *La expedición de Balmis*. XV Congreso Internacional de Historia de la Medicina, Madrid-Alcalá.
- RUIZ MORENO, A. (1956): *Introducción de la vacuna en América (Expedición de Balmis)*. Buenos Aires.
- RUMEU DE ARMAS, A. (1940): *La inoculación y la vacuna antivariólica en España*. Valencia.
- SANTAMARÍA, E. (1990): «Las salas de vacunación en los hospitales peninsulares a principios del siglo XIX». *Dynamis*, 10: 303-322.
- SMITH, M.M. (1974): *The «Real Expedición Marítima de la Vacuna» in New Spain and Guatemala*. The American Philosophical Society, Philadelphia.

LA HISTORIOGRAFÍA CIENTIFICOMÉDICA SOBRE BALMIS Y LA REAL EXPEDICIÓN FILANTRÓPICA DE LA VACUNA

EMILI BALAGUER I PERIGÜELL

Universidad Miguel Hernández d'Elx. Alicante

El estudio de la aproximación historiográfica a la figura de Francisco Xavier de Balmis y la Expedición de la Vacuna, constituye un buen modelo de las grandes diferencias que puede haber, tanto en el contenido como en la forma, en la visión de un personaje y en un mismo acontecimiento de la historia, sea cual fuere su naturaleza. Pero en los estudios biográficos se manifiesta con una evidencia paladina. En ellos suele dominar, habitualmente y durante un periodo determinado, un prototipo concreto que da una imagen de uniformidad aparente a todos los biografiados, por muy diferentes que sean entre sí. Como ya subrayó Fullmer en 1971 (Fullmer, 1971), se trata de un fenómeno relacionado con las modas dominantes, tanto en el campo historiográfico como en la ciencia; sin olvidar el medio intelectual y social en el cual se ha gestado el trabajo.

En el caso que nos ocupa, llama la atención la irregularidad de la propia producción bibliográfica, que de alguna manera estará sujeta a las circunstancias de oferta y demanda y de forma muy especial a una serie de aportaciones clave en la investigación que facilitaron, en cierta medida, fundamentar opiniones *a priori* con una importante carga ideológica. Posiblemente, también en el acontecimiento que nos ocupa, sea aplicable la tesis de Nicholson para las biografías británicas, de que en periodos de confianza y estabilidad, las biografías son sustituidas por hagiografías y que, por el contrario, en tiempos de escepticismo y crisis, el acercamiento a las figuras históricas pueden servir de estímulo no exento de didactismo mo-

ralizante (Nicholson, 1959)¹. Pero al margen del sustrato ideológico del autor del estudio, no cabe ninguna duda del papel contaminador, en la historiografía de un personaje o un acontecimiento histórico, de las primeras publicaciones sobre los mismos. En el caso que nos ocupa es muy significativo que las síntesis, más o menos elaboradas, e incluso los plagios de algunas aportaciones anteriores, es todo lo que hemos tenido en más de un siglo.

Un sencillo análisis cuantitativo sobre las publicaciones acerca de Balmis, su obra y la Expedición, indica la peculiaridad con que se ha abordado el tema y pone de relieve muchos de los factores que hemos comentado. Considerando de una manera laxa el contenido de las publicaciones, es decir, no solo las que tienen como objeto explícito el estudio de las aportaciones del cirujano alicantino, la Expedición y sus componentes y los avatares y consecuencias de la misma; sino también la presencia, mayor o menor, de estos hechos en estudios con un objetivo más general o distinto, pero totalmente relacionados de alguna manera con ellos; incluyendo, además aquellas aportaciones que, estando totalmente al margen de este tipo de problemas, pueden ofrecer, de manera muy directa, herramientas para una justa interpretación del hecho histórico que a nosotros nos interesa, tanto en sus repercusiones sanitarias y de organización de la misma en las colonias, como incluso en su posible incidencia en la creación de una conciencia autónoma en la comunidad científica latinoamericana. El número de publicaciones desde 1846 hasta el 2002, es en total de 109, correspondientes a 84 autores. De los cuales 68 han publicado un solo trabajo; diez, dos publicaciones; cuatro, tres; uno, cuatro, y con cinco trabajos también un solo autor que sería el máximo productor. Se trata de Susana María Ramírez Martín. La descripción de la evolución cuantitativa de la producción histórica, sobre el tema que nos ocupa, evidencia una tendencia mantenida a ocuparse del mismo, que se inicia en la década de los setenta y alcanza su máxima expresión en el 2002.

Dejando aparte las críticas de fondo a la aplicación de los métodos cuantitativos en la investigación histórica y su supuesta o real objetividad y las polémicas en torno a Solla Price (Solla Prieto, 1969), es evidente que en una muestra como la que estamos analizando la cuantificación aporta información escasamente significativa e incluso deformante, ya que entre las cinco publicaciones de Susana Ramírez y los cuatro de Miguel Parrilla, hay una diferencia mucho mayor que la de un trabajo. Con un diseño adecuado del plan de trabajo, hemos de iniciar nuestra búsqueda a partir del quin-

¹ Un estudio más reciente del significado de las biografías en la historiografía científica, SHORTLAN, M., y YEO, R. (edit.) (1996): *Telling Lives in Science*, Cambridge Univ. Press, Cambridge.

queno 1841-1846, fecha de publicación de la *Historia* de Anastasio Chinchilla (1801-1867) y el primero en abordar con intencionalidad histórica el estudio de la figura y la obra de Balmis (Chinchilla, 1841-1846a). Es bien conocida la peculiaridad de los puntos de vista de este historiador de la medicina así como la fiabilidad de sus fuentes de información. Por ejemplo, cita una *Introducción para la conservación y administración de la vacuna, y para el establecimiento de juntas que cuiden de ella*, que, según Chinchilla, publicó Balmis en Madrid, en 1796 y de la que no cita impresor (Chinchilla, 1841-1846b). Con toda seguridad, tomó la noticia del repertorio de Pastor Fuster, sin verificación de ninguna clase (Pastor Fuster, 1827-1830). El hecho de que esta publicación no haya sido localizada en ninguna biblioteca, ni que sea citada en repertorios posteriores, nos hace pensar en una confusión de nuestro historiador repetida de forma acrítica por Chinchilla, actitud, por otra parte, nada infrecuente en él.

Posiblemente el mayor desenfoque y el tema más necesitado, todavía, de una investigación sistemática y una buena síntesis, sean las biografías de Balmis y Salvany, así como sus relaciones con el resto de los miembros de la Expedición que, por lo que se intuye más que se sabe, fueron complejas y determinantes, en cierto modo, del funcionamiento de la misma en algunos momentos. Desde los primeros estudios se ha centrado la atención en la responsabilidad del cirujano alicantino como cabeza de la Expedición, lo que ha derivado en imprecisiones de algún calado. Por ejemplo, se omite o minusvalora el hecho de que fuera un introductor de notoriedad, en España y en Europa, de la materia médica americana y que, por su condición de médico, la aplicara en la terapéutica de ciertas enfermedades venéreas; con notable repercusión social. Balmis no era un cirujano desconocido antes de la Expedición, sino, muy por el contrario, un profesional con cierto prestigio en algunos medios europeos. Su *Demonstración de las eficaces virtudes nuevamente descubiertas de las raíces de las plantas de la Nueva España, especie de Ágave y Begonia, para la curación del vicio venéreo y escrofuloso...*, que publicó en 1794 (Balmis y Berenguer, 1794), origen de una polémica en su aplicación; lo podemos encontrar no sólo en numerosas bibliotecas españolas, sino también en la National Library of Medicine de Bethesda, en el British Museum y en la Wellcome Library for the History of Medicine de Londres. Al año siguiente fue traducida al italiano (Balmis y Berenguer, 1795). Esta versión también la encontramos en las bibliotecas citadas y además en la Bibliothèque Nationale de París y en la de Wolfenbüttel; en esta además se guarda la traducción alemana, menos difundida que las anteriores (Balmis y Berenguer, 1797). En resumen, Balmis no era un profesional anónimo cuando postula su derrotero y pretende el favor del protomédico Antonio de Gimbernat para su aprobación. Mucho más oscura se presenta la última década

de su vida, por la ausencia de documentación localizada, hasta el momento, posiblemente a consecuencia de los incidentes provocados por la invasión de las tropas francesas y en los que nuestro médico se vio implicado de algún modo. El tópico nos habla de olvido y menosprecio de su figura, habría que estudiarlo. Ya veremos que lo primero no es cierto y que de la posible subestima poco sabemos. En este sentido Joan Riera ofrece alguna documentación inédita al respecto (Riera Palmero, 1981)².

La trayectoria de Salvany antes de la Expedición sigue siendo un gran vacío, relativamente cubierto por un breve perfil biográfico de Parrilla Hermida, el segundo productor en número de trabajos, en el conjunto de tres aportaciones en las que se ocupa de algunos aspectos del viaje (Parrilla Hermida, 1977)³. Para ello utilizó su expediente personal en el Archivo General Militar de Segovia y el Libro de matrícula de Latinos del Real Colegio de Cirugía de Barcelona, así como el Archivo de Indias. El resto es información conocida de publicaciones de carácter general. Puede intuirse que el nivel profesional de Salvany era excelente y su calidad humana ejemplar, como por otra parte se desprende de sus actuaciones al dirigir una de las dos subexpediciones.

El resto de los miembros de la Expedición tampoco han merecido una mayor atención y en realidad solo disponemos de información parcial como la que nos ofrece Parrilla sobre el Ayudante Antonio Gutiérrez Robredo, Perera y Prats sobre Pedro Ortega o la de una persona clave en el éxito de la misión como el de la Rectora de la Casa de Expósitos de la Coruña (Parrilla Hermida, 1976; Perera y Prats, 1967)⁴.

Un indicador objetivo de la huella histórica de la Expedición, puede ser su presencia en estudios historicomédicos de características más generales. En Europa, la erudición biobibliográfica es parca en sus referencias, como se desprende del estudio de Josep Lluís Barona (Barona Villar, 1990). Solo el *Biographisches Lexikon* cita a Balmis, de manera muy especial como introductor de ágave y la begonia y hace un breve alusión a su condición de director de la Real Expedición (Hirsch, 1962). Lo mismo podemos afirmar de los estudios universales: V. Fossel, en su participación en el *Handbuch*

² Publica el memorial que presentó Balmis solicitando una plaza de médico en el Ejército de Extremadura, pp. 30-31.

³ En un trabajo anterior, RICO-AVELLO, C. (1956): La Expedición de Balmis, p. 7. En XV Congr. Inter. Hist. Med. 22-29 de Spt., Madrid-Alcalá, analizó la patografía de Salvany con cierto detalle.

⁴ Respecto a la Rectora se han publicado dos aportaciones desiguales: la de NIETO ANTÚÑEZ, P. (1981): La Rectora de la Casa de Expósitos de la Coruña, excepcional y olvidada enfermera en la Expedición de Balmis, Instituto «José Cornide» de Estudios Coruñenses, La Coruña; y la más matizada de RAMÍREZ MARTÍN, S. (2002): «Única mujer participante en la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna. Dña. Isabel Sendales y Gómez», pp. 271-276. En IX Congr. Inter. Hist. Amer., vol. III, Ed. Regional de Extremadura, Cáceres.

de Neuburger, y Pagel, donde se ofrece una relativamente breve, pero sustanciosa y ponderada información del tema que nos ocupa; a diferencia de J.A. Hayward en su *Historia de la Medicina*, que, con una clara incompreensión de la magnitud del evento (Fossel, 1903)⁵, liquida el tema con una ligereza inadecuada. En términos generales, no es exagerado afirmar que, en el ámbito anglosajón, el olvido es sistemático. Pero no así en el contexto cultural hispano: E. García del Real ya se vio obligado a añadir una información complementaria a su traducción castellana de la *Introducción* de H. Garrison, y P. Laín Entralgo, en su *Historia de la Medicina Moderna y Contemporánea*, presenta la empresa con la significación y la trascendencia que tuvo: así como en el *Tratado Universal* que dirigió, en el capítulo correspondiente a terapéutica y prevención redactado por J. L. Peset (Laín Entralgo, 1963; Peset Reig, 1973).

En cuanto a la valoración que puede hacerse de las diversas formas de abordar el tema en las historias de la medicina española e iberoamericanas, resulta muy desigual. García del Real, como no podía ser menos, de forma extensa y patriótica (García del Real, 1921)⁶, S. Granjel descriptivo y escueto (Granjel, 1979) y más tarde, López Piñero, con un tratamiento más adecuado en extensión y contenido en el contexto del *Diccionario histórico* que coordina (López Piñero, 1983). En definitiva, como cabía esperar por la naturaleza de este tipo de publicaciones, nadie aporta nada nuevo al conocimiento del tema y en el mejor de los casos, se utiliza la información ya conocida con finalidades diversas.

El resultado del análisis de las distintas publicaciones de estas características en los antiguos territorios coloniales, impresos tanto en la metrópoli como en ultramar, no se diferencia mucho de lo que venimos comentando. Ya en 1950, José Riquelme en su monografía sobre *Médicos, farmacéuticos y veterinarios en la conquista y colonización de América*, dedica un espacio singular a la Expedición Filantrópica (Riquelme Salazar, 1950); y en la última década del pasado siglo, Marcelo Frías, en su estudio sobre la crisis colonial del Antiguo Régimen, estudia algunos aspectos de la Expedición en Nueva Granada (Frías Núñez, 1992). En término generales, los estudios más recientes que se ocupan del papel de la ciencia en los territorios de las antiguas provincias españolas de América, o de las diversas expediciones científicas, no contemplan las consecuencias de la Expedición o el significado científico de la misma, por más que su objetivo programático no fuera exclusivamente, aunque sí primordialmente, la difusión de

⁵ En la más reciente de HAYWARD, J.A. (1956): *Historia de la Medicina*, 2.ª ed., Fondo de Cultura Económica, México, pp. 53-54.

⁶ Además, Breve resumen de Historia de la Medicina española. En GARRISON, H. (1922): *Introducción a la Historia de la Medicina*, Ed. Calpe, Madrid.

la vacuna⁷. Por lo demás podemos adelantar que el grueso de la producción historicomédica latinoamericana refleja similares características de la española y además podemos detectar, en muchas de ellas, el intento de reafirmar un espíritu nacional resultante del proceso de independencia, ajeno, en algunos casos, a la realidad administrativa anterior. Por iniciar nuestra exposición por los acercamientos más generales y en un contexto en el que ya se habían realizado aportaciones fundamentales en torno a esta aventura, citaremos las monografías de Víctor Paz y Francisco Guerra. El primero pretende estudiar la medicina en el proceso de conquista y colonización (Paz Otero, 1973); por su parte, Guerra aspira a ofrecer una historia de conjunto de la materia médica americana y una visión global de la institución hospitalaria en Hispanoamérica y Filipinas (Guerra, 1973; Guerra, 1994). Ninguno de los dos aporta nada destacable respecto a la Expedición, como cabía esperar de objetivos tan genéricos. Sólo Guerra utiliza fuentes originales e inéditas, todas ellas procedentes de la Wellcome y del Archivo de Indias, sobre las expediciones en torno al ágave y la begonia. Las historias de la medicina referentes a Guatemala (Martínez Durán, 1945), Uruguay (Shiaffino, 1927-1952), Puerto Rico (Quevedo Báez, 1946-1949), Perú (Valdizan, 1944)⁸, Bolivia (Balcazar, 1956), Argentina (Canton, 1912-1925; Molinari, 1937), Chile (Murllo, 1889)⁹, Paraguay (González Torres, 1968) y Filipinas (Bantug, 1952) tampoco merecen mayor atención, en relación al conocimiento de algún aspecto novedoso.

Merecen mención especial los estudios sobre la medicina del antiguo Virreinato de Nueva Granada y Venezuela, no solo por su cantidad sino por la incidencia que tuvo la Expedición en estos territorios. Soriano y Antonio Martínez se ocuparon de la medicina en Nueva Granada (Soriano Lleras, 1966; Martínez Zulaica, 1972), Gutiérrez Lee y Federico Cervera se circunscriben a Colombia y Santa Fe (Gutiérrez Lee, 1922; Cervera, 1973). Pero lo que más llama la atención es la abundancia de publicaciones historicomédicas sobre el Ecuador, la mayoría de ellas de escaso interés para el tema que nos ocupa¹⁰. No así las publicaciones referentes al Virreinato

⁷ La vieja polémica entre historia de la medicina e historia de la ciencia, gravite posiblemente sobre este hecho y en la marginación de la Expedición de la Vacuna en estudios, por otra parte, muy estimables.

⁸ LASTER, J. B. (1959): *Historia de la Medicina Peruana*, 3 vols., Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima. El segundo volumen lo dedica al estudio de la medicina en el Virreinato, y el tercero a la sanidad en la República. Es, junto a la historia de Juan Manuel Balcazar, una de las fuentes más importantes de Parrilla Hermida en su estudio de Salvany (véase nota 3).

⁹ Contiene una abundante bibliografía de más de trece páginas de cierto interés para el tema que nos ocupa. En menor medida, CRUZ-COKE MADRID, R. (1995): *Historia de la Medicina Chilena*, Ed. Andrés Bello, Santiago de Chile.

¹⁰ Ofrecemos una relación bastante completa: PINO Y ROCA, G. (1915): *Breves apuntes para la Historia de la Medicina y sus progresos en Guayaquil*; Imprenta y Papelería Sucre,

de Venezuela y, sobre todo, gracias a los estudios de Archila, uno de los autores imprescindibles para el conocimiento de las vicisitudes de la vacunación en estos territorios y que además supo contextualizar adecuadamente el proceso en la sociedad venezolana (Archila, 1961)¹¹.

Hemos analizado las publicaciones que en un sentido *latissimo* o *lato sensu*, se relacionan con la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna. Pasemos ahora a referirnos a los estudios que *stricto sensu*, tienen como objetivo prioritario su estudio, sea cual fuere el punto de vista que se aborde. El número de monografías es de 19 y el de artículos de revista y comunicaciones a congresos de 34; en total suman 53. Destacamos un incremento en la década de los treinta del pasado siglo, con un descenso mantenido en los años de la Guerra Civil española y un nuevo aumento a partir de la segunda mitad de los cuarenta, con un descenso posterior menos acusado, hasta la segunda mitad de la década de los setenta y primera de los ochenta, en que se produce el mayor crecimiento, que se mantendrá de forma irregular hasta el 2003. En definitiva, un comportamiento bastante atípico, difícil de explicar por el escaso número de publicaciones y el importante peso de las monografía en relación con los vehículos portadores de la investigación más viva y en relación a proyectos continuados. Sin embargo, alguna clave, externa e interna, puede ayudarnos a entender esas características.

A finales del siglo XIX aparecen los dos trabajos más interesantes de la centuria, por el tipo de fuentes utilizadas: el discurso de Moreno Caballero,

Guayaquil; JARAMILLO ÁLVARO, P. (1916): Memoria del Hospital de Loja, Imprenta Comercial, Loja; ESPEJO, E. (1930): Reflexiones médicas sobre la higiene de Quito, Imprenta de la Municipalidad, Quito; ARCOR, G. (1933): La medicina en el Ecuador, Tip. L. I. Fernández, Quito; GARCÉS, E. (1944): Eugenio Espejo. Médico y duende, Cabildo de Quito, Imp. Talleres Municipales, Quito; HERMIDA PIEDRA, C. (1951): Apuntes para la Historia de la Medicina en el Azuay, Universidad de Cuenca, Cuenca; MADERO, M. (1955): Historia de la Medicina en la provincia de Guayas, Imp. Casa de la Cultura, Guayaquil; SAMANIEGO, J.J. (1957): Cronología médica ecuatoriana, Ed. Casa de la Cultura Ecuatoriana, Quito; PAREDES BORJA, V. (1963): Historia de la Medicina en el Ecuador, 2 vols., Ed. Casa de la Cultura Ecuatoriana, Quito; LEÓN, L.A. (1969): Historia de la Medicina en los anales de las Expediciones Científicas a la República del Ecuador, Ed. Universitaria, Quito; CUENCA TAMARIZ, A. (1971): Medicina y Protomedicato de Cuenca, Imprenta de la Municipalidad, Cuenca; ESTRADA Y CAZA, J.E. (1974): El hospital de Guayaquil, Publicaciones del Archivo Histórico de Guayas, Guayaquil; ARCOS, G. (1979): Evolución de la Medicina en el Ecuador, Publicaciones de la Academia Ecuatoriana de Medicina, Quito; HERMIDA PIEDRA, C. (1979): Resumen de la Historia de la Medicina ecuatoriana, Talleres gráficos Publicaciones y Papeles, Cuenca; ASTUDILLO ESPINOSA, C. (1981): Páginas históricas de la medicina ecuatoriana. Instituciones, ideas y personajes, Instituto Panamericano de Geografía e Historia, Quito.

¹¹ Menos interesantes: RODRÍGUEZ RIVERO, P.D. (1931): Historia médica de Venezuela hasta 1900. Ed. Parra León Hnos., Caracas; ROMERO SIERRA, J.M. (1945): Historia de la Medicina comprendiendo la historia de la medicina en Venezuela, 2 vols., Tip. Lit. Vargas, Caracas; PERERA, A. (1951): Historia de la Medicina en Venezuela, Imp.Nacional, Caracas; FEBRES-CORDERO, F. (1987): Historia de la Medicina en Venezuela y en América, Universidad Central de Venezuela, Consejo de Profesores Universitarios Jubilados, Caracas.

y la biografía de Balmis por J. Chabás en la revista *El Archivo* (Moreno Caballero, 1885a, Chabas, 1888). Tanto en uno como en otro, domina una idea pragmática de la utilización de las fuentes históricas al servicio de un patriotismo *a priori*, como algunos años antes ya lo hiciera Agustín Ovieta en *El Siglo Médico* (Avieta, 1860). La aportación de Moreno Caballero, la más importante de las tres, se produce en un momento en que el Instituto Médico Valenciano acaba de perder algunos de sus miembros en una epidemia de cólera. Esta circunstancia dolorosa invita a Moreno a evocar la figura de Balmis como un ejemplo para el futuro: «la clase médica valenciana –afirma refiriéndose especialmente a Juan Bautista Peset (1821-1885)–, a la manera de los veteranos de Waterloo, sabe morir con honor; pero no se rinde ni se olvida nunca de sus ilustres compañeros. Mientras este Instituto viva, siempre recordará con ojos llorosos y corazón enlutado la orfandad terrible en el que el año ochenta y cinco la ha dejado y si la pena nos domina, demos vía libre al sentimiento sin olvidarnos de Balmis». En este discurso, se propone su autor el objetivo ambicioso de aportar noticias precisas sobre el cirujano valenciano, para superar el vacío existente, ya que «todos los autores hablan de Balmis y ninguno lo ha estudiado». En este sentido critica duramente a Chinchilla, pero en realidad no llegó a cumplir sus promesas y salvo la utilización del expediente académico del cirujano, conservado en la Real Academia de Medicina de Valencia, que le ayuda a verificar ciertos datos sobre su formación, de sobra ya conocidos, el resto es un intento bien intencionado y no exento de interés (Moreno Caballero, 1885b)¹². Por otra parte no busca un juicio histórico objetivo: «entiendo que desde una apología es impropio descender a la crítica, porque la esfera de esta es la severidad del juicio y de aquella la justicia del elogio» (Rico García, 1888)¹³. Con todo intenta superar la injusticia histórica de los valencianos a su paisano: «Es muy extraño, señores, que mientras autores extranjeros como Richard y Verde Delisle, hablen con entusiasmo de Balmis –y eso que este último es enemigo acérrimo de la vacuna–, algunos historiadores nuestros no se acuerdan para nada; no ya escritores de esta región profanos a nuestra Facultad, ... sino historiadores de nuestras ciencias, españoles y bien españoles, y hasta valencianos incluso, no han tenido ... un frase encomiástica para él» (Moreno, 1885c).

En las primeras décadas del siglo xx y con un tono muy similar a los escritos anteriores, aparecieron varios artículos en revistas médicas españolas, firmados por importantes figuras de la medicina del momento como el patólogo y político Amalio Gimeno y Cabañas, que refleja su interven-

¹² Chinchilla había escrito, en efecto, que ya iniciada la carrera de medicina, Balmis fue nombrado Consultor del Ejército y destinado a la Armada. Moreno lo desmiente categóricamente con su aportación documental.

¹³ Se limita a reproducir condensado el discurso de Moreno Caballero.

ción en la sesión de la Real Academia Nacional de Medicina el 25 de mayo de 1923, presidida por Alfonso XIII, para conmemorar el centenario de la muerte de Jenner (Gimeno y Cabañas, 1923)¹⁴. A ello habría que añadir las aportaciones de Albiñana y Sanz (Albiñana y Sanz, 1919), Mariscal (Mariscal, 1923) y Clavijo (Clavijo y Clavijo, 1935); todas ellas publicadas en *El Siglo Médico*. En definitiva nada destacable. Pero tampoco lo son las producidas por Leoncio López, para Filipinas (López Rizal, 1929), o de José Luis Molinari para Argentina (Molinari, 1930; Molinari, 1938). Merece mención especial la publicación de 1929, en la *Gaceta Médica de Caracas*, de un trabajo de R. Domínguez sobre la vacuna en Venezuela (Domínguez, 1929), que significa al inicio del camino de una serie de aportaciones sobre los avatares de la Expedición Filantrópica en la Capitanía de Venezuela, el episodio que más interés ha despertado entre los historiadores hispanos del periodo de entreguerras y que culminó con las aportaciones de Archila.

La primera monografía que abre un tono distinto al de los trabajos mencionados con un acercamiento más crítico y menos apriorístico, es la de Castillo y Domper, publicada en 1912 (Castillo y Domper, 1912). Es una obra de cita obligada por tratarse del primer abordaje sistemático al tema de la vacuna en América. Si Castillo puso orden en la confusión e irregularidad de las aportaciones anteriores, hacía falta, además, que desde una perspectiva más rigurosa y objetiva manifestara la necesidad de indagar en fuentes distintas y más adecuadas para una rigurosa construcción histórica de la Expedición y sus peripecias. En la década de los treinta del pasado siglo, Emilio Regli y José Palma pondrán de manifiesto la importancia del Archivo de Indias de Sevilla, e intentarán plasmar, quizás precozmente, la validez de sus postulados en una serie de trabajos que, a pesar de su irregularidad, no serán superados hasta Díaz de Yraola (Regli Fernández y Palma Alonso, 1936; Regli Fernández y Palma Alonso, 1939). Hasta esos momentos se producen una serie de trabajos marginales, todos ellos debidos al cambio que se está produciendo en el seno de la investigación histórica que aspira a ser más rigurosa; en esa línea cabe citar a Gonzalo Piedrola (Piedrola Gil, 1944), a Luis León (León, 1946)¹⁵ y más ambicioso en su objetivo a Aníbal Ruiz (Ruiz Moreno, 1947).

La monografía de Gonzalo Díaz de Yraola, *La vuelta al mundo de la Expedición de la Vacuna*, aparecida en 1948, marcará un hito en la inves-

¹⁴ El centenario de la muerte de Balmis en 1919 también fue motivo de homenajes en Madrid y otras ciudades españolas, pero parco en publicaciones; fruto del celebrado en su ciudad natal, es el folleto de MONTERO PÉREZ, F. (1919): Para el centenario de Balmis, s. i., Alicante.

¹⁵ El mismo autor retomará el tema en 1974. Capítulos sobre la medicina de la época colonial. Ecuador: 1531-1822, Terapia (Quito), XXI, n.º 1, enero-mayo: 7-47.

tigación histórica sobre la Real Expedición (Díaz de Yraola, 1948a). También se produce por estas fechas el descubrimiento en el ambiente de los investigadores historicomédicos anglosajones de la Expedición, lo que se traduce en una de las escasas aportaciones aparecidas en el *Bulletin of the History of Medicine* (Cook, 1942). Gonzalo Díaz construyó de forma precisa la compleja travesía, trabajando con materiales de archivo y no sólo basándose, como lo habían hecho la mayoría de autores anteriores, en el relato de la Expedición aparecido en la *Gaceta de Madrid* en 1806, o en noticias bibliográficas poco contrastadas. Analizando los famosos legajos 1.558 A (correspondientes a los años 1803-1820) y B (años 1789-1807), describió la ruta precisa, no sólo en América y Filipinas, sino también en Canarias. La aportación más importante del pasado siglo adolece, sin embargo, de importantes lagunas, comprensibles pero que no podemos obviar. La ausencia de una metodología adecuada en la crítica de las fuentes y el desconocimiento de la bibliografía anterior, todo lo limitada que se quiera, ya lo hemos dicho, se traduce en que algunos aspectos, como las biografías de los protagonistas, estén marginados en su estudio o sean construcciones idealizadas sin un fundamento adecuado. Desconoce, por ejemplo, el trabajo de Moreno Caballero de 1885 y, aunque intuye el interés por los aspectos botánicos, no acaba de insertarlos adecuadamente en el proyecto de la Expedición; lo que por otra parte, será un común denominador en la mayoría de los estudios posteriores. Toda la producción ulterior a la monografía de Díaz, si se plantea con un mínimo de rigor histórico, tuvo que partir de esta aportación fundamental, que en lo bueno y en lo malo marcará el rumbo hasta fechas muy recientes de la presente centuria.

Las tendencias precedentes de exaltación nacionalista continúan latentes de alguna manera, Gregorio Marañón que prologa el libro de Díaz de Yraola, a pesar de reconocer las limitaciones de la política educativa en España, se inserta en ella, quizás deslumbrado por la magnitud de la empresa: «Si se mide la capacidad civilizadora de un país –afirma en el prólogo– por el número y volumen de los hallazgos científicos que ha aportado claro es que no podemos figurar en primera línea... pero hay otras formas mediante las cuales los pueblos pueden contribuir al progreso de la civilización... A la raza nuestra no se le deben grandes adelantos en la física o la mecánica; y yo particularmente lo siento en el alma. Pero muchos sueños que andan por ahí merecen llevar un ‘made in Spain’. La eficacia del sueño en la invención se ve por ejemplo en la propagación de la vacuna, la descubre un médico inglés. Un médico español en aquella centuria habría sido difícil que la descubriera ¿por qué? Por lo de siempre, falta de ambiente científico, Jenner había tenido un maestro de verdad, Hunter, y un maestro de verdad supone siempre una gran universidad... Sin embargo, en aquel siglo XVIII los españoles supieron incorporarse a la mara-

villosa inquietud que agitaba al universo para hacer bien a los demás y pusieron en esta fe toda la capacidad de ideal» (Díaz de Yraola, 1948b). Con semejante discurso, no podría extrañarnos, en el contexto de la España franquista, la utilización política de la Expedición, considerando la alta valoración que en círculos intelectuales hispanoamericanos se tenía de ella, al servicio de la ideología oficial; pero reflejo de su miseria cultural no supo hacerlo y todo quedó en discursos grandilocuentes y huecos: «Y llegó la vida», tituló ampulosamente en 1950 Enrique Alfonso Barcones una monografía sobre la vacunación (Alfonso Barcones, 1950)

Sin embargo, también se inicia una línea más equilibrada, aunque desigual en el interés de sus aportaciones, que irá completando la estructura básica del edificio levantado por Gonzalo Díaz. Los estudios de Gabriel Giraldo en Nueva Granada (Giraldo Jaramillo, 1954), de Rico-Avello sobre la patografía de Salvany (Rico-Avello, 1956), de Juan Laster centrados en el Perú y en las desavenencias entre Salvany y su ayudante Grajales (Lastres, 1950, Lastres, 1957), de Francisco Fernández del Castillo en México (Fernández del Castillo, 1953; Fernández del Castillo, 1954)¹⁶, de Arturo Perea en la que resulta interesante el análisis de la actitud de Balmis en relación al futuro de algunos miembros de la Expedición como el enfermero Pedro Ortega y el lamentable final de otros como el también enfermero Antonio Pastor (Perera y Prat, 1967), y muy especialmente los trabajos de Ricardo Archila, quien completó el periplo venezolano explorando en el Archivo General de la Nación y el Archivo del Consejo Municipal de Caracas (Archila, 1969). En esta misma corriente, es obligado citar la sólida aportación de Michael Smith al conocimiento de la Expedición en el Virreinato de Nueva España (Smith, 1974), de Rigau Pérez en San Juan de Puerto Rico (Rigau Pérez, 1979) y de Antonio Bethencourt en Canarias (Bethencourt Mssieu, 1982); o de los más dispersos, pero que tienen como denominador común la Expedición, de Parrilla Hermida¹⁷.

A todos estos trabajos, se sumaron las aportaciones celebratorias locales de muy escaso valor crítico¹⁸. Por otra parte, el discurso retórico y patriótico quedará reducido a su mínima expresión, relegado por la investi-

¹⁶ Y la síntesis de todos sus trabajos anteriores con algunos datos nuevos de 1960. Los viajes de D. Francisco Xavier de Balmis. Notas para la historia de la Expedición Vacunal de España a América y Filipinas, Ed. Galas de México, México.

¹⁷ Además de lo indicado en las notas 3 y 4, entre 1974-75, publicó, La Expedición Filantrópica de la vacuna antivariólica a América en 1803. El contrato de fletamiento de la corbeta «María Pita». Rev. Inst. «José Cornide» de Estudios Coruñenses, n.º 10 y 11: 203-209, La Coruña.

¹⁸ Por ejemplo, las monografías de GONZÁLEZ GITAN, C., y GALDANO FERNÁNDEZ, F. (1979): A Coruña en la historia de la Viruela, Biblioteca Coruñesa, n.º 21, La Coruña; y la de LLORCA BAUS, C. (1983): Balmis y el 180 aniversario de la Expedición de la Vacuna, Inst. de Estudios Alicantinos, Alicante.

gación histórica, encontrará refugio en exposiciones sin ningún afán de objetividad o de profunda ignorancia. Solo dos ejemplos, el artículo de Julio Ferrer que, en 1979 habla de una «gloria española olvidada», desconociendo toda la investigación y divulgación anterior (Ferrer Sequera, 1979): o el más sosegado discurso posterior de Nieto Antúnez, que pretendiendo reivindicar, con justicia, el importante papel de la Rectora de la Casa de Expósitos de la Coruña, desarrolla una teoría de exaltación de la mujer gallega (Nieto Antúnez, 1981).

A partir de la década de los ochenta, la investigación histórica sobre el tema que nos ocupa, inicia una fase de clara madurez, que culmina, como ya hemos indicado, en los primeros años del dos mil. En ello influyen varios factores: por una parte la culminación de lo iniciado por Díaz de Yraola en la década de los noventa del pasado siglo, pero además, y de forma muy notable, la publicación de los resultados de un importante número de investigadores que analizan el contexto económico, político, científico y cultural, tanto en la metrópoli como en las colonias, en el que se gestará y ejecutará la Expedición de la Vacuna¹⁹. Como un hecho nuevo y significativo, podemos afirmar que, a partir de la última década del pasado siglo, el tema constituirá uno de los objetivos de los historiadores españoles y americanos con escasa presencia de amateurismo o laudadores, y los que se acercan a él desde otras posiciones profesionales son conscientes de que debe plantearse con precisión y rigor histórico. Exponente de lo uno y lo otro son los estudios de Manuel Lucena (Lucena Giraldo, 1989), de Costa-Casaretto en Chile (Costa-Casaretto, 1991), Elvira Arquiola (Arquiola, 1991) y Marcelo Frías (Frías Núñez, 1995).

Además, esa situación de sazón a la que nos referíamos, se refleja en la historiografía en un hecho característico: la necesidad de plantear de manera previa una adecuada revisión bibliográfica sobre el tema. En 1986 lo aborda por primera vez Rosa Ballester al analizar el significado histórico de la Expedición (Ballester Añón, 1986)²⁰.

¹⁹ Como ejemplos más destacados, sin ninguna intención exhaustiva, citaremos, entre otros: (1982): *La Corona y las Expediciones científicas Españolas a América en el siglo XVIII*, Inst. de Cooperación Iberoamericana, Cádiz; PUERTO SARMIENTO, F. J. (1988): *La Ilustración quebrada. Botánica, sanidad, y política científica en la España Ilustrada*, Ed. Servat, Barcelona; DÍEZ TORRES, A., *et al.* (cord.) (1991): *La ciencia española en Ultramar*, Ed. Doce Calles, Madrid-Aranjuez; *Idem* (1995): *De la ciencia Ilustrada a la ciencia Romántica*, E. Doce Calles, Madrid-Aranjuez; LAFUENTE, A., *et al.* (1992): *Ciencia colonial en América*, Alianza Editorial, Madrid; *Idem* (1993): *Mundialización de la ciencia y cultura nacional*, Ed. Doce Calles, Madrid-Aranjuez; PÉREZ, J.Y., y ALBEROLA, A. (1993): *España y América. Entre la Ilustración y el Liberalismo*, Inst. de Cultura «Juan Gil Albert», Alicante-Madrid.

²⁰ También, BALAGUER PERIGÜELL, E. (1987): *Prólogo y estudio de la traducción castellana del «Tratado histórico y práctico de la vacuna» de J.L. MOREAU (1803) y de F.X. DE BALMIS*, Ed. «Alfons el Magnànim» e Inst. d'Estudis «Juan Gil Albert», València; y (1996)

Entiendo que no es un hipérbole afirmar, como lo hemos hecho reiteradamente, que el proceso hacia un conocimiento suficiente, aunque todavía no agotado, de la Expedición, sus entresijos y consecuencias; llega en los primeros años del presente siglo a un estado de plenitud con las aportaciones de Susana María Ramírez Martín. En 1998, presentó su memoria de doctorado, «La mayor azaña médica de la colonia. La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna en la Real Audiencia de Quito», que había elaborado bajo la dirección del doctor José Luís Peset, buen conocedor de la ciencia colonial. En 1999, se publicó en Quito la monografía (Ramírez Martín, 1999). Los materiales de la memoria original de Ramírez, desbordan con mucho por su riqueza y originalidad, el tema concreto de la Tesis de doctorado y buena prueba de ello son las publicaciones posteriores que no agotan toda la información acumulada (Ramírez Martín, 2001; Ramírez Martín, 2002a; Ramírez Martín, 2002b)²¹. Su último libro es una reelaboración parcial de las publicaciones anteriores y el estudio más completo de los que hoy disponemos (Ramírez Martín, 2002c). Por nuestra parte, a la espera de lo que pueda ver la luz en el 2003, con motivo del segundo centenario de la Expedición, hemos pretendido ofrecer una visión global de la Real Expedición, sus antecedentes y repercusiones, enfatizando aspectos hasta ahora poco valorados pero que jugaron un importante papel en su planificación y desarrollo (Balaguer Perigüell y Ballester, 2003).

En resumen, en los momentos actuales ya disponemos de una información crítica suficiente pero no definitiva, para valorar la importancia de la viruela en las provincias de ultramar y los logros de la Expedición en su objetivo preventivo, así como de las razones que la motivaron y sus vicisitudes en el periplo. Los posibles estudios locales, o regionales, sobre todo si se fundamentan en fuentes de archivo, podrán completar y matizar las líneas generales que nos ha permitido trazar la investigación histórica hasta nuestros días. Su evolución ha ido pareja a la de otros estudios hispano-americanos. Se inician, casi siempre, con el lamento jeremíaco y acompañado de que algo trascendente de nuestro pasado ha sido injustamente olvidado. La percepción subjetiva de algún testigo importante suele ser el responsable de ese sentimiento. En nuestro caso fue Godoy que en sus *Memorias*, en 1836, escribe: «Al año 1803 pertenece la expedición filantrópica y cosmopolita de la vacuna que honrará para siempre la memoria y el reinado del benéfico Carlos IV... Y sin embargo, ¡Todo se ha olvidado! Las empresas pacíficas no tienen gran sonido en los anales de los pueblos.

Balmis o l'esperit de la Il·lustració en la medicina espanyola, Generalitat Valenciana, Consell Valencià de Cultura, València.

²¹ La afirmación sobre la posibilidad de sus materiales se funda en que formé parte de su Tribunal Calificador del Doctorado.

Gloria se llama devastarlo todo y atormentar a los hombres; de este género de laureles se provee mejor la historia y a estos malvados triunfos se levantan los monumentos y se prodigan los aplausos de las gentes» (Godoy, 1965). Este supuesto injusto olvido fue la motivación inicial de gran parte de investigadores, incluso de Díaz de Yraola, pero ya hemos visto, cómo de forma progresiva, los estudios han ido despojándose de un apriorismo tan fuertemente arraigado salvo, claro está, en el sentimiento de ciertos contumaces patriotas.

REFERENCIAS

- ALBIÑANA Y SANZ, J.M. (1919): «El doctor Balmis y su obra», *El Siglo Médico*, 66: 125-129.
- ALFONSO BARCONES, E. (1950): *Y llegó la vida: estampas del descubrimiento y difusión de la vacuna antivariólica*, Espasa-Calpe, Col Austral, n.º 964, Madrid.
- ARCHILA, R. (1961): *Historia de la Medicina en Venezuela. Época Colonial*, Tip. Lit. Vargas, Caracas.
- ARCHILA, R. (1969): *La Expedición de Balmis en Venezuela*. En IV Congr. Panamer. Hist. Med., Tip. Vargas, Caracas.
- ARQUIOLA, E. (1991): *La Expedición Balmis y la difusión de la vacuna*, pp. 248-254. En I Jornadas sobre España y las expediciones científicas en América y Filipinas, Ed. Doce Calles, Madrid-Aranjuez.
- AVIETA, A. (1860): «Historia de la vacuna», *El Siglo Médico*, 7: 332-337.
- BALAGUER PERIGÜELL, E., y BALLESTER AÑÓN, Rosa (2003): *En nombre de los niños. La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna*, Monografías de la Asociación Española de Pediatría, n.º 2, Madrid.
- BALCAZAR, J.M. (1956): *Historia de la Medicina en Bolivia*, Ed. Juventud, La Paz.
- BALLESTER AÑÓN, R. (1986): «Repercusiones y significado de la Real Expedición Filantrópica de la vacuna», pp. 35-49. En *La Ilustración Española*, Inst. de Cultura «Juan Gil Albert», Alicante.
- BALMIS Y BERENGUER, F.X. (1794): *Demostración de las eficaces virtudes nuevamente descubiertas de las raíces de las plantas de la Nueva España, especies de Ágave y Begonia, para la curación del vicio venéreo y escrofuloso y de otras graves enfermedades que resisten el uso del mercurio y demás medios conocidos...*, Viuda de Joaquín Ibarra, Madrid.

- BALMIS Y BERENGUER, F.X. (1795): *Specifico antivenereo nuovamente scoperto nella virtù delle due piante americane Agave e Begonia... Prima traduzione dello spagnolo*, Nella Stamperia de Paolo Grunchi, Roma.
- BALMIS Y BERENGUER, F.X. (1797): *Ueber die amerikanischen pflanzen Agave und Begonia als zwei neuentdeckte specifische Mittel gegen die dustsenche, Scrophel...* aus dem Spanischen ins Italienischen uns aus diesen ins Deutche übersetzt, nebt Anmerkungen, von Friedrich Luddwig Kreysig..., Baumgärtner, Leipzig.
- BANTUG, J.P. (1952): *Bosquejo histórico de la medicina hispano-filipina*, Instituto de Cultura Hispánica, Madrid.
- BARONA VILLAR, J.L. (1990): *La difusión de la medicina española en Europa a través de la erudición biobibliográfica*, Instituto de Estudios Documentales e Históricos sobre la Ciencia, Valencia.
- BETHENCOURT MSSIEU, A. (1982): *Inoculación y vacunación antivariólica en Canarias (1760-1830)*, V Coloquio de Historia Canaria-Americana, Ed. Cabildo Insular de Gran Canarias, vol. II, pp. 279-309, Gran Canarias.
- CANTON, E. (1912-1925): *Historia de la Medicina en el Río de la Plata: desde su descubrimiento hasta nuestros días*, 6 vols., Imp. G. Hernández y Galo Sáez, Madrid.
- CASTILLO Y DOMPER, J. (1912): *Real Expedición Filantrópica para propagar la vacuna en América y Asia (1803) y progresos de la vacunación en nuestra Península en los primeros años que siguieron al descubrimiento de Jenner*, Imp. Ricardo F. De Rojas, Madrid.
- CERVERA, F.G. (1973): *Historia de la Medicina en Santa Fe*, Gobierno de Santa Fe, Bogotá.
- CLAVIJO Y CLAVIJO, S. (1935): «Prioridad de los médicos de la Armada en la introducción y propagación de la vacuna j Jenneriana en la América Española», *El Siglo Médico*, 96, n.º 4.259: 150.
- CHABAS, J. (1888): «El Dr. D. Francisco Xavier de Balmis y Berenguer», *El Archivo*, pp. 5-8.
- CHINCHILLA, A. (1841-1846a): *Anales históricos de la Medicina en general y Biográfico-Bibliográfico de la Española en particular*, 4 vols., José Matéu Cervera, Valencia.
- CHINCHILLA, A. (1841-1846b): *Anales históricos de la Medicina en general y Biográfico-Bibliográfico de la Española en particular*, vol. IV, p. 186. José Matéu Cervera, Valencia.

- COOK, S.F. (1942): «Francisco Xavier de Balmis and the introduction of vaccination to Latin América», *Bull. Hist. Med.*, II: 543-560.
- COSTA-CASARETTO, C. (1991): «Andrés Bello y la Expedición Filantrópica de la Vacuna», *Rev. Med. Chil.*, 119: 957-962.
- DÍAZ DE YRAOLA, G. (1948a): *La vuelta al mundo de la Expedición de la Vacuna, Escuela de Estudios Hispanoamericanos*, CSIC, Sevilla.
- DÍAZ DE YRAOLA, G. (1948b): *La vuelta al mundo de la Expedición de la Vacuna*, pp. VII-IX. Escuela de Estudios Hispanoamericanos, CSIC, Sevilla.
- DOMÍNGUEZ, R. (1929): «La vacuna en Venezuela», *Gaceta Médica de Caracas*, 36, n.º 2: 19-25.
- FERNÁNDEZ DEL CASTILLO, F. (1953): «De lo que México debe al cirujano Francisco Xavier de Balmis», *Cirugía y Cirujanos*, XXI, n.º 9, septiembre: 459-484.
- FERNÁNDEZ DEL CASTILLO, F. (1954): «Don Francisco Xavier de Balmis y los resultados de su Expedición Vacunal a América», *Gaceta Méd. de México*, LXXXIV, n.º 1, enero-febrero: 75-85.
- FERRER SEQUERA, J. (1979): «Una gloria española olvidada. La Expedición Filantrópica de la Vacuna antivariólica a América y Filipinas, Armas y Cuerpos», *A. G. M.*, número extraordinario: 7-15.
- FOSSEL, V. (1903): «Blatter», pp. 841-856. En M. Neuburger y J. Pagel, *Handbuch der Geschichte der Medizin*, vol. 2, G. Fischer, Jena.
- FRÍAS NÚÑEZ, M. (1992): «Enfermedad y sociedad en la crisis colonial del Antiguo Régimen», *Cuadernos Galileo de Historia de la Ciencia*, n.º 13, CSIC, Madrid.
- FRÍAS NÚÑEZ, M. (1995): «Planes de establecimiento de Juntas Centrales de Vacuna en la institucionalización de la medicina en Colombia», *Cuad. Complutenses Hist. Med. Cien.*, n.º 1: 248-254.
- FULLMER, J.Z. (1971): «Medical lives and medical letters: a Chapter in the history of scientific biography», pp. 173-193. En E. Clarke (ed.), *Modern Methods in the History of Medicine*, Athlone Press, Londres.
- GARCÍA DEL REAL, E. (1921): *Historia de la medicina en España*, Biblioteca médica de autores españoles y extranjeros, Ed. Reus. S. A., Madrid.
- GIMENO Y CABAÑAS, A. (1923): «La Expedición de Balmis», *El Siglo Médico*, 71, n.º 622: 453-457.
- GIRALDO JARAMILLO, G. (1954): «Una misión de España: La Expedición de la Vacuna. La implantación científica de la vacuna en el Nuevo Reino

- de Granada, Academia Colombiana de la Historia», *Boletín de Historia y Antigüedad* (Bogotá), n.º 471, enero-febrero: 15-28.
- GODOY, M. (1965): «Memorias críticas y apologéticas para la Historia del Reinado del señor don Carlos IV de Borbón», p. 15. En *Biblioteca de Autores Españoles*, vol. 88, Madrid.
- GONZALEZ TORRES, D. (1968): *Historia de la Medicina en el Paraguay*, Imprenta Nacional, Asunción.
- GRANJEL, L. S. (1979): *Medicina española en el siglo XVIII*, Universidad de Salamanca, Salamanca.
- GUERRA, F. (1973): *Historia de la materia médica hispanoamericana y filipina en la época colonial*, A. Aguado, Madrid.
- GUERRA, F. (1994): *El hospital en Hispanoamérica y Filipinas*, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid.
- GUTIÉRREZ LEE, R. (1922): *Estudios sobre la Historia de la Medicina en la República de Colombia, desde el descubrimiento hasta nuestros días*, Imp. «Echemendía», La Habana.
- HIRSCH, A. (ed.) (1962): *Biographisches Lexikon der hervorragenden Ärzte aller Zeiten und Völker*, 5 vols. Urban & Schwachenberg, München/Berlin, vol. I, p. 310.
- LAÍN ENTRALGO, P. (1963): *Historia de la Medicina Moderna y Contemporánea*, Editorial Científico-Médica, Barcelona, p. 322.
- LASTRES, J. (1950): «La viruela, la vacuna y la Expedición Filantrópica», *Arch. Iberoamer. Hist. Med. y Atropol. Med.*, II, 85-120.
- LASTRES, J. (1957): *La salud pública y la prevención de la viruela en el Perú*, Imp. Ministerio de Hacienda y Comercio, Lima.
- LEÓN, L.A. (1946): «Historia de la vacuna antivariólica en el Ecuador, con especial referencia a la Provincia de Pichincha», *Boletín de Sanidad*. Departamento de Educación Sanitaria de Quito, I, n.º 3, febrero: 1-10.
- LÓPEZ PIÑERO, J.M. (1983): *Diccionario histórico de la ciencia española*, 2 vols., Ed. Península, Barcelona, vol. I, pp. 95-97.
- LÓPEZ RIZAL, L. (1929): «Baccination and smaltz in the Philippines Islands», *Rev. Filipina de Med. y Farm.*, XX, n.º 7, julio: 21.
- LUCENA GIRALDO, M. (1989): «Propuesta para traer la materia vacuna a Cartagena de Indias desde las Colonias el 15 de octubre de 1803», *Asclepio*, XLI-2: 133-137.
- MARISCAL, N. (1923): «Prelusión histórica sobre la vacuna. Homenaje a Jenner», *El Siglo Médico*, 71, n.º 3617-18: 329-333.

- MARTÍNEZ DURÁN, C. (1945): *Las ciencias médicas en Guatemala, origen y evolución*, Tip. Nacional, Guatemala.
- MARTÍNEZ ZULAICA, A. (1972): *La medicina del siglo XVIII en el Nuevo Reino de Granada. De Europa a América a través del filtro español: una gesta y un drama*, Publicaciones de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja.
- MOLINARI, J.L. (1930): «Introducción de la vacuna en Buenos Aires», Separata de la *Revista Azul*, noviembre-diciembre, 29 p.
- MOLINARI, J.L. (1937): *Historia de la Medicina Argentina*, Imp. López, Buenos Aires.
- MOLINARI, J.L. (1938): «Francisco Xavier de Balmis y su labor científica en América Española», *Revista de la Asociación Méd. Argen.* (Buenos Aires), LII, n.º 395, 15 de agosto: 1-21.
- MORENO CABALLERO, E. (1885a): *Sesión apologética dedicada al Dr. D. Francisco Xavier de Balmis y Berenguer*, Instituto Médico Valenciano, Valencia.
- MORENO CABALLERO, E. (1885b): *Sesión apologética dedicada al Dr. D. Francisco Xavier de Balmis y Berenguer*, p.211. Instituto Médico Valenciano, Valencia.
- MORENO CABALLERO, E. (1885c): *Sesión apologética dedicada al Dr. D. Francisco Xavier de Balmis y Berenguer*, p. 222. Instituto Médico Valenciano, Valencia.
- MURILLO, A. (1889): *Higiène et assistance publique en Chili*. Trad. Emil Petit, Imprimerie de Laguy, Exposición Universal de Paris.
- NICHOLSON, H. (1959): *The development of English biography*, Hogarth Press, Londres.
- NIETO ANTÚNEZ, P. (1981): *La Rectora de la Casa de Expósitos de la Coruña, excepcional y olvidada enfermera en la Expedición de Balmis*, Inst. «José Cornide» de Estudios Coruñenses, La Coruña.
- PARRILLA HERMIDA, M. (1976): «Los médicos Militares españoles y la Expedición Filantrópica de la Vacuna antivariólica a América y Filipinas para luchar contra la viruela», *Ejército*, n.º 46: 1-11.
- PARRILLA HERMIDA, M. (1977): *Biografía del Dr. José Salvany Lleopart*, pp. 303-310. En V Congr. Nac. Hist. Med., vol. III, Madrid.
- PASTOR FUSTER, J. (1827-1830): *Biblioteca valenciana de los escritores que florecieron hasta nuestros días con adiciones y enmiendas a la de D. José Ximeno*, 2 vols., Imprenta y librería de José Ximeno, Valencia, vol. 2, p. 389.

- PAZ OTERO, V. (1973): *La medicina en la conquista y la colonia*, Gab. Editores, Bogotá.
- PERERA Y PRATS, A. (1967): «Vida y hechos de D. Francisco Javier Balmis, Cirujano de Cámara de su Majestad, Inspector General de la Vacuna en España y sus Indias», pp. 43-69. En *Episodios Españoles en América*, Ed. Revista de Geografía Española, Madrid.
- PESET REIG, J.L. (1973): «Terapéutica y Medicina Preventiva», pp. 99-103. En P. Laín (dir.), *Historia Universal de la Medicina*, vol. V, Salvat Editores, Barcelona.
- PIEDROLA GIL, G. (1944): «Los médicos españoles fueron los primeros en llevar a América y Asia la vacuna contra la viruela», *El Español*, 7 de octubre.
- QUEVEDO BÁEZ, M. (1946-1949): *Historia de la Medicina y Cirugía de Puerto Rico*, 4 vols., Asociación Médica de Puerto Rico, Puerto Rico.
- RAMÍREZ MARTÍN, S.M. (1999): *La mayor hazaña médica de la colonia. La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna en la Real Audiencia de Quito*, Ed. Abya-Yala, Quito.
- RAMÍREZ MARTÍN, S.M. (2001): «La vacuna o el patriotismo lanzaroteño», *Cuad. del Ateneo de la Laguna*, n.º 10: 188-201.
- RAMÍREZ MARTÍN, S.M. (2002a): *Única mujer participante en la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna. Doña Isabel Sendales y Gómez*, pp. 271-276. IX Congr. Inter. Hist. Amer, vol. III, Ed. Regional de Extremadura, Cáceres.
- RAMÍREZ MARTÍN, S.M. (2002b): «Proyección científica de las ideas de Tomás Romay sobre la vacuna», *Asclepio*, LIV-2: 104-128. La afirmación sobre la posibilidad de sus materiales se funda en que formé parte de su Tribunal Calificador del Doctorado.
- RAMÍREZ MARTÍN, S.M. (2002c): *La Salud del Imperio. La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna*, Ed. Doce Calles/ Fundación «Jorge Juan», Madrid-Alcalá.
- REGLI FERNÁNDEZ, E., y PALMA ALONSO, J. (1936): «Archivo de Indias de Sevilla: Introducción de la vacuna en América», *Trabajos de la Cátedra de Historia Crítica de la Medicina*, VII: 471-480.
- REGLI FERNÁNDEZ, E., y PALMA ALONSO, J. (1939): «Introducción de la Vacuna en América», *Trabajos de la Cátedra de Historia Crítica de la Medicina*, 471 pp.
- RICO-ABELLO, C. (1956): *La Expedición de Balmis*, XV Congr. Inter. Hist. Med. Madrid-Alcalá, 22-29 de septiembre, p. 7.

- RICO GARCÍA, M. (1888): *Ensayo biográfico-bibliográfico de escritores de Alicante y su provincia*, Imp. A. Reus, vol. I, pp. 208-288, Alicante.
- RIERA PALMERO, J. (1981): *Medicina y Ciencia en la España Ilustrada. Epistolario y documentos*, Universidad de Valladolid, Valladolid.
- RIGAU PÉREZ, J.G. (1979): «Introducción de la vacuna de la viruela en el sur de Puerto Rico, 1804», *Bol. Asoc. Med. de Puerto Rico*, n.º 7: 147-150.
- RIQUELME SALAZAR, J. (1950): *Médicos, farmacéuticos y veterinarios en la conquista y colonización de América*, Tip. Pablo López, Madrid, pp. 141-156.
- RUIZ MORENO, A. (1947): *Introducción de la Vacuna en América. Expedición de Balmis*, Publicaciones de la Cátedra de Historia de la Medicina, Buenos Aires.
- SHIAFFINO, R. (1927-1952): *Historia de la Medicina en el Uruguay*, 3 vols., Imp. Nacional, Montevideo.
- SMITH, M.M. (1974): «The “Real Expedición Marítima de la Vacuna”». En *The New Spain and Guatemala, Transaction of the American Philosophical Society, New Series*, vol. 64, part. 1, Philadelphia.
- SOLLA PRICE, D.J. (1969): «Measuring the Size of Science». *Proc. Israel Acad. Sci. and Human. Jerusalem*, IV, n. 6, Little Science, Big Science. Columbia Univ., New York.
- SORIANO LLERAS, M. (1966): *La medicina en el Nuevo Reino de Granada durante la Conquista y la Colonia*, Imprenta Nacional, Bogotá.
- VALDIZAN, H. (1944): *Historia de la Medicina Peruana*, Ed. Hora del hombre, Lima.

ANÁLISIS DE LOS DOCUMENTOS ESENCIALES SOBRE LA REAL EXPEDICIÓN DE BALMIS-SALVANY

RAMÓN NAVARRO GARCÍA

Instituto de Salud Carlos III. Madrid

FUENTES

Existen dos fuentes básicas para el estudio de la expedición de Balmis-Salvany. La primera comprende los artículos aparecidos en la *Gazeta de Madrid* (5-VIII y 27-XII de 1803; 20-I y 11-V de 1804; 1, 4 y 7-VI de 1805 y 14-X de 1806). La segunda incluye los tres legajos de la Sección Indiferente General del Archivo General de Indias. Los fondos documentales del Archivo de Indias referentes a la Expedición de la Vacuna en ultramar incluyen los legajos:

- a) 1558 A, con 1560 folios, que contiene los expedientes de la Secretaría de Gracia y Justicia y de Hacienda (identificados con la letra A).
- b) 1558 B, con 355 folios de la misma Secretaría con los expedientes de la Expedición de la vacuna en Canarias y Mallorca (identificados con la letra B).
- c) 3163, con 479 folios de la vacuna en España, con alguna referencia a Balmis.

La mayoría son manuscritos, llenos de abreviaturas, tachaduras, repeticiones, disgrafías y desorden. Algunos son originales, pero la mayoría son notas de Secretaría o borradores, pues lógicamente los originales irían a parar a sus destinos. Se ha procedido a su lectura, ordenación y análisis con objeto de conocer el origen, el itinerario, la cronología, los resultados

y los problemas de la Expedición. A continuación se exponen los resultados, proporcionando una relación de documentos cuya importancia se señala con *:

ORIGEN DE LA EXPEDICIÓN (fs. 316-402 /1558 A)

1. 25-dic.-1802. Se pide informe al Consejo de Indias sobre la representación del Ayuntamiento de Santa Fe de fecha 19-junio-1802, en la que comunica amenaza de epidemia de viruela y dificultades para atajarla (f. 318)**.
2. 28-feb.-1803. Informe retórico y detallado del Médico de Cámara Dr. J. Flores en el que propone «un método fácil y seguro para extirpar las viruelas, y libertar para siempre a los habitantes de aquellos dominios del contagio mas espantoso». Describe Flores con prolijidad la evolución de las epidemias en Guatemala, país donde había sido primer Protomédico y que por tanto conocía a fondo. Comenta sus nefastas consecuencias, las peripecias de la inoculación y las gestiones realizadas últimamente para conseguir la vacuna y propone un plan casi litúrgico, para vacunar las Indias, fletando dos barcos que zarparían de Cádiz y que resume en diez puntos (fs. 324-333)***.
3. 13-marzo-1803. Se pide informe al Consejo de Indias sobre la posible extensión de la vacuna a los dominios de América (f. 320)**.
4. 17-marzo-1803. El Ministro Fiscal informa favorablemente el proyecto del Dr. Flores proponiendo a éste o a Balmis para llevarlo a cabo (fs. 321-323)**.
5. 22-marzo-1803. Informe detallado del Consejo de Indias por iniciativa de Francisco Requena, Ministro del Consejo, que propone la vacunación en las Indias y pide informe al Médico de Cámara Dr. Flores. El Consejo apoya y desarrolla este informe, aunque sugiere que se utilicen preferentemente los buques correo y aconseja que se encargue la misión al propio Dr. Flores o al Dr. Balmis (fs. 334-340)**.
6. 22-marzo-1803. Oficio trasladando a D. Silbestre Collar, el Acuerdo del Consejo de Indias sobre los «medios que estima necesarios para extender a los dominios de América la inoculación de la bacuna»*.
7. 28-marzo-1803. Carta de Gimbernat (de la Junta de Cirujanos de Cámara) a Balmis (f. 348)*.
8. 6-abril-1803. R.O. pidiendo otro informe al Consejo de Indias (f. 342).

9. 12-abril-1803. Lorenzo Verges, médico de familia de S.M. se ofrece para pasar a vacunar a Santa Fe (fs. 343-344)*.
10. 26-mayo-1803. Informe del Consejo de Indias con un voto particular del Gobernador del Consejo, Marqués de Bajamar, sobre la financiación del proyecto (fs. 345-347)*.
11. 6-junio-1803. Resolución cargando a la Real Hacienda el gasto, mandando a los Cirujanos de Cámara (Gimbernat y Núñez) proponer facultativos y método (fs. 349-354)***.
12. 18-junio-1803. Propuesta de Balmis al Sr. Caballero acompañando el Reglamento (en seis puntos más dos) y Derrotero minucioso de la Expedición (en siete puntos y tres notas) (fs. 359-361)***.
13. 20-junio-1803. Se remite la propuesta de Balmis a los Cirujanos de Cámara pidiéndoles informe sobre el proyecto (fs. 368-369).
14. 23-junio-1803. La Junta de Cirujanos informa favorablemente el proyecto de Balmis, con algunas observaciones y propuesta de tres buques con otros tantos Ayudantes (fs. 370-373).
15. 28-junio-1803. Balmis hace referencia a su nombramiento en dicha fecha como Director de la expedición (f. 381).
16. 2-julio-1803. Detallado escrito de Balmis al Sr. Caballero sobre la insuficiencia de sueldos, propuesta de enfermeros, equipos, etc. (fs. 381-391)*.
17. Suplemento al Derrotero de Balmis (sin fecha) (fs. 392-393).
18. R.O. de 27-julio-1803 encargando al Juez de Arribada de La Coruña para buscar un buque de 250 toneladas.
19. 29-julio-1803. Madrid. Escrito del Sr. Caballero, Ministro de Gracia y Justicia al Sr. Soler, Ministro de Hacienda, trasladando la Orden de la Expedición de Balmis (fs. 415-418)***.
20. Decreto del 31-julio-1803 sobre la Expedición, que se pasa a la Gazeta (fs. 399-400 A)***.
21. Noticia del 4 de agosto de 1803 sobre la Expedición de Balmis (G. 5)***.
22. 4-agosto-1803. Madrid. Traslado del anterior Decreto al Tesorero y a los Gefes de América (f. 422).
23. 24-agosto-1803. La expedición está preparada para partir hacia La Coruña (fs. 34-35).
24. 1-sept.-1803. Madrid. Circular dando Instrucciones a todas las Autoridades de Canarias e Indias (fs. 447-466)***.
Circulares a Ultramar sobre la expedición (fs. 64-70)**.

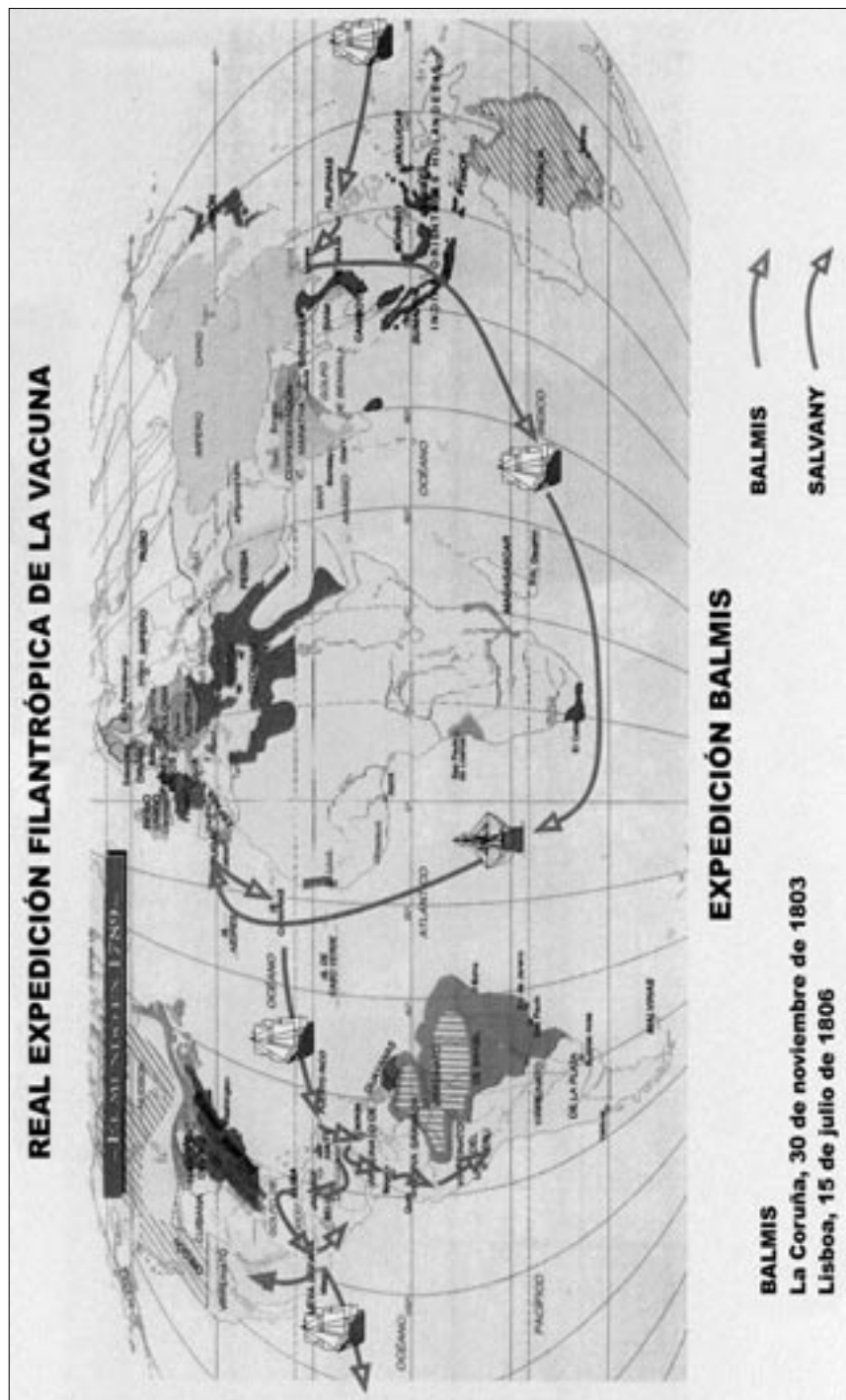


Figura 1. Ruta que siguió la Real Expedición Filantrópica de la vacuna, dirigida por Francisco Javier Balmis.

LA EXPEDICIÓN DE BALMIS

25. Hacia el 10 de sept-1803 sale Balmis de Madrid en dirección a La Coruña con seis niños (f. 54).
26. 21-sept.-1803. Balmis llega a La Coruña (f. 40).
27. 21-oct.-1803. San Lorenzo. Escrito del Sr. Caballero al Tesorero aprobando contratar la Corbeta «María Pita» por no haber arribado a La Coruña la Fragata «San Joseph» en el tiempo previsto (fs. 429-430)**.
28. 30-nov.-1803. La corbeta «María Pita» zarpa de La Coruña rumbo a Canarias (G. 27-dic.).
29. 9-dic.-1803. Arribada a Tenerife (G. 20-enero-1804).
30. El Comandante General de Canarias, Marqués de Cagigal, comunica que el 9 de diciembre de 1803 llega la expedición a Santa Cruz de Tenerife y que se inician las vacunaciones inmediatamente. Fechada a 16 de diciembre de 1803 (fs. 14-15 B)***.
31. Dic. de 1803. Edicto para difundir la vacuna en Canarias (transcrito) (fs. 20-21B)***.
32. 10 de diciembre de 1803. Exposición del Comandante General a los Cuerpos reunidos para ir a recibir la expedición (f. 16 B)**.
33. 13-dic.-1803. Balmis comunica su arribo a Tenerife tras «nueve días de navegación, con veinte y dos granos de la mas preciosa vacuna», el caluroso y triunfal recibimiento y las primeras vacunaciones (fs. 66-67 B)***.
34. 28 de diciembre de 1803. Comunicando 800 vacunaciones y vacuna en La Laguna (fs. 41-43 B)**.
35. 29-dic.-1803. Balmis comunica de nuevo la magnífica acogida de las autoridades, dando cuenta de la propagación de la vacuna en las Islas (fs. 68-69 B)***.

1804

36. 6-enero-1804. Balmis comunica que zarpa esa tarde rumbo a Puerto Rico (f. 75 B)***.
37. 6-enero-1804. El Comandante General manda un panegrico sobre la expedición (fs. 76-77 B)**.
38. 6-enero-1804. Salida de Tenerife rumbo a Puerto Rico (G. 11-mayo).
39. 31-enero-1804. Propuesta para establecer una «Casa de Vacunación de las siete Islas» en Canarias y forma de costearla (fs. 7-12 B)**.
40. 17 de febrero de 1804. Notas de agradecimiento del Rey (fs. 63 y 70-71 B).

41. 12-marzo-1804. Escrito del Comandante General dando cuenta de haber extendido la vacuna a las siete Islas (fs. 85-90 B)*.
42. 6-abril 1804. Remitiendo escrito del Alcalde de Lanzarote dando cuenta de la instalación de la Real Casa Vacunaria con el Argumento, Canción y Estado de Niños Vacunados (fs. 224-233 B)**.
43. 10-abril-1804. Breve instrucción para los que se dedican a vacunar en los campos, donde no hay Profesor revalidado. Firmado por Bandini. Impreso. Y circular de distribución (fs. 210-217 B)***.
44. 25-26-abril-1804. Suplemento a la Gazeta de Mexico donde se relatan con detalle los esfuerzos del Virrey Iturrigaray para obtener «el fluido bacuno lo antes posible», consiguiendo las primeras inoculaciones en las fechas expresadas (fs. 677-678 A) (*Impreso*)***.
45. 9-mayo-1804. Caracas. El Capitán General comunica extensas noticias sobre la evolución favorable de la vacunación (fs. 494-504 A)***.
46. 20-mayo-1804. Aranjuez. Circular para instalar salas de vacuna en los Hospitales para perpetuar su aplicación. *Impreso* (fs. 479-480 A)***.
47. 21-mayo-1804. Noticia de la propagación de la vacuna en las Provincias internas de Nueva-España (G. 4-junio-1805 con noticias de México de 6 de octubre de 1804 A)**.
48. 21-mayo-1804. Hacienda de Encinillas en Nueva Vizcaya y Chihuahua. Participan haber empezado las vacunaciones con cristales procedentes de Veracruz, fechado a 9-oct.-1804 (fs. 755-757 A).
49. 27-mayo-1804. Llegada a la Havana. Escrito del Intendente de 16-junio-1804 (f. 660 A)**.
50. 16-junio-1804. Escrito de Pedro del Barco, Capitán de la María Pita comprometiéndose a llevar la expedición hasta Veracruz (f. 661 A)**.
51. 26-junio-1804. El Virrey de Méjico da cuenta de haber introducido la vacuna y de la llegada de Balmis. Notas al respecto (fs. 666-673 A)**.
52. 10-julio-1804. México. Bando del Virrey (f. 1105 A)*.
53. 27-julio-1804. Balmis empieza a vacunar en México (G. 1-junio-1805 A).
54. Escrito de Balmis al Virrey (f. 681 A)*.
55. 29-julio-1804. El Virrey de Nueva España da cuenta de la llegada de Balmis a Veracruz (fs. 679-680 A)**.
56. 1804. Nota: Balmis pasa a Xalapa (f. 682 A).
57. 1-agosto-1804. Xalapa. Balmis comunica su llegada a Veracruz (f. 684 A)**.

58. 3-agosto-1804. Guadalupe. Escrito de Balmis al Virrey comunicando su llegada (f. 1104 A)**.
59. 14-agosto-1804. Durango. Instrucción del Gobernador a los Justicias (f. 780 A)**.
60. 2-sept.-1804. Durango. Reglamento para la vacuna (fs. 782-783 A)**.
61. 12-sept.-1804. Veracruz. Escrito del Capítulo al Virrey comunicando que el diez de abril fondeó la Fragata la O llevando la vacuna (fs. 1108-1110 A).
62. 20-sept.-1804. Llegada a Puebla y solemne recibimiento de la Expedición (G. 7-junio-1805 A).
63. 28-sept.-1804. El Gobernador da cuenta de la llegada de la expedición y su desarrollo (fs. 694-696 A).
64. 9-oct.-1804. Hacienda de Encinillas. El Comandante General de las Provincias Internas de Nueva España comunica datos de la vacunación (fs. 758-760 A)**.
65. 27-oct.-1804. El Gobernador de La Puebla reitera noticias de la expedición. Y adjunta Reglamento y listado (fs. 712-717 A)**.
66. 29-oct.-1804. Escrito de la Junta de La Puebla (fs. 736-737 A)*.
67. 1804. Exhortación del Obispo de la Puebla (fs. 697-711 A)***.
68. 13-nov.-1804. La Junta de la Puebla remite propuesta de nombramiento de Regidor honorario a favor de Balmis (fs. 720-724 A)**.
69. 15-nov.-1804. Durango. Informe sobre el Reglamento de la vacunación (fs. 778-779 A)**.
70. 15-nov.-1804. Celaya. El Ayuntamiento con fecha del 29, comunica la llegada y recibimiento de la expedición (fs. 748-751 A)**.
71. 16-nov.-1804. El Gobernador de Coahuila comunica las medidas adoptadas para conservar el fluido vacunal (fs. 769 A)*.
72. 16-nov.-1804. Zelaya. Escrito de Balmis al Virrey (f. 1111 A).
73. 26-nov.-1804. El Gobernador de La Puebla remite Estado de vacunados (fs. 725-726 A)*.
74. 30-nov.-1804. Nota sobre la llegada y recibimiento de la Expedición a Zacatecas, comenzando las vacunaciones el 1 de diciembre (fs. 838-841). Y acompaña 6 documentos detallados (fs. 854-946 A).
75. Nota sobre propagación de la vacuna por las Provincias Internas (Nueva Vizcaya y Sonora) (f. 754 A).
76. 6-dic.-1804. Durango. El Cabildo da cuenta de haber recibido Orden de instalar una Casa de Vacuna (fs. 794-795 A)**.
77. 7-dic.-1804. Escrito del Presidente de la Audiencia de Guadalajara de Indias que comunica la llegada de Gutiérrez con la vacuna. Fechada en 10-enero-1805 (fs. 850-853 A)*.

78. 8-dic.-1804. Durango. El Ayuntamiento y el Gobernador comunican la llegada de la expedición. Agradecimiento del Ayuntamiento y Bando fechado a 6 de diciembre de 1804 (fs. 770-777 A)**.
79. 9-dic.-1804. Durango. El Gobernador de Nueva Vizcaya comunica la llegada de la expedición (f. 785 A)*.
80. 9-dic.-1804. Guadalajara. El Obispo con fecha 17 de enero de 1805 comunica la llegada de la vacuna (fs. 798-799 A).
81. 18-dic.-1804. El Obispo de Antequera de Oaxaca remite el Edicto del 7-dic.-1804 en el que autoriza a los curas a vacunar, contraviniendo las disposiciones del Gobernador, que limita la competencia a los facultativos (fs. 814-832 A)**.
82. 22-dic.-1804. Escrito de M. de Herreras notificando haber introducido la vacuna (fs. 488-489 A)**.
83. 22-dic.-1804. Caracas. Escrito de J. Díaz comunicando que encontraron el cow-pox en Calavozo y de la extensión de la vacuna (fs. 506-510 A)***.
84. 30-diciembre-1804. Regreso a México tras el recorrido iniciado el 7 de noviembre (f. 1014 A).

1805

85. 4-enero-1805. Informe de Balmis dando cuenta de las dificultades con el Virrey para proseguir a Filipinas y de las actividades de la Expedición desde el 7 de noviembre de 1804 hasta el 30 de diciembre del mismo año en que recorrieron Querétaro, Celaya, Goanajuato, León, Valladolid, Guadalajara, Lagos, Aguascalientes, Zacatecas, Real de Fresnillo, Sombrerete, Durango y San Luis Potosí, dejando formadas Juntas de vacunación y reglamentos. Además da noticias de haber encontrado cow-pox y de la excursión realizada por Francisco Pastor por laguna de Términos, Ciudad Real y Goatemala. Se queja Balmis del trato dado a los niños gallegos, por haber sido internados en el hospicio y de las dificultades para reclutar otros con destino a Filipinas (fs. 1013-1020).*** Acompaña copia de siete documentos (fs. 1021-1030).
86. 16-enero-1805. México. Escrito de Balmis al Virrey (fs. 1041-1042).
87. 19-enero-1805. Lagos. Escritos sobre la indiferencia de aquel Ayuntamiento ante la vacunación (fs. 958-960 y 972)*.
88. 22-enero-1805. Guadalajara. Dando cuenta de haber enviado a vacunar a la Puebla de Fala. Acompaña 4 documentos (fs. 947-953)*.

89. 22-enero-1805. Escrito del Virrey a Balmis (fs. 1039-1040)*.
90. 27-enero-1805. Acapulco. Nota y escritos del Gobernador, J. Barreiros de la llegada de Balmis, acogida y vacunaciones. Fechada a 16-feb-1805.
Embarca el 7 de febrero en la Nao Fernando de Magallanes, que manda el Capitán de Fragata D. Angel Crespo y zarpan hacia Filipinas el día 8 (fs. 976-979)**.
91. 28-enero-1805. El Gobernador de Sonora da cuenta de los resultados de la vacunación (fs. 801-802)*.
92. 5-feb.-1805. Acapulco. Informe de Balmis al Sr. Caballero quejándose de las maniobras del Virrey para obstaculizar su salida para Filipinas y de las amenazas en caso de regreso. Al paso da cuenta de haber vacunado en Chilpancingo, camino de México a Acapulco y en el mismo Acapulco, donde fue asistido con entusiasmo por el Gobernador Barreiros (fs. 1031-1036)***. Acompaña copia de 3 documentos y la relación nominal de niños que pasan a Filipinas (fs. 1037-1043).
Notas Resumen sobre el Informe de Balmis a fecha 31-mayo-1805 (fs. 998-1012)**.
93. 29-marzo-1805. Santa Fe de Nuevo México. Comunica la llegada de la vacuna (f. 807).
94. 3-abril-1805. Escrito de la Junta de la vacuna de Guatemala remitiendo el Reglamento, que lleva fecha del 25 de enero de 1805 (Impreso)**.
95. 16-abril-1805. Manila. Escrito detallado de fecha 24-dic.-1805, del Capitán General de las Islas Filipinas, D. Rafael María de Aguilar, comunicando la llegada de la expedición tras feliz navegación, la acogida, reglamento y demás circunstancias (fs. 1129-1134)***.
96. 15-abril-1805. Relación de los componentes de la Expedición en Manila (f. 1135)**.
97. 21-abril-1805. Aranjuez. Real Cédula por la que se ordena que en todos los Hospitales se reserve una sala para vacunar (fs. 1427-1432). Impresa***.
98. 22-mayo-1805. Manila. Escrito del Capitán General a Balmis (f. 1173).
9-junio-1805. Manila. Escrito de Balmis al Capitán General (f. 1167).
99. 15-junio-1805. Aranjuez. Escrito (borrador) a Balmis dándole las gracias (fs. 1063-1065).
100. 8-agosto-1805. Nota de Manila, con las quejas de Balmis sobre el trato a bordo del Magallanes, la mala acogida por parte del

- Gobernador Aguilar y del Arzobispo, paliada por la colaboración de otros personajes. La Expedición volvió a México a cargo del Ayudante Gutiérrez (fs. 1147-1152).
101. 8-agosto-1805. Manila. Escrito de Balmis dando cuenta detallada desde Acapulco de los obstáculos encontrados durante la navegación, al arribo a Manila donde fueron mal atendidos por el Gobernador y el Arzobispo que no facilitaron la vacunación en Filipinas (fs. 1153-1159)*** Acompaña 15 documentos justificativos (fs. 1160-1175)
 102. sept.-1805. San Ildefonso. Informe sobre la vacuna de la Junta Superior de la Facultad. Impreso (fs. 1072-1075).
 103. 2-sept.-1805. Balmis sale rumbo a Macao en la fragata portuguesa «La Diligencia», con tres niños filipinos (fs. 1119, 1131 y 1145).
 104. 16-sept.-1805. Llegada a Macao, tras azarosa navegación de 13 días, pues sufrieron un tifón, que desarboló el buque y perdieron 20 hombres. Fue bien recibido por el Juez desembargador D. Miguel de Arriaga. De allí pasó a Cantón el 5 de octubre y permaneció 40 días (14-nov.), sin conseguir apoyo (volviendo a Macao a los 56 días (fs. 1119-1123).
 105. 25-sept.-1805. Escrito del «Bispo de Macao» a Balmis (f. 1231)*.

1806

106. 30-enero-1806. Macao. Escrito de Balmis sobre la expedición a China en el barco portugués «La Diligencia» con tres niños que le facilitó un párroco. La extensión de la vacuna a las Islas de Zebú. Y acopio de material científico (fs. 1180-1183)***.
107. 31-enero-1806. Sale de Macao en un Navío portugués, el «Bom Jesús de Alem», rumbo a Santa Elena (f. 1134).
108. 31-enero-1806. Cantón. Escrito de los factores de la Compañía de Filipinas en China relatando los infructuosos intentos para introducir la vacuna en aquel país (fs. 1145-1146)**.
109. 4-marzo-1806. Chihuahua. Comunicando la propagación de la vacuna (fs. 763-764)**.
110. 13-junio-1806. Santa Elena. Escrito de Balmis sobre un barco contrabandista y noticias de la vacuna en Arequipa y el Perú (f. 1188)**.
111. 17-junio-1806. Salen de Santa Elena rumbo a Lisboa
112. 14-agosto-1806. Lisboa. Balmis comunica su llegada. Y relata la vacunación en Santa Elena (fs. 1186-1187)**
113. sept.-1806. San Lorenzo. Escrito al Virrey de México reprimiendo su actitud (fs. 1088-1091).

- 114. 7-sept.-1806. El Suplemento a la Gazeta de Madrid del 14-oct-1806 da cuenta de que Balmis ha informado al Rey de su expedición****.
- 115. 15-oct.-1806. San Lorenzo. Escrito al Virrey de Nueva España insistiendo en el cumplimiento de las RROO. Y pidiendo informes (fs. 1092-1096).
- 116. 4-dic.-1806. Escrito de Balmis con las cuentas de su expedición que ascendieron a 3.581 pesos fuertes (fs. 1253-1255)
- 117. 17-dic.-1806. Madrid. Informe de Balmis (fs. 1812-1814).

1807

- 118. 29-mayo-1807. Informe del Virrey de México justificando su actitud con 7 documentos (fs. 1097-1102 y 1103-1112).

SUBEXPEDICIÓN DE SALVANY

1804

- 119. 8-mayo-1804. Salen de la Guayra en el bergantín «San Luis» rumbo a Cartagena de Indias (f. 1285).
- 120. 13-mayo-1804. Embarrancan en las bocas del río Magdalena, aunque todos consiguen ponerse a salvo y llegar a Barranquilla (f. 1285).
- 121. 24-mayo-1804. Llegan a Cartagena de Indias, donde fueron bien recibidos y enseguida comenzaron las vacunaciones (f. 1285).
- 122. 24-julio-1804. Salen hacia Santafé navegando por el río Magdalena en la barcaza «Champan» (fs. 1287-1288).
- 123. 31-julio-1804. Llegan a Monpoz, donde fueron bien atendidos y vacunaron hasta el 24 de agosto (f. 1287).
- 124. 10-sept.-1804. Salen de Monpoz y llegan a Nare el día 28 (f. 1288).
- 125. 12-octubre-1804. Llegan a Honda donde desembarcan para seguir por tierra. Pasan a vacunar a Mariquita (f. 1288).
- 126. 10-nov.-1804. Salida de Honda; llegada a Guaduas.
- 127. 18-dic.-1804. Entran en Santa Fe de Bogotá siendo recibidos con gran entusiasmo (f. 1289).

1805

- 128. 1-marzo-1805. Santafé de Bogotá. Carta de Salvany al Secretario de Estado dando cuenta de sus actividades desde el 13 de mayo de 1804 (fs. 1285-1290).

129. 16-julio-1805. Llegan a Quito, donde permanecen hasta el 13 de septiembre.
130. 24-sept.-1805. Riobamba. Escrito de Salvany comunicando al Virrey del Perú su próximo arribo (fs. 1324 y 1337).
131. 23-nov.-1805. Lima. Informe del Virrey sobre establecimiento de la vacuna anterior a la llegada de la expedición por haberla recibido desde Buenos Aires (fs. 1308-1309).
132. 9-dic.-1805. Entrada en el Reino del Perú (f. 1324).
133. 23-dic.-1805. Llegada a Piura (f. 1324).

1806

134. 17-enero-1806. Llega a Truxillo para vacunar permaneciendo hasta el 22 (f. 1325).
135. 26-enero-1806. Pasó a Lambayeque, donde le recibieron de mala manera hasta que el Dr. Delgado los acogió en su casa. Permaneció hasta el 13 de febrero (f. 1326).
136. 20-febrero-1806. Llegan a Pan de Azúcar. Pasan a la Hacienda de Udima, Mineral de Chota, Hacienda de Llaucan, de donde salen el 6-marzo.
137. 9-marzo-1806. Llegan a Caxamarca donde tuvieron un recibimiento triunfal (fs. 1327-1328).
138. 20-abril-1806. Vuelta a Truxillo, donde son obsequiados y se reencuentra con Lozano, al que envía a Chachapoyas. Y ordena a Grajales que estaba en Guayaquil, que se dirija al Reino de Jaén y a las provincias de Huamachuchos y Conchucos (f. 1328).
139. 9-mayo-1806. Arequipa. El Gobernador participa el logro de la vacuna antes de llegar la expedición, empezando las vacunaciones el 12 de marzo de 1806 y acompaña justificantes (fs. 1385-1393)**.
140. 23-mayo-1806. Llegada de la Expedición a Lima. Mala acogida por parte del Cabildo alegando haber recibido la vacuna con anterioridad. Salvany se queja del mal ambiente, de que se merca-dea con la vacuna y de los múltiples problemas que encuentra, a pesar del apoyo que le prestan los sucesivos Virreyes y el Arzobispo (f. 1329).
141. julio-1806. Lima. Informe del Virrey de Lima sobre implantación de la vacuna en todas las provincias y creación de una Junta Central (fs. 1313-1314).
142. 8-sept.-1806. Informe del Subdelegado de Caxamarca sobre la buena acogida y éxitos de la Expedición (fs. 1395-1396)**.
143. 1-oct.-1806. Lima. Informe de Salvany al Sr. Caballero en el que expone las dificultades que existen para conservar y extender la

vacuna por lo que propone el nombramiento de Inspector General de Vacuna (fs. 1319-1321)*.

144. 1-oct.-1806. Lima. Informe de Salvany al Sr. Caballero sobre las dificultades y riesgos de la expedición, así como de los méritos de los expedicionarios, por lo que solicita se les premie (fs. 1322-1323)*.
145. 1-oct.-1806. Lima. Informe de Salvany al Sr. Caballero de las actividades desde el 9 de diciembre de 1805, fecha de su entrada en el Reino del Perú, habiendo vacunado hasta la fecha a 22.726 personas, sin contar las que llevaran los Ayudantes (fs. 1324-1334)****. Acompaña 23 documentos justificativos (fs. 1335-1382).

1807

146. 15-sept.-1807. Pasan a Arequipa y después a La Paz.
147. 16-dic.-1807. Arequipa. Salvany informa de su actividad y de su enfermedad y adjunta justificantes (fs. 1433-1443)*.
148. 16-dic.-1807. Arequipa. Salvany solicita la Intendencia de La Paz (fs. 1453-1455).

1808

19 de marzo de 1808. Motín de Aranjuez. Carlos IV abdica en su hijo Fernando VII.

2 de mayo de 1808. Comienza la Guerra de la Independencia.

22 de julio de 1808. José I Bonaparte entra en Madrid como Rey de España.

149. 1-sept.-1808. Arequipa. Escrito de Salvany reiterando su solicitud para algún destino de la Real Hacienda (f. 1456)*.
150. 27-oct.-1808. Puno. Informe sobre la penosa situación de Salvany (fs. 1458-1459).
151. 10-nov.-1808. Salvany sale del Reino del Perú al que había llegado el 9 de diciembre de 1805 (f. 1465)**.

1809

152. 15-marzo-1809. Nota de La Paz sobre discursos de Unanue en la Universidad de San Marcos de Lima (f. 1460).
153. 15-marzo-1809. Nota de La Paz sobre el informe que realiza Balmis de Salvany (f. 1461).
154. 15-marzo-1809. La Paz. Escrito patriótico de Salvany al nuevo Ministro (fs. 1463-1464).

155. 30-marzo-1809. La Paz. Escrito detallado de Salvany sobre su expedición por todo el Reino del Perú contabilizando un total de 107.004 vacunados. Entró al Reino de Buenos Aires el 10 de noviembre de 1809 con destino a las provincias de Cochabamba, Charcas y Potosí, según escribe, pero no pasaría de Cochabamba (fs. 1465-1472)***.
156. 4-abril-1809. La Paz. Solicitud de Salvany para Intendente de La Paz (fs. 1473-1474).
157. 6-dic.-1809. Sevilla. Escrito de Balmis sobre Salvany, en el que se queja de la lentitud y falta de noticias (fs. 1488-1489).

1810

21-julio-1810. Cochabamba. Fallece Salvany, víctima de la tisis y las penalidades de la Expedición Filantrópica.

CONCLUSIONES

En resumen, la Real Expedición Filantrópica fue una hazaña exitosa y pionera. Pionera porque fue la primera expedición de carácter sanitario de ámbito mundial, que se realizó y que se organizó a solo cinco años después de haber publicado Jenner sus trabajos (1798); en una época en que las noticias viajaban a caballo o en veleros.

Y exitosa, porque, aunque la expedición tuvo sus limitaciones espaciales y temporales, pues obviamente ni alcanzó a todos los rincones de los vastos dominios de Ultramar y en algunos territorios llegó con retraso, al habersele anticipado otros fluidos vacunales, sin embargo hay que dejar claro que la expedición comienza con la Real Orden del 1 de septiembre de 1803, en que se comunica a todas las Autoridades de Ultramar los deseos del Rey de extender la vacuna en todos sus Reinos. Es a partir de este momento y no antes, cuando algunos Virreyes y Capitanes Generales empiezan a preocuparse de obtener la vacuna lo más pronto posible y algunos se anticipan a la llegada de la Real Expedición, lo cual debiera considerarse loable y desde luego no resta mérito alguno a la Real iniciativa, sino que por el contrario revela el deseo de cumplir las reales órdenes con premura y de prevenir las viruelas y sus letales efectos.

Por otra parte, en algunos de estos territorios que ya habían vacunado, ni se había extendido suficientemente la vacuna, ni se había perpetuado. La rigurosa metodología que implantaba Balmis con sus Juntas Centrales y Subalternas dotadas de minuciosos reglamentos, garantizaba la continuidad de las vacunaciones, su extensión y por tanto su éxito.

Finalmente se debe señalar que, si la dirección de la Expedición fue desempeñada por Balmis dignamente, con todo celo y acierto y consiguió dar la vuelta al mundo vacunando en dos años y medio (1803-1806), no fue menos meritoria la subexpedición de Salvany por toda la cordillera de los Andes, donde permaneció vacunando desde 1803 hasta su fallecimiento en 1810, en plena juventud, víctima de la tisis, las penurias y el olvido de sus compatriotas de Madrid, que por aquellas fechas tenían otros problemas mucho más graves.

LA INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA DE VIRUELA EN PUERTO RICO, 1803-1804

JOSÉ G. RIGAU-PÉREZ

Universidad de Puerto Rico. San Juan, Puerto Rico

La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, dirigida por Francisco Xavier de Balmis, zarpó de La Coruña el 30 de noviembre de 1803 e hizo su primera escala para vacunar en Tenerife, Islas Canarias, del 9 de diciembre al 6 de enero. Tras una penosa navegación trasatlántica que incluyó quince días de tormentas, la muerte de un niño y la enfermedad de otros por escorbuto, la Expedición llegó a San Juan de Puerto Rico el 9 de febrero de 1804¹. Inmediatamente, el director recibió la noticia de que ya había vacuna en Puerto Rico.

EPIDEMIAS EN PUERTO RICO

La viruela llegó a América (como parece fue el caso con todos los virus patógenos para los humanos) tras la llegada de los europeos², aunque quizás fuera más exacto incriminar el comercio de esclavos africanos. La primera epidemia, que abarcó La Española y Puerto Rico, está brevemente documentada en una carta de los frailes Jerónimos que entonces administraban las Indias en nombre del rey, Carlos I. Dicen en su carta, fechada en Santo Domingo el 10 de enero de 1519, que en diciembre de 1518 empezó «una pestilencia de viruelas en los dichos indios, y no cesa, en que se han muerto y mueren hasta el presente casi la tercera parte... Y aún nos

¹ Carta de Francisco Xavier de Balmis a José Antonio Caballero, 27 de febrero de 1804, Archivo General de Puerto Rico, Gobernadores Españoles, caja 146.

² GUERRA, F. (1999): Epidemiología americana y filipina, 1492-1898. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, p. 10.

han dicho que en la isla de San Juan han comenzado a morir de las dichas viruelas»³. De las Antillas, la viruela pasó a México con los conquistadores y se les adelantó en su paso a Sur América, causando miles de muertes en la población indígena.

En Puerto Rico, la viruela causó brotes esporádicos durante casi tres siglos, situación que se explica por la interacción de factores contingentes del virus (su alta transmisibilidad entre los susceptibles), del cuerpo humano (que produce inmunidad permanente en los supervivientes a la infección), la población (el número de susceptibles y su proporción en la población total) y la situación geográfica, social y comercial (la probabilidad de llegada de casos infectados). En una población escasa y muy dispersa como la de Puerto Rico en esos años, los brotes en breve tiempo dejaban inmunes a los supervivientes⁴. La viruela entonces se extinguía hasta que la introdujera un viajero, pero por muchas décadas el intercambio con el exterior fue poco frecuente. La epidemia de 1689-1690, que abarcó toda la isla y en San Juan ocasionó la muerte del 25% de los habitantes, probablemente fue el resultado de la acumulación de susceptibles tras varias décadas sin viruela. El detonante para la explosión del número de casos fue la introducción de un esclavo infectado. A esa causa atribuyeron el brote las autoridades del momento, citando rumor más que a ninguna investigación oficial metódica (expectativa moderna que sería un anacronismo aplicar a las prácticas oficiales locales de aquel momento).

INOCULACIÓN

Tanto las Actas del Cabildo de San Juan en el siglo XVIII, como la *Historia* de Fray Íñigo Abbad mencionan con frecuencia la viruela⁵. En 1792, un nuevo brote en San Juan provocó el uso del preventivo conocido como inoculación por el cirujano militar Francisco Oller Ferrer (1757-1831). Este método no prevenía la viruela, como consiguió más tarde la vacunación (ver abajo), sino que producía, usualmente, una enfermedad menos severa. La transmisión era una maniobra quirúrgica, en la que se tomaba el líquido de una vesícula de un paciente de viruela y se le aplicaba en un rasguño en la piel a un susceptible. El éxito resultaba, aparentemente, de la dosis

³ PACHECO, J.F., DE CÁRDENAS, F., y TORRES DE MENDOZA, L. (eds.) (1864-84): Colección de documentos inéditos relativos al descubrimiento, conquista y organización de las antiguas posesiones españolas de América y Oceanía, 42 vols. s.e., Madrid, 1: 366-368.

⁴ GELPI BAÍZ, E. (2000): Siglo en blanco: estudio de la economía azucarera en el Puerto Rico del siglo XVI (1540-1612). Editorial UPR, San Juan, p. 22.

⁵ ABBAD Y LASIERRA, I. (2002): Historia geográfica, civil y natural de la isla de San Juan Bautista de Puerto Rico [1788]. Anotada por José Julián Acosta y Calvo [1866]. Estudio introductorio por Gervasio L. García. Doce Calles, Madrid.

baja de virus inoculado y poder escoger el momento de transmisión. Cuando la persona estaba en buena salud y bien cuidada, desarrollaba una enfermedad menos severa, con letalidad aproximada del 1% o menos (en contraste con el 30% de la infección natural). La inoculación provocó extensas discusiones en la Europa Ilustrada. La capacidad de aliviar un problema estaba contrapuesta a la transmisión intencionada de la enfermedad y la posibilidad de producir un brote o la muerte entre quienes, de otra forma, quizás ni se hubieran infectado. Aunque el uso de la inoculación no se generalizó en España, sí provocó gran interés en Barcelona, en cuyo Real Colegio de Cirugía se graduó Oller en 1780.



Figura 1. *Francisco Oller Ferrer (1757-1831), cirujano militar e introductor de la vacuna en Puerto Rico. Autor: Francisco Oller Cestero (basado en un original de José Campeche). Colección del Ateneo Puertorriqueño, San Juan, Puerto Rico.*

La información disponible sobre el uso de la inoculación en San Juan en 1792 proviene de los documentos de la acción judicial que promovió José Dávila, un regidor del Cabildo de San Juan, para que Oller dejara de inocular, por ser procedimiento no recomendado en órdenes reales y un peligro para la ciudadanía⁶. Oller justificó sus acciones ante la Audiencia de

⁶ CARO DE DELGADO, A.R. (1962): El doctor Francisco Oller y la inoculación variólica en Puerto Rico en el siglo XVIII. *Revista del Instituto de Cultura Puertorriqueña*, n.º 14: 34-35.

Santo Domingo (tribunal de apelación de aquella época) y se le autorizó a seguir inoculando. Sin embargo, no hay constancia de que, en efecto, así lo hiciera.

LA VACUNA EN PUERTO RICO

Edward Jenner (1749-1823) presentó sus hallazgos sobre la prevención de la viruela en el folleto titulado *An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae*, publicado en Londres en 1798. La noticia y la linfa vacunal tuvieron una difusión rapidísima, como sería de esperar considerando la enfermedad pero, sorprendente dadas las condiciones de guerra casi general y constante en Europa. ¿Como llegó a Puerto Rico la noticia de la existencia de la vacuna? La primera reseña en España salió publicada pocos meses después del libro de Jenner, en *El semanario de agricultura y artes dirigido a los párrocos*, del 21 de marzo de 1799. El artículo es una traducción de un extracto francés de *An inquiry...*, publicado en una revista de Ginebra. Es muy posible que el artículo del *Semanario* haya traído la noticia a San Juan, pues el obispo de Puerto Rico figura entre sus suscriptores en la lista publicada en 1801. Sin embargo, hay que considerar también que los médicos españoles publicaron sus reflexiones y recomendaciones tan pronto como adquirieron experiencia vacunando (de 1800 en adelante). Varios folletos breves y sencillos, dirigidos tanto a los padres como a los cirujanos, llegaron rápidamente a América, antes de que hubiera linfa vacunal accesible. En estas publicaciones adquirió Oller el conocimiento teórico necesario para solicitar linfa vacunal de la vecina isla de Saint Thomas al resurgir la viruela en San Juan en noviembre de 1803. Oller prontamente recibió hilos impregnados en linfa, enviados por su corresponsal el Dr. Mondeher. El primer intento de vacunación no tuvo efecto, pero un segundo envío de linfa, sellada entre cristales, proveyó el material necesario para otro intento el 28 de noviembre, en sus hijos Genaro y José María, de 9 y 10 años de edad, respectivamente⁷. La operación fue exitosa en este último y Oller lo presentó al gobernador Ramón de Castro, quien encargó al doctor de ofrecer al público, gratuitamente, el novedoso método. El Ayuntamiento alquiló los altos de una casa frente a la Plaza de Armas (solar que actualmente ocupa el edificio González Padín) para albergar sesiones públicas de vacunación para toda la población, bajo la tutela del Dr. Oller. Al 9 de febrero de 1804 (día de la llegada de la Expedición a San Juan) se habían vacunado 1.557 personas de ésa y otras poblaciones.

⁷ Archivo Histórico Diocesano de San Juan, Bautizos, Libro 7 (1785-1796), f. 115v – José María Nemesio Oller Frómesta, nacido el 18 de diciembre de 1792; f. 141 – Genaro María Oller Frómesta, nacido el 4 de agosto de 1794.

Es necesario señalar que fue una acción osada de Oller importar la vacuna. En contraste, en 1804 el virrey de Nueva Granada prohibió recurrir a territorio extranjero (Jamaica) por ella⁸. Entre los primeros vacunados en Puerto Rico se encuentran los hijos de Oller y las dos hijas del gobernador, lo cual sugiere que Oller no había sometido a sus hijos al riesgo de la inoculación y que el deseo de proteger la familia influyó en las atrevidas acciones de Oller y de Castro. También se vacunó pronto el regidor José Dávila, quien en 1792 trató de evitar un brote suscitado por la inoculación, tanto por defender la salud propia como la salud pública. El obispo electo, Juan Alejo de Arizmendi, tomó la precaución de vacunarse antes de embarcar a Caracas, donde iba a ser consagrado.



Figura 2. Juan Alejo de Arizmendi (1760-1814), obispo de Puerto Rico (1803-1814). Autor: José Campeche. Colección del Arzobispado de San Juan, San Juan, Puerto Rico.

⁸ LUCENA GIRALDO, M. (1989): Entre el miedo y la piedad: la propuesta de José Ignacio de Pombo para traer la vacuna a Nueva Granada (1803), *Asclepio* 41: 127-139.

LA EXPEDICIÓN EN PUERTO RICO

En cuanto se anunció en San Juan la llegada de la María Pita, el 9 de febrero de 1804, una delegación del Ayuntamiento salió a la bahía en la falúa real a recibir a Balmis y traerle a la ciudad junto a algunos de los niños. El alojamiento disponible en la Casa de Vacunación no fue suficiente para el inesperadamente alto número de miembros de la Expedición, lo que forzó al Ayuntamiento a pedir sábanas al Hospital Real y conseguir anfiteatros que alojaran a algunos de los viajeros en sus casas. La noticia de que ya había vacuna en la isla y estos inconvenientes circunstanciales parecen haber amargado el ánimo de Balmis, quien desde el día siguiente empezó a presentar quejas y críticas al gobernador de Castro, culminando en la sospecha, el 14 de febrero, de que la vacuna que se había difundido en Puerto Rico podía ser «falsa» o inefectiva. Ante esta posibilidad, Oller y de Castro habrían temido ser acusados de traer vacuna del extranjero sin esperar por la que enviaba el rey, así que se defendieron con todos los recursos en su poder. La relación de estos tres personajes se convirtió rápidamente en un intercambio de protestas y cada uno pidió al rey que hiciera justicia. Otros pleitos de la época dan cuenta del ánimo prepotente y soberbio del gobernador y de la personalidad dominante del Dr. Oller, además de que ambos tenían probada capacidad profesional.

Ante el alegato de Balmis de que un vacunado luego había muerto de viruelas en el partido de Fajardo, de Castro respondió que el fallecido sí había sucumbido a la viruela, pero nunca había sido vacunado. Oller a su vez informó a de Castro que había probado la eficacia de la vacuna en dos muchachos (uno de ellos su propio hijo) inoculándoles la viruela, pero ninguno desarrolló la enfermedad. Ante la persistente duda de Balmis, el gobernador informó en privado al Obispo Arizmendi de la posibilidad de que su vacunación hubiera sido inefectiva. Éste recomendó seguir los dictámenes de Balmis y se ofreció para dar el ejemplo sometiéndose a una nueva vacunación. El 21 de febrero Balmis insultó a Oller en la Casa de Vacunación, diciéndole, entre otras cosas, que «el hombre más ignorante no hubiera procedido como usted»⁹. Cuatro días más tarde, Balmis denunció al gobernador el caso de un muchacho de apellido Sánchez, vacunado por Oller en San Juan y que volvió a su pueblo de Yabucoa cubierto de viruelas. Para entonces, ya las dudas del director de la Expedición habían llegado al conocimiento público y algunos padres trajeron a sus hijos a la Casa para revacunación. El obispo Arizmendi se sometió al procedimiento el día 26. Al día siguiente, evidentemente resignado a acatar la opinión de Balmis, el gobernador de Castro ordenó a Oller que notificara a los 1.557

⁹ Archivo General de Indias, Audiencia de Santo Domingo, Legajo 2322 #31.

vacunados para que se presentaran a ser revacunados los días 28 y 29 de febrero.



Figura 3. Benito María Moxó y Francolí, Obispo Auxiliar de Valladolid de Michoacán, México, y luego Arzobispo de Charcas (actual Sucre, Bolivia). Autor anónimo. Sala Capitular, Catedral de Sucre, Bolivia.

La sesión vacunal del 28 de febrero resultó ser el episodio más escandaloso de toda esta controversia. Mientras Balmis vacunaba en presencia del gobernador, el obispo Arizmendi y el obispo auxiliar de Michoacán (Benito María Moxó, que se encontraba de paso por la ciudad), Oller trajo 29 de sus vacunados, todos ya revacunados por Balmis y sin ninguna reacción al segundo procedimiento (indicando que la primera inyección había tenido buen efecto). Balmis respondió destempladamente ante lo que consideraba un «paso de comedia muy estudiado», es decir, un fraude pre-

viamente ensayado¹⁰. Según Balmis, de Castro mudó de color y le hubiera golpeado, si no es por la intercesión del obispo visitante¹¹. En los días siguientes, Balmis y Salvany examinaron a Arizmendi y concluyeron que la revacunación no había tenido efecto. Aunque en otros revacunados por Balmis la nueva vacunación sí había producido efecto, la falta de reacción en el brazo de Arizmendi fue otro testimonio más de la eficacia de la vacunación por Oller. Balmis notificó a de Castro su propósito de que la Expedición zarpara el 2 de marzo rumbo a Venezuela. Muy para disgusto de todos, la María Pita, con el personal de la Expedición a bordo, no pudo salir de la bahía de San Juan hasta el día 12, por falta de vientos favorables. Entre tanto, dos noticias más confirmaron la certitud de los métodos de Oller. Fortuitamente apareció el niño de Yabucoa (José Sánchez, apodado «Porrongo») y los dos cirujanos que lo examinaron lo encontraron li-



Figura 4. Ramón de Castro Gutiérrez (1752-1812), Capitán General y gobernador de la isla de Puerto Rico de 1793 a 1804, durante su gobierno se introdujo la vacuna en la isla. Autor José Campeche. Colección del Museo de Arte e Historia de San Juan de Puerto Rico.

¹⁰ Archivo General de Indias, Audiencia de Santo Domingo, Legajo 2322 #31.

¹¹ Archivo General de Puerto Rico, Gobernadores Españoles, caja 146, Balmis a Caballero, 29 de febrero de 1804.

bre de toda huella de viruela. El 8 de marzo llegó a San Juan el periódico habanero «La Aurora», con la noticia de la transmisión exitosa de la vacuna en esa ciudad, tras su llegada en el brazo de un niño vacunado en Aguadilla, Puerto Rico, el 1 de febrero.

Otro asunto más prolongó la enojosa correspondencia entre de Castro y Balmis –la necesidad de reclutar cuatro niños puertorriqueños para llevar la vacuna a Venezuela–. Hubo problemas, pues apenas quedaban niños sin vacunar en San Juan, pero también por protesta de las madres. Balmis ofreció inicialmente llevar los niños hasta México, donde recibirían educación como becados del rey, mas luego indicó que, por el limitado espacio disponible en la corbeta, los niños serían devueltos desde Venezuela. Las madres protestaron de que se les privara del beneficio prometido, pero aceptaron una compensación de 50 pesos (muy aproximadamente equivalente al sueldo de un peón de albañil por seis meses)¹². Esos niños apenas fueron suficientes, pues la Expedición llegó a Puerto Cabello con vacuna en el brazo de un solo joven. Inmediatamente, Balmis organizó la inmunización de 28 más, lo que aseguró la continuidad de la cadena vacunal. En Venezuela, la Expedición se dividió. Salvany, Grajales y Bolaños llevaron la vacuna a regiones de lo que hoy conocemos como Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia y Chile (1811). Balmis, Sendales y Gutiérrez fueron a Cuba, México y Filipinas. Balmis llegó a China, y regresó a España en septiembre de 1806.

En los lugares que la Expedición visitó, excepto San Juan, dejó instrucciones para el establecimiento de una Junta de Vacunación. El Ayuntamiento de San Juan comisionó a los doctores Oller y Emigdio Antique para redactar un reglamento para los servicios de vacuna que entró en efecto a finales de 1804. Es evidente que a lo largo del siglo XIX la cobertura de vacunación en casi todos los países fue insuficiente, pues la viruela continuó siendo endémica. En reacción a las epidemias se multiplicaron las ordenanzas y se crearon sistemas cada vez más complejos, respondiendo al crecimiento poblacional y la producción de linfa de mejor calidad. En Puerto Rico se vieron los últimos casos de viruela en 1921. Un esfuerzo mundial para erradicación de la viruela en el mundo comenzó en 1967. El último caso conocido de transmisión endémica de viruela ocurrió en Somalia en octubre de 1977. Dos casos producidos por un incidente de laboratorio en Inglaterra en 1978 cierran la nómina de víctimas de la enfermedad a lo largo de los milenios.

Muchas de las controversias del viaje de la Expedición se han achacado al carácter arrogante de Balmis. Desde nuestra perspectiva, esos altercados

¹² LÓPEZ CANTOS, A. (1990): *Fiestas y juegos en Puerto Rico (siglo XVIII)*. Centro de Estudios Avanzados de Puerto Rico y el Caribe, San Juan, P. R., p. 222, nota 28.

dejan de ser conflictos de personalidad y pueden verse como luchas de profesionalidad, para defender la opinión del experto científico sobre la del militar o aristócrata local en decisiones como el asignar prioridades para uso de fondos, cuál era la verdadera vacuna, y cómo se garantizaba su permanencia. Hubo dos grandes temas en todos los pleitos: cuán buena era la vacuna local y quién pagaba. Los envíos desde Puerto Rico y Cuba en 1804 propagaron vacuna útil con muy poco adelanto a la Expedición (excepto en Lima y Chile). La evaluación de la calidad de la vacuna local era de importancia clave, como lo ha sido en todas las campañas de vacunación desde entonces. Balmis y Salvany encontraron además que luego del entusiasmo inicial por la vacuna, el público y las autoridades descuidaban este beneficio. La Expedición (después de Puerto Rico) supo dejar establecida una estructura administrativa que lo mantuviera a largo plazo. La renuencia de las autoridades locales a pagar los gastos de la Expedición se ha atribuido a la llegada previa de la vacuna, que restaba importancia a la visita de Balmis y su equipo. Más allá de la anécdota podemos señalar una tensión constante en los esfuerzos de salud pública: es difícil persuadir a la sociedad de que los gastos de vacunación (de la enfermedad que sea) representan eventualmente un ahorro.

La Real Expedición de la Vacuna fue una empresa valiente y humanitaria, pero también un extraordinario logro sanitario y administrativo. Hay que dar crédito tanto al gobierno que lo respaldó como a los expertos que lo planearon, a las personas que viajaron con la Expedición, y a los que la ayudaron en su trayecto. El éxito de la empresa se debe en gran parte a la habilidad, la persistencia, la capacidad estratégica y la valentía personal de Francisco Xavier de Balmis y sus compañeros de expedición. El indiscutible mérito de la Expedición fue llevar ese método preventivo a las regiones de Hispanoamérica que se encontraban lejos de las rutas de transportación marítima o terrestre, llegar con ella al Asia, y en todos lados establecer procedimientos para mantener abastos de vacuna a lo largo de los años.

REFERENCIAS

- BALAGUER PERIGÜELL, E., y BALLESTER AÑÓN, R. (2003): *En el nombre de los niños: la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna (1803-1806)*. Wyeth, Asociación Española de Pediatría (Monografías, n.º 2), España.
- BALMIS, F.J. (1987): *Prólogo y traducción castellana del «Tratado histórico y práctico de la vacuna», de J. L. Moreau (1803)*. Estudio introductorio por Emili Balaguer i Perigüell. Edicions Alfons el Magnànim, Valencia.

- DARMON, P. (1986): *La longue traque de la variole*. Perrin, Paris.
- DÍAZ DE YRAOLA, G. (1948): *La vuelta al mundo de la Expedición de la Vacuna*. Escuela de Estudios Hispanoamericanos, Sevilla.
- FRÍAS NÚÑEZ, M. (1992): *Enfermedad y sociedad en la crisis colonial del Antiguo Régimen (Nueva Granada en el tránsito del siglo XVIII al XIX: las epidemias de viruelas)*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid
- HOPKINS, D.R. (1983): *Princes and peasants: smallpox in history*. University of Chicago Press, Chicago and London.
- HOPKINS, J.W. (1989): *The eradication of smallpox: organizational learning and innovation in international health*. Boulder, CO: Westview Press, 1989.
- RAMÍREZ MARTÍN, S.R. (2002): *La salud del imperio: La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna*. Doce Calles, Fundación Jorge Juan, Madrid.
- RIGAU-PÉREZ, J.G. (1979): «Introducción de la vacuna de viruela en el sur de Puerto Rico, 1804». *Bol Asoc Med P Rico*, 71: 147-150.
- RIGAU-PÉREZ, J.G. (1982): «Smallpox epidemics in Puerto Rico during the prevaccine era (1518-1803)». *J Hist Med Allied Sci*, 37: 423-438.
- RIGAU-PÉREZ, J.G. (1985): «Strategies that led to the eradication of smallpox in Puerto Rico, 1882-1921». *Bull Hist Med*, 59: 75-88.
- RIGAU-PÉREZ, J.G. (1989): «The introduction of smallpox vaccine in 1803 and the adoption of immunization as a government function in Puerto Rico». *Hisp Am Hist Rev*, 69: 393-423.
- RIGAU-PÉREZ, J.G. (1992): «La difusión en Hispanoamérica de las primeras publicaciones españolas sobre vacuna, 1799-1804». *Asclepio*, 44: 165-179.
- SMITH, M.M. (1974): «The “Real Expedición Marítima de la Vacuna” in New Spain and Guatemala». *Transactions of the American Philosophical Society*, 64 (1).

VIRUELA EN LA VENEZUELA COLONIAL: EPIDEMIAS, VARIOLIZACIÓN Y VACUNACIÓN

JOSÉ ESPARZA

Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza¹

y GERMÁN YÉPEZ COLMENARES

Caracas, Venezuela²

INTRODUCCIÓN

Hasta su erradicación en 1977, la viruela fue una de las peores plagas que sufrió la humanidad (Hopkins, 1983; Nájera Morrondo, 2003). Por muchos años se ha considerado que la primera aparición de la viruela en el continente americano ocurrió en Santo Domingo en 1518. Sin embargo, documentación que se ha dado a conocer recientemente sugiere que la viruela ya pudo haber sido introducida en las Américas en 1493, cuando Cristóbal Colón, en su segundo viaje, traía de vuelta a varios indios Tainos que aparentemente habían contraído la enfermedad durante su corta estadía en España (Cook, 2003). En todo caso a partir de la epidemia en Santo Domingo, la viruela se propagó rápidamente a otras islas del Caribe. En 1519 llega al territorio del hoy México, causando una gran mortalidad entre los nativos, incluyendo la del décimo emperador azteca, Cuítláhuac. De allí la epidemia se extendió al sur del continente, para finalmente llegar al imperio inca en 1525-1527, causando la muerte del emperador Huayna Capac y de muchos de sus súbditos. Esta primera ola epidémica de viruela fue seguida de múltiples epidemias en varios países de la hoy América La-

¹ Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), Ginebra, Suiza.

² Instituto de Estudios Hispanoamericanos, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

tina. Una de las peores epidemias del siglo XVI ocurrió en los años 1585 a 1591, abarcando prácticamente toda la región andina y causando una alta mortalidad (Esparza, 2000).

La viruela, conjuntamente con otras enfermedades infecciosas como el sarampión y el tifus exantemático (conocido entonces como «tabardillo» o «tabardete»), produjeron lo que se denominan «epidemias en suelo virgen» contribuyendo a la catástrofe poblacional que ocurrió en las Américas durante los siglos XVI y XVII. De una población estimada en unos 50 millones de habitantes en 1492, tan solo 6 millones de aborígenes quedaban para 1650. Las epidemias de viruela continuaron presentándose a lo largo de los siglos siguientes, para finalmente ser erradicada de las Américas en 1971. Aunque la historia epidemiológica de Iberoamérica no ha sido escrita, en los últimos años se han publicado importantes contribuciones al respecto, que merecen ser consultadas y estudiadas (Austin Alchon, 2003; Cook y Lovell, 1992; Cook, 1998; Cook, 2000; Guerra, 1999).

Podemos decir que la erradicación de la viruela se inició en 1798, cuando el médico inglés Edward Jenner publicó su descubrimiento de la inoculación del «cowpox» (o viruela de las vacas) como un método preventivo contra la viruela (Esparza, 1998; Fenner y cols., 1988; Jenner, 1798). La práctica de la inoculación del «cowpox» (que evolucionó a lo que hoy llamamos vacunación antivariólica), se diseminó rápidamente por el mundo (Bazin, 1997; Fenner y cols., 1988; Hopkins, 1983). De especial importancia para el mundo hispano fue la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, que en 1804 trajo la vacuna a la América española y de allí a sus otras posesiones alrededor del planeta. Esta expedición ha sido objeto de numerosos estudios, especialmente en España e Iberoamérica (Cook, 1942; Díaz de Yraola 1948; Fernández del Castillo, 1985; Ruiz Moreno, 1947; Smith, 1974) y esa información se ha enriquecido con los trabajos recientes de la historiadora Susana María Ramírez Martín (Ramírez Martín, 1999, 2002).

EPIDEMIAS DE VIRUELA EN VENEZUELA

Las epidemias de viruela en Venezuela han sido descritas por Archila (1949, 1961) y Alegría (1964, 1965), a quienes hemos seguido en nuestro análisis (Esparza, 2000) (Tabla I).

Las primeras epidemias en Venezuela tan solo se describen a finales del siglo XVI

La exploración, conquista y colonización de Venezuela se iniciaron en 1498, cuando Colón, en su tercer viaje, llegó a su costa occidental. La ac-

TABLA 1

Cronología resumida de las epidemias de viruela en la Venezuela colonial

Año	Descripción
1573	Descrita entre los indios Teques, en las cercanías de Caracas, aunque parece haberse extendido en gran parte del territorio de Venezuela.
1580-1581	Originada en el puerto de Caraballeda a partir de esclavos africanos, se extiende a la joven ciudad de Caracas (fundada en 1567) y al resto del territorio poblado, «disminuyendo a la mitad la población de indios».
1588	Probable brote originado en la Nueva Granada (Colombia), como parte de la gran «epidemia andina» de 1585-1591.
1598-1599	Brote documentados en Caracas y Mérida. En Caracas se recomienda la limpieza de las calles y casas, mientras que en Mérida se fundan cofradías religiosas en respuesta a la epidemia.
1606-1608	En Caracas, que se encomienda a San Sebastián cuando todos los recursos fallan.
1611-1614	Brote en la isla de Margarita en 1611, que causó muchas víctimas. El contagio de viruela «prendió» en Caracas en 1614.
1626	En el puerto de La Guaira, la epidemia se origina a partir de esclavos provenientes de Angola.
1635-1636	Brote epidémico en Caracas y sus alrededores.
1667-1669	Epidemia muy intensa en Caracas que causó la muerte de unas 2.000 personas.
1687	Brote en Caracas, quizás con fiebre amarilla.
1692-1695	La más severa epidemia del siglo xvii, originada en Morón y diseminada a Caracas y el centro del país. Esta epidemia coincidió con un brote de fiebre amarilla en Caracas y con una epidemia de sarampión.
1724	En Caracas.
1728-1729	En la Guayana Venezolana, la cual contribuyó a la destrucción de la obra de los misioneros capuchinos.
1732-1733	En Caracas.
1739	En la Nueva Barcelona.
1742	En el centro del país, de Puerto Cabello a Valencia.
1763-1767	Epidemia de gran severidad en Caracas, extendiéndose al resto del país. En Caracas causó la muerte de entre seis y ocho mil personas, quedando la ciudad con unos 30.000 habitantes. Durante esta

TABLA 1 (*Continuación*)

Año	Descripción
	epidemia Juan Perdomo introduce (¿en 1766?) la práctica de la inoculación de la viruela (variolización) en Venezuela y, probablemente, en Iberoamérica.
1779-1780	En Caracas y el centro del país, atacando especialmente a los esclavos.
1783-1784	En Caracas y en Pecaya (en las cercanías de Coro).
1788	En indios de Cagua y Turmero.
1797	En la ciudad oriental de Cumaná.
1799	De nuevo en Cagua
1802-1804	Epidemia en el centro del país (La Victoria, Maracay, Turmero, Montalbán y Valencia), la cual proporciona un estímulo para la próxima introducción de la vacunación.
1804	Francisco Xavier de Balmis introduce la inoculación del cow pox (vacunación) en Venezuela.
1956	Último caso autóctono de viruela en Venezuela

tividad pobladora comenzó de inmediato y ya para mediados del siglo XVI la Gobernación de Venezuela contaba con diez poblados, dos de ellos en la Provincia de Caracas: Santiago de León de Caracas, y su puerto en el Caribe, Nuestra Señora de Caraballeda, ambos fundados en 1567.

Aunque no se ha encontrado ninguna documentación que indique la ocurrencia de epidemias de viruela en Venezuela durante las primeras tres cuartas partes del siglo XVI, es muy probable que el país no haya escapado de las pandemias americanas que sucedieron en ese período, sobre todo si se tiene en cuenta que los primeros esclavos africanos fueron traídos ya en el año de 1528 y que Venezuela mantenía un estrecho y continuo contacto con Colombia y el Caribe, en donde las epidemias de viruela ocurrían de manera regular. No obstante, no existe información que sugiera que Venezuela haya sufrido de la epidemia de viruela que asoló a la Nueva Granada en 1558, aunque ya desde 1515 se habían fundado siete ciudades en su territorio (Díaz Legórburu, 1986).

En Venezuela, la primera epidemia de viruela documentada vino a ocurrir tan solo en 1573, seis años después de la fundación de Caracas. Don José de Oviedo y Baños, el primer historiador de Venezuela, la menciona en su «Historia de la Conquista y Población de la Provincia de Venezuela» (originalmente publicada en 1723), describiendo que la misma ocurrió durante una de las incursiones de los conquistadores en las tierras de los in-

dios Teques en las cercanías de Caracas, en el Real de Minas de Nuestra Señora. Sin embargo, varias de las «Relaciones Geográficas» (Caracas y Caraballeda; El Tocuyo; y Trujillo), sugieren que esta epidemia se extendió en gran parte del hoy territorio de Venezuela, causando una mortalidad de nativos que fue estimada en cerca de un 30% de la población.

Nuevamente es Oviedo y Baños quien describe la segunda epidemia de viruela en Venezuela, ocurrida siete años después, en el mes de enero de 1580. Informa que esta epidemia se inicia en el puerto de Caraballeda, a raíz de haber llegado un buque portugués con un contrabando de esclavos del África occidental. La epidemia asoló a Caracas, que en esa temprana época era tan solo un poblado de no más de 4.000 personas, incluyendo 50 vecinos españoles «cabezas de familia». La «ciudad» estaba formada por unas 20 cuadras de casas, la mayoría de ellas con techos de paja, aunque las más recientes ya eran de piedra y ladrillo con sus techos cubiertos de teja (Fig. 1). Como la epidemia se prolongaba hasta el año siguiente «sin que cesase la mortandad, ni minorarse el contagio, ocurrió la ciudad de Santiago á buscar recurso á su trabajo en los socorros divinos, y votando por su patrón y tutelar á S. Pablo primer Ermitaño, fue tan eficaz su protección que milagrosamente desde luego se comenzó a experimentar la

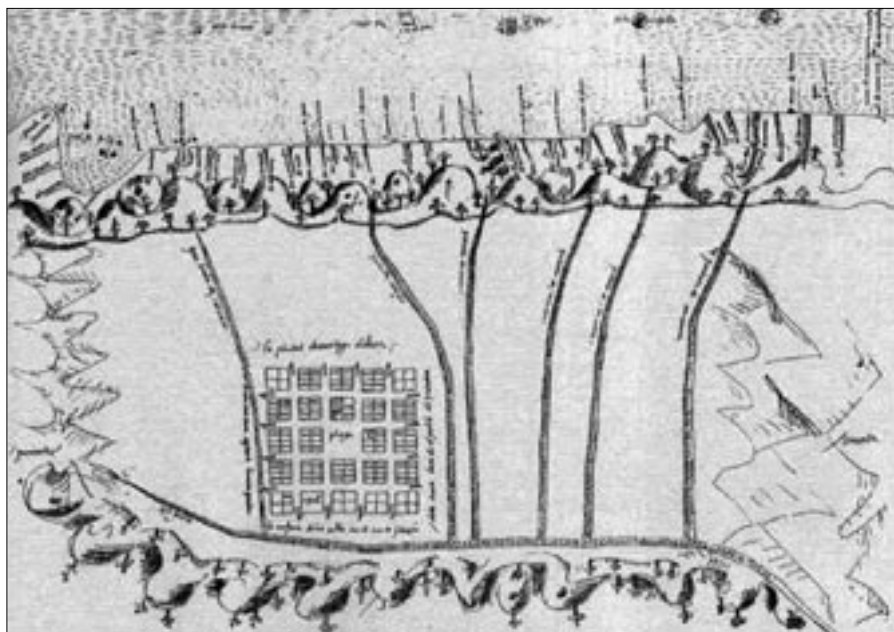


Figura 1. Plano de Caracas en la época cuando sufrió sus primeras epidemias de viruela en 1573 y 1580 (Anexo a la Relación del Gobernador de Venezuela Juan de Pimentel, elaborado entre 1578 y 1585).

sanidad; en cuyo agradecimiento, para recuerdo perpetuo del beneficio recibido, fabricó la ciudad un templo a su memoria». En todo caso, esta epidemia parece haberse extendido a todo el territorio poblado «restando a mas de la mitad de los indios de la provincia».

La siguiente epidemia de viruela que asoló a Venezuela parece haber ocurrido en 1588, quizás como una extensión de la gran «epidemia andina» de 1585-1588, que se originó en Cartagena, Colombia. Según Fray Pedro Simón, esta epidemia también se diseminó hasta Caracas, aunque no conocemos documentos que en efecto confirmen su presencia en Venezuela.

Documentación existe sobre los dos últimos brotes del siglo XVI: el ocurrido en Caracas en 1598 y en los Andes venezolanos, en Mérida en 1599. El brote merideño llevó a fundar cofradías religiosas, entre otras la de Nuestra Señora de la Gracia de la Encarnación del Hijo de Dios, «a la que pertenecían los caballeros de mas valimiento de aquella ciudad».

Caracas y el resto del país sufrieron varias epidemias en el siglo XVII, incluyendo una de las más severas al final del siglo

Durante el siglo XVII ocurrieron en Venezuela al menos siete períodos epidémicos de viruela, aunque Archila (1961) señala un total de 13 epidemias.

Entre 1606 y 1608 hubo una epidemia en Caracas «en que fallándose todos los recursos para que cesara, optaron los representantes de la ciudad de Caracas por apelar a San Sebastián, con la promesa de celebrar en su honor fiesta rumbosa cada año». Luego en 1611, una epidemia de viruela apareció en la isla de Margarita (en el oriente de Venezuela) donde causó muchas muertes. Y cuatro años más tarde, en 1614, «prendió el contagio de las viruelas» en Caracas, probablemente introducida por un barco que procedía de Cartagena de Indias, y que de nuevo causó grandes estragos en la población. La epidemia de 1626, en el puerto de La Guaira (en el litoral central de Venezuela) ocurrió cuando un barco proveniente de Angola desembarca a un grupo de esclavos enfermos. Nuevamente, en 1635-1636, la viruela causó otro brote epidémico en Caracas y sus alrededores.

En 1667, también en Caracas, una muy severa epidemia «arrasó con los pocos sobrevivientes que habían escapado de la peste de 1658». La causa de esa «peste de 1658» causante de la muerte de unas 2.000 personas no es clara, pero pudiese haber correspondido a una pandemia de influenza que iniciándose en Europa se extendió a la América del Sur en esos años. En 1687 otra epidemia de viruela afectó a Caracas, y se menciona que también había fiebre amarilla. De ser eso cierto, esa sería la primera epidemia de fiebre amarilla descrita en Venezuela.

Pero la última epidemia de viruela durante el siglo XVII, de 1692 a 1695, fue la más severa. La misma se originó en el puerto caribeño de Morón, al oeste de Caracas, y de allí invadió a todo el centro del país, incluyendo Caracas, el puerto de la Guaira, y el poblado de La Victoria. De nuevo, este brote se atribuyó al desembarco de esclavos enfermos. Duarte Level, en su «Historia Patria» (originalmente publicada en 1911) dice que esa fue una de las epidemias «mas sombrías del siglo XVII». Se ha descrito que esa epidemia de viruela coincidió con la aparición en 1694 de la fiebre amarilla en Caracas, proveniente del Caribe (la cual tradicionalmente se ha considerado como la primera epidemia de fiebre amarilla en Venezuela). También es de notar que entre 1692 y 1694 ocurría una severa pandemia de sarampión en toda la América del Sur, que también afectó a gran parte de Venezuela. La concurrencia de viruela, sarampión y fiebre amarilla pudo haber determinado la severidad de ese período epidémico. Esa epidemia sirvió para renovar la devoción a San Sebastián «de las Biruelas», la cual fue acompañada por rogativas a la Virgen del Rosario ordenadas por el ayuntamiento de Caracas.

En Venezuela, durante el siglo XVIII la viruela se hace endemo-epidémica

Dice Archila (1961) que durante el siglo XVIII, la viruela fue endemo-epidémica en Venezuela, causando numerosos brotes de mayor o menor intensidad. Por lo menos once de esos brotes fueron de cierta importancia. Hubo epidemias de viruela en Caracas en 1724 y en 1732-1733. En 1728-1729 hubo una fuerte epidemia de viruela en la Guayana venezolana, que diezmó a Puerto Ordaz y a las misiones de Suay, Caroní, Marca y Santa María, «donde, los que no murieron, se dieron a la fuga», contribuyendo así a la destrucción de la obra de los misioneros capuchinos en esa zona. La epidemia en 1739 ocurrió en la Nueva Barcelona, en el oriente del país, y en 1742 en el centro, afectando a Puerto Cabello, Morón, Nirgua y Valencia.

Sin embargo, no fue sino hasta 1763 cuando se inició una epidemia de gran severidad, la cual fue caracterizada por varios autores como la más grave epidemia de viruela de cuantas sufrió Caracas en los tiempos antiguos. El origen de esa epidemia se atribuyó en aquellos tiempos a la introducción de unos géneros holandeses. La epidemia se expandió rápidamente por las cuatro parroquias que conformaban la ciudad. Desde el comienzo causa un alto número de enfermos y muertos, dejando a Caracas en una situación desoladora. El Padre Terrero escribió en su «Theatro de Venezuela y Caracas» que «el incendio de viruelas prende por todas partes hasta dejar la ciudad en un espantoso desierto». Por la cantidad cre-

cienta de muertes se construyen varias zanjas cerca del campo de Santa Rosalía, donde lanzaban los cuerpos de los fallecidos. Para evitar que el contagio se expandiera al resto de la población, los enfermos eran llevados a lugares temporales de aislamiento conocidos como «degredos».

Para enfrentar la viruela y sus consecuencias, la población caraqueña recurrió a diversos procedimientos con intenciones curativas y también invocó figuras de santos y vírgenes por medio de rogativas y procesiones (Fig. 2). El Obispo Antonio Díez Madroñero, quien ejercía la máxima autoridad eclesiástica en la ciudad, desarrolló, junto a los miembros de la Iglesia, una intensa actividad orientada a ayudar a los enfermos y a brindar paz espiritual a los fallecidos y sus familiares (Yépez Colmenares, 2000; Yépez Colmenares y Gómez Tovar, 1995).



Figura 2. Caracas en 1766, cuando en medio de una severa epidemia de viruelas se recurría a rogativas y procesiones para solicitar el auxilio divino («Nuestra Señora de Caracas», 1766, autor anónimo de la escuela de los Landaeta).

A partir de 1763 la epidemia se extendió por todo el país. El Barón Alejandro de Humboldt, en su «Viaje a las Regiones Equinocciales del Nuevo Continente», dice que durante esta epidemia entre seis y ocho mil personas murieron en Caracas, quedando la ciudad con tan solo unos 30.000 habitantes.

El período epidémico que se inició en 1763 parece haberse extendido por muchos años, probablemente hasta 1777. Para 1772, «trece mil personas se encontraban entre muertos y ausentes, las familias se mantenían en los campos, la juventud no frecuentaba las escuelas, y cesó el comercio con el interior de la Provincia» (Núñez, 1947-1949). Se atribuyó la larga

duración de ese período epidémico a la práctica de la «variolización» que, como veremos más adelante, fue introducida en Caracas durante esa epidemia. Por esa razón el Cabildo pidió al Gobernador Agüero que «prohiba su uso (de la variolización) o señale tiempo y lugar aparte para los que quieran someterse a ella». De hecho, como veremos después, uno de los riesgos conocidos de la variolización era precisamente la de la transmisión del virus de las personas variolizadas a las personas sanas no inmunes que se encontraban a su alrededor.

Las últimas epidemias del siglo XVIII ocurrieron de la siguiente forma: en 1779-1780 en Caracas y el centro del país, atacando especialmente a los esclavos; en 1783-1784 se repite de nuevo en Caracas y en el poblado de Pecaya, en las cercanías de la ciudad de Coro (occidente del país); en 1788 entre los indios de Cagua y Turmero (centro del país); en 1797 en la ciudad oriental de Cumaná; y en 1799 de nuevo en Cagua.

De particular importancia en el contexto de este artículo, fue la epidemia de viruela que se presentó en los Valles de Aragua a partir de 1802 y que se extendió hasta el año 1804, la cual indudablemente proporcionó un estímulo a la adopción de la vacunación que llegó a Venezuela en esa misma época. Desde el mes de enero de 1803 comenzaron a llegar informaciones y solicitudes de ayuda económica y sanitaria, provenientes de la población de La Victoria, donde se había iniciado el proceso epidémico, que en pocos días había ya afectado a más de treinta personas. La epidemia se extendió progresivamente a otros centros poblados como Maracay, Turmero, Montalbán y Valencia. Ante esa situación se envió ayuda económica, profesional y también se ordenó el establecimiento de «degredos» que permitieran mantener separados a los contagiados (Yépez Colmenares, 2000).

La respuesta a las epidemias de viruela en Venezuela varió a través de los siglos

En resumen, durante los siglos XVI y XVII, la viruela se presentó aproximadamente cada 7-10 años (algo más espaciadas a finales del siglo XVII), quizás el tiempo necesario para que se acumulara un número crítico de personas susceptibles para permitir la transmisión epidémica. Muchas de esas epidemias, sobre todo durante el siglo XVII, se atribuyeron (con o sin razón) a la traída de esclavos enfermos. Como lo mencionamos antes, a partir del siglo XVIII la viruela se hizo endemo-epidémica, quizás debido a que la población había aumentado hasta el punto de poder mantener la transmisión de la enfermedad de manera continua (lo que llamamos transmisión endémica).

Aparte de ese cambio en el patrón epidemiológico de la viruela, hubo también cambios en la respuesta social ante las epidemias. En los prime-

ros siglos la población recurría sobre todo al fervor religioso y al aislamiento de los contagiados, para luego buscar socorro en los procedimientos ilustrados de la variolización y, más tarde, de la vacunación (¡aunque eso tan solo fuese para complementar el poder divino!). Sin embargo, múltiples epidemias de viruela continuaron ocurriendo en Venezuela durante el siglo XIX y la primera mitad del siglo XX, hasta que en 1956 ocurrió el último caso autóctono en el país, gracias a un intenso esfuerzo de vacunación antivariólica (Halbrohr, 1988).

INOCULACIÓN DE LA VIRUELA (VARIOLIZACIÓN)

Sin duda alguna la observación popular de que una persona que ha sobrevivido a un ataque de viruela no vuelve a sufrir la misma enfermedad llevó a la práctica de la inoculación preventiva de la viruela en las personas sanas. Esa práctica de la «inoculación de la viruela» (que más tarde fue denominada «variolización», para diferenciarla de la inoculación del «cowpox» o vacunación) probablemente tiene orígenes muy remotos, habiéndose practicado en la antigüedad en la China, India, Persia y otros lugares (Klebs, 1913).

En resumen, la variolización se hacía poniendo una pequeña cantidad de pus obtenido de las pústulas de un paciente con viruela «benigna» en pequeñas incisiones hechas en la piel de la persona que iba a ser variolizada, quién debía estar en buen estado de salud y que en muchos casos había sido debidamente preparada para esa operación con dietas u otros tratamientos especiales. En esas circunstancias, la enfermedad que se inducía era, en general, más benigna que la viruela natural, produciendo un número relativamente reducido de pústulas (o «granos»).

La variolización se popularizó en Europa a partir de 1721

La variolización se dio a conocer en Europa por los escritos de Timoni en 1713 y Pylarini en 1715; aunque fue Lady Mary Wortley Montagu, esposa del Embajador británico en Constantinopla, quien realmente la introdujo en Europa. Viviendo en Constantinopla, y luego de observar esa práctica, hizo inocular a su hijo en 1717. Al regresar a Inglaterra en 1721, Lady Mary popularizó dicho procedimiento en su país, durante una época en la cual la viruela era epidémica a ambos lados del Atlántico.

La variolización fue introducida en la América del Norte en el mismo año de 1721, por el Dr. Zabdiel Boylston de Boston, quien había oído del clérigo Cotton Mather, que Onésimo, uno de sus esclavos, afirmaba que la práctica era común en África.

Ciertamente que la variolización no era un procedimiento óptimo y suscitó mucha discusión y controversia. Su aplicación, sobre todo en los primeros años de su introducción, acarreaba un riesgo significativo de causar enfermedad severa y hasta la muerte en las personas variolizadas. Pero ese riesgo se estimaba como menor al riesgo que corría una persona no inmune durante una epidemia de viruela. El otro riesgo asociado a la variolización era el que en ocasiones ésta podía iniciar epidemias de viruela, sobre todo si las personas variolizadas no eran debidamente aisladas del resto de la población, como se dice ocurrió en Caracas durante la epidemia de 1763-1777. En este sentido, Ana Cecilia Rodríguez de Romo (1997) ha publicado un interesante análisis de los resultados de la variolización cuando la misma fue introducida por primera vez en México durante una epidemia de viruela en 1797.

En España fueron los Médicos de Cámara y el Real Protomedicato quienes por mucho tiempo se opusieron a la introducción de la práctica de la inoculación de la viruela, precisamente por las razones antes expuestas. En España la variolización solo se comenzó a generalizar a partir de 1771, aunque entonces todavía con considerable oposición (Granda, 1990; O'Scanlan, 1784; Riera y Granda-Juesas, 1987). Por ejemplo, en 1784 la Corona Española distribuyó en todas sus colonias la obra de don Francisco Gil (1784) donde el autor preconizaba el aislamiento de los pacientes como una medida alternativa a la variolización. El libro de Gil recordaba el viejo dicho popular:

«De la mortífera peste
tres diligencias liberan:
Pronta salida, remota
distancia y muy larga ausencia».

La variolización en Iberoamérica

La primera descripción del uso de la variolización en la hoy Iberoamérica la hizo el sabio francés Charles Marie de La Condamine en su «Relación abreviada de un viaje hecho al interior de la América meridional», publicada en París en 1745. En dicha obra, de La Condamine, habiendo presenciado en 1743 una epidemia de viruela en Pará, Brasil, hizo la siguiente observación: «hacía unos 15 o 16 años que un misionero Carmelita de los alrededores de Pará, viendo que todos sus indios morían uno detrás del otro, y habiendo leído en una publicación el secreto de la inoculación, que estaba causando mucho furor en Europa, juzgó prudente usar tal remedio, que hacía a la muerte menos probable que si se utilizaban los remedios ordinarios». Es así como la variolización parece haber sido introducida en Brasil en 1727 o 1728. Pero ese fue un hecho aislado, porque

se tuvo que esperar hasta la sexta década del siglo XVIII para que dicha práctica se comenzara a introducir en Iberoamérica, retraso probablemente debido a la oposición que la variolización había encontrado en España.

Diferentes publicaciones mencionan la introducción de la variolización en las Américas: en 1765 en Chile el Padre Pedro Manuel Chaparro; en 1766 en Venezuela Juan Antonio Perdomo Bethencourt y Cortés; en 1772 en Haití el criollo inglés Simeón Worlock; en 1777 en Argentina y Uruguay Miguel Gorman; en 1778 en Perú el Padre Fray Domingo Soria y con el apoyo del Dr. Cosme Bueno; en 1779 en México Esteban Morel y popularizada por el sabio Bartolache; en 1780 en Guatemala y en Saint Domingue; en 1782 en Colombia; en 1785 en Ecuador, descrita por Espejo; y en 1792 en Puerto Rico Francisco Oller Ferrer.

La cronología anterior da la prioridad de la introducción formal de la variolización en Iberoamérica al Padre Chaparro de Chile, quien posteriormente también fue el pionero de la vacunación en ese mismo país. Sin embargo, el historiador médico chileno Claudio Costa-Casaretto (1980) niega de una manera muy convincente que fuese el Padre Chaparro quien introdujo la variolización en Chile, afirmando que fue Fray Matías del Carmen Verdugo, en el año 1768.

Juan Perdomo introduce la variolización en Venezuela (y quizás en Iberoamérica)

Basado en los comentarios anteriores, parecería entonces que la prioridad de la introducción formal de la variolización en Iberoamérica recaería en Juan Perdomo, quien la habría utilizado en Venezuela en 1766 (Alegría, 1969-1971; Fernández, 1979; Hernández González, 1997; Morales y Morales, 1993; Pérez Vila, 1997).

La noticia de la introducción de la variolización en Venezuela proviene de una carta publicada en 1790 en el «Diario de Madrid» por José Solano y Bote, Marqués del Socorro, en donde indica que en «el año de 1766, hallándome de gobernador y capitán general de las provincias de Caracas, padecía aquella capital desde el de 64, epidemia rigorosísima de viruelas, tanto que de ella moría el 36 por 100: en vista de este estrago, hice venir de la isla francesa la Martinica, un médico francés acreditado en la inoculación, pero vino enfermo y sin poder practicar aquel remedio, fue preciso que se retirase. Luego llegó en un navío del Comercio de las Canarias D. N. Perdomo, médico muy bien conceptuado en aquellas islas, y de especial conocimiento en la inoculación. Al cuidado de éste hice un primer ensayo en nueve muchachos de cuatro á nueve años; el segundo en doce de nueve á diez y ocho años, que presentaron sus padres ó amos; y el tercero en veintitrés personas de diez y ocho á cuarenta, y todos salieron con

la mayor felicidad: vistos estos buenos sucesos de la inoculación, la permití en la provincia por mano de aquel médico, dando principio por cuatro de mis hijos; en efecto, recibieronla hasta cinco mil personas, y con tanta dicha, que no sé que muriese otra que una señora que se arriesgó á la operación, ocultando cierto mal que padecía, y D.N. Aponte, que se hizo inocular clandestinamente por un cirujano francés» (Chinchilla, 1846).

Es interesante señalar que en la sentencia absolutoria definitiva del Juicio de Residencia incoado a Don José Solano y Bote, entre los argumentos para su absolución se encuentran referencias a las gestiones de este Gobernador para la implantación de la variolización en Caracas. En uno de sus apartes dice: «Los medios que procuró para aliviar el terror y daños que causaba en aquella capital la epidemia de viruelas de que estaba infectada, haciendo a su costa el experimento de la inoculación y valiéndose para ella de médico de la mayor satisfacción, hasta que perdido el miedo por las favorables resultas, se hizo general y común para el pueblo semejante beneficio y consuelo» (Bruni Celli, 1998).

Los párrafos anteriores se han interpretado como si la variolización se comenzó a practicar en Venezuela desde 1766. Sin embargo, la fecha exacta no está muy clara, aunque en todo caso debió haber ocurrido antes de 1771, cuando Solano y Bote dejó de ser Gobernador de Caracas. El Barón de Humboldt, quien visitó a Caracas en 1799, dice en el ya mencionado «Viaje a las Regiones Equinocciales del Nuevo Continente» que «en 1766 la población de Caracas y del hermoso valle en que esta ciudad está situada había sufrido inmensamente de una cruel epidemia de viruelas... desde esa época memorable la inoculación se ha generalizado, y la he visto practicar sin la ayuda de los médicos». Pero tampoco el Barón de Humboldt da una fecha exacta de la introducción de la variolización en Venezuela. Por otro lado, el historiador venezolano Manuel Landaeta Rosales, en un artículo publicado en «El Tiempo» de Caracas en 1911, indica que la inoculación de la viruela fue introducida en esa ciudad en 1769. Es claro que todavía necesitamos evidencia documental para definir la fecha exacta de ese evento.

Juan Antonio Perdomo Bethencourt y Cortés nació en 1737 en la villa canaria de Garachico, en la isla de Tenerife. Culmina sus estudios médicos en Granada, trasladándose en 1762 a su pueblo natal para practicar la medicina, donde «alcanzó gran prestigio en la práctica profesional» y donde aparentemente practicó la variolización (Demerson, 1993). Por razones no conocidas, cerca de 1766 Perdomo se instaló en Caracas, aunque se sabe que regresó ocasionalmente a las islas Canarias por negocios familiares (por ejemplo, existe evidencia documental de que Perdomo se encontraba en las Canarias en 1768, aunque se supone que para esa época ya estaba radicado en Caracas). Cuando Perdomo llegó inicialmente a Caracas (en

1766?) el número de médicos era muy reducido, y solo hacía tres años que la Cátedra de Medicina se había establecido en la Real y Pontifica Universidad de Caracas. Aparte de la introducción de la variolización en Venezuela, Juan Perdomo fue un personaje sumamente interesante. En 1777 o 1778 se trasladó al pueblo de La Victoria de Aragua, en el centro del país, con los cargos de Teniente Justicia Mayor y Corregidor de Indios. Sin embargo, para 1781 el comisario de la inquisición de Caracas había recibido varias denuncias contra Perdomo por tener libros prohibidos (de Rousseau y Raynal, que guardaba en un lugar secreto de su casa) y por hacer críticas de la religión católica. En 1783 los inquisidores de Cartagena ordenaron su arresto. Después de varias peripecias, Perdomo fue finalmente sometido en 1786 a juicio inquisitorial en la ciudad de Las Palmas de Gran Canaria, siendo encarcelado hasta 1791, cuando aparentemente fue absuelto y salió libre. Falleció en 1800 en Puerto de la Cruz, en las islas Canarias.

Juan Perdomo representó un ejemplo del español ilustrado de su tiempo. Su interés por las lecturas prohibidas de los filósofos franceses, su espíritu rebelde e inconforme y su curiosidad para experimentar nuevos procedimientos médicos, fueron la causa tanto de sus éxitos, como la de los fracasos que sufrió al final de su vida, cuando perdió su libertad y sus propiedades materiales. La inoculación de la viruela permitió a Perdomo acercarse a las elites venezolanas de su tiempo, habiéndola practicado en Caracas «a tres señoras hermanas, Doña María, Doña Luisa y Doña Josefa», quienes eran tías paternas del futuro Libertador Simón Bolívar. También inoculó en Caracas a los marqueses del Toro y a toda su familia. Algunas fuentes señalan que Perdomo cobraba 10 pesos macuquinos por cada inoculación, que era una cantidad importante que tan solo la gente pudiente podía pagar. Sin embargo, la variolización se generalizó en Venezuela, donde incluso la comenzaron a practicar los curanderos y curiosos. Asimismo se ha afirmado que las personas del campo que venían a Caracas por motivos de negocio se hacían inocular antes de viajar, por temor a adquirir el contagio en la capital (Rodríguez Rivero, 1931). Como sucedió en muchos otros países, la popularidad de la variolización probablemente facilitó la aceptación de la inoculación del «cowpox» (vacunación), cuando ésta fue introducida en Venezuela a principios del siglo XIX.

LA INOCULACIÓN DEL «COWPOX» (VACUNACIÓN)

En 1796 Edward Jenner realizó su famoso experimento en el cual inoculó al niño James Phipps con «material» (pus) obtenido de una lesión en la mano de una ordeñadora quien había sido contaminada por una vaca enferma de «cowpox» o viruela de las vacas. Seis semanas más tarde Jenner

inoculó a Phipps con pus obtenido de un paciente con viruela humana, encontrando que el niño era resistente a la infección. Esa y otras observaciones fueron publicadas por Jenner en 1798, estableciendo las bases para la inoculación del «cowpox» como un método preventivo contra la viruela (Bazin, 1997; Esparza, 1998; Fenner y cols., 1988). La inoculación del «cowpox» fue denominada «vacunación» en referencia a la vaca que, como ya sabemos, era el origen del material inoculante. Como mencionamos antes, la práctica de la vacunación se extendió rápidamente en Europa, y ya para 1801 se comienza a practicar en España (Ramírez Martín, 2002).

La vacunación era un proceso muy parecido al de la variolización, pero con la gran diferencia de que en vez de inocularse el pus de pacientes con viruela, se inoculaba el pus de las pústulas de la viruela de las vacas (o «cowpox»). El descubrimiento de Jenner fue el haber demostrado que la inoculación del «cowpox» protegía también contra la viruela humana. La vacunación tenía dos grandes ventajas sobre la variolización. Una era que la inoculación del «cowpox» desembocaba en una enfermedad sumamente benigna, sin peligro alguno de ocasionar la muerte en la persona vacunada. La otra ventaja era que al no inocularse la viruela misma, la vacunación no podía transmitir dicha enfermedad, como en ocasiones era el caso con la variolización. Otra contribución importante de Jenner fue el haber demostrado que el «fluido vacunal» podía transmitirse de persona a persona, sin necesidad de tenerse que recurrir a las vacas afectadas del «cowpox» cada vez que se necesitase del inóculo vacunal. Por muchos años la vacuna se «conservó y propagó» por inoculación de brazo a brazo, usando niños no inmunes que ni habían sufrido la viruela, ni habían sido variolizados o vacunados con anterioridad.

Por cierto, hasta 1858, cuando Louis Pasteur desarrolla la inmunización contra la rabia, las palabras «vacuna» y «vacunación» se referían exclusivamente a la inmunización contra la viruela. En honor a Jenner Pasteur bautiza sus procedimientos de inmunización con el nombre genérico de «vacunación», y desde entonces tenemos vacunas contra diferentes enfermedades (Esparza, 1998). Por esa razón en este artículo las palabras «vacuna» y «vacunación» se refieren exclusivamente a la vacunación contra la viruela.

Precursores de la vacunación en Venezuela: Díaz, Ruiz Moreno y La Roche

A partir de 1779, un año después de la publicación de Jenner, comienzan a llegar a Iberoamérica informaciones sobre la vacuna (Rigau-Pérez, 1992) y en varios países se hacen diligencias para hacerse con tan preciado preservativo contra la viruela (Ramírez Martín, 1999).

En 1803 el Gobernador y Capitán General de Venezuela, don Manuel Guevara Vasconcelos, decidió recomendar el método de aplicación de la vacuna que el Dr. José Domingo Díaz, médico de la ciudad de Caracas, le había planteado como preventivo eficaz contra el terrible mal. El Dr. Díaz recomendó revisar el ganado vacuno para tratar de localizar la presencia de los «granos» que contendrían el preciado fluido, y esa recomendación fue aceptada por el Gobernador y Capitán General como una actividad digna de aplicar. Desde ese momento se procedió a buscar entre el ganado dichos «granos» o pústulas, resultando infructuosa dicha búsqueda. A pesar de ello, el 10 de mayo de 1803, Guevara Vasconcelos felicitaba al Dr. Díaz por su discurso donde abogaba por la propagación de la «Bacuna».

Sin embargo, el año anterior, en mayo de 1802, el Dr. Díaz había protagonizado una dura polémica con el Protomédico de Caracas, Dr. Felipe Tamariz, referente a un método para extinguir el contagio de viruela que este último presentó al Gobernador y Capitán General. El método propuesto por Tamariz comenzaba por la medida de suspensión de la inoculación de la viruela humana (variolización), porque según él ponía en riesgo la vida y aseguraba la propagación de la enfermedad. Doce fueron las recomendaciones contenidas en la propuesta del Protomédico, las cuales fueron fuertemente rechazadas por el Dr. Díaz, quien señalaba, entre otras cosas, que el «... proyecto de destruir el contagio de viruelas presentada a Vuestra Señoría, por el Protomédico de esta ciudad es contrario a la felicidad interior de los pueblos, y a la justificación del gobierno». Más adelante continuó argumentando que se oponía a esa propuesta porque «... sería también negarles la inoculación de la vacuna, por lo cual ocupa un lugar aún más inferior que el de la inoculación común... Creo que el Gobierno lejos de prohibir la comunicación de este contagio debe procurar todos los medios de que se haga más benigno y su curación mas simple y segura si es que ya puede hallarse mayor seguridad. Si la viruela inoculada algunas veces produce la muerte y deja cuerpos defectuosos no se debe atribuir a la operación, sino a estar cometida a personas ignorantes, que impunemente la ejercen y sobre que debería velar el tribunal del Protomedicato». Esa discusión sirve para iluminar las difíciles decisiones que el Gobierno tenía que tomar para controlar la viruela: o continuar utilizando el método aceptado de la variolización, aunque tuviese sus riesgos, o esperar hasta que se introdujera el novedoso y más seguro método de la vacunación.

Y es precisamente en 1802, cuando se hace el primer intento por traer la vacuna a Venezuela. El licenciado Alonso Ruiz Moreno la obtuvo en Jerez de la Frontera en España y la trajo a Venezuela desde Cádiz, desecada entre vidrios («vidritos»), que era una de las maneras usadas para el transporte de la vacuna en esa época. Después del largo viaje desde España, Ruiz Moreno llegó a Cumaná en marzo de 1802, tan sólo para encontrar

que la vacuna había perdido su potencia durante el viaje, y que el fluido vacuno no prendía en aquellos que lo recibían (Rodríguez Rivero, 1931). Tras ese fracaso, Ruiz Moreno trató de conseguir el fluido vacuno entre el ganado de la región, tal como también se trataría en Caracas, pero sus esfuerzos tampoco dieron resultados. Finalmente, y a través de la mediación del Gobernador de la Provincia de Cumaná, don Vicente Emparan, se logró traer la vacuna desde Puerto Rico, donde Francisco Oller Ferrer la había obtenido a finales de 1803 de la isla de Saint Thomas (las hoy Islas Vírgenes), a donde la vacuna había llegado probablemente con tropas inglesas. Es así como la vacuna fue entonces utilizada por primera vez en Venezuela en la isla de Margarita y en la Guayana, donde Ruiz Moreno afirmaba haber controlado el contagio de la viruela.

Ruiz Moreno era natural del pueblo de Encinas Reales, en el Obispado de Córdoba. Después de estudiar medicina y cirugía en Cádiz, se licenció de médico en 1800 y vino a Venezuela contratado por el Gobernador Emparan, quien estaba preocupado por la falta de médicos universitarios en la ciudad de Cumaná, que para esa época contaba con unos 10.000 habitantes. Otra contribución importante de Ruiz Moreno fue la de haber realizado la primera operación cesárea en Venezuela (Fortique, 1991).

También nos informa Archila (1969) que «antes de la llegada de Balmis», el gobernador de la región de la isla de Margarita (don Miguel de Herrera, quien fuese gobernador desde 1797 hasta 1806), al enterarse del descubrimiento de Jenner pidió y recibió de Europa el libro de Diego de Bances, publicado en Pamplona en 1802, titulado «Tratado de la vaccina o viruela vacuna transmitida al género humano para preservarlo de la viruela natural o de los árabes, con las observaciones relativas a su origen, progreso y variedades notadas en España» (Rigau-Pérez, 1992). Con ese libro, el gobernador también parece haber recibido el fluido vacuno, encargando al médico francés Estanislao La Roche la vacunación de más de dos mil personas.

De manera, pues, que los esfuerzos de José Domingo Díaz, Alonso Ruiz Moreno, y Estanislao La Roche fueron gestos precursores de la adopción de la vacunación en Venezuela, hecho que ocurrió definitivamente con la llegada de la expedición de Balmis en 1804. Como lo indica Archila (1969) Ruiz Moreno y La Roche introdujeron la vacuna en zonas relativamente aisladas de la Venezuela de entonces, que tenían muy poca comunicación con Caracas. No se sabe si Balmis supo de esas experiencias precursoras, pero, como bien dice Archila (1969), ese desconocimiento al menos evitó a Balmis el tener disgustos en Caracas, semejantes a los que tuvo en Puerto Rico y México, cuando encontró que la vacuna ya había sido introducida en esos países antes de la llegada de su expedición (Aceves Pastrana y Morales Cosme, 1997; Rigau-Pérez, 1989).

La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna en Venezuela

Los hechos precursores antes mencionados no restan ningún mérito a la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, que sin duda alguna fue un acontecimiento de gran importancia médica e histórica, definido por Susana Ramírez Martín (1999), con toda razón, como «la mayor hazaña médica de la colonia». Bajo la dirección del médico alicantino Francisco Xavier de Balmis y Berenguer, la expedición salió en la corbeta «María Pita» del puerto de La Coruña el 30 de noviembre de 1803, con los 22 niños huérfanos que por inoculación «de brazo a brazo» sirvieron para transportar el «fluido vacuno», hasta llegar a Puerto Rico el 9 de febrero de 1804, después de haber hecho una escala en las islas Canarias (Balaguer i Perigüell, 1996; González Guitán y Galdo Fernández, 1996).

De Puerto Rico la expedición salió el 12 de marzo de 1804 rumbo a la Capitanía General de Venezuela. Tras numerosos contratiempos, Balmis logró reclutar en esa isla a tres niños portorriqueños, que son los que traen la vacuna a Venezuela. Ellos fueron: Manuel Antonio Rodríguez, de 5 años; Juan Ortiz, de 11 años; y Cándido de los Santos, de 4 años. Esos niños, cuyos nombres han sido prácticamente olvidados, regresaron a Puerto Rico tras haber cumplido su misión en Venezuela (Ramírez Martín, 2002). Rigau-Pérez (1989) dice que hubo un cuarto niño, José Frago, de edad y padres no especificados.

La expedición de Balmis en Venezuela ha sido objeto de importantes estudios de los cuales resumiremos aquí los datos más interesantes (Alegría, 1964, 1965; Archila, 1956, 1969, 1979a, 1979b; Domínguez, 1929; Halbrohr, 1988; Rodríguez Rivero, 1930, 1931; Silva Álvarez, 1997).

La Expedición llegó a tierras venezolanas el 20 de marzo de 1804, siendo así Venezuela el primer país en Tierra Firme visitado por ella. Este viaje a Venezuela, que duró 8 días, fue muy difícil. Aunque el destino original de la expedición era el puerto de La Guaira, que se encuentra en las cercanías de Caracas, la corbeta «María Pita» perdió el rumbo por cuatro días, con el agravante de que uno de los niños antes mencionados enfermó y no pudo ser vacunado, corriéndose así el peligro de que se perdiese el «fluido vacuno» antes de llegar a tierra. Afortunadamente la expedición arribó a tiempo a Puerto Cabello (a unos 150 kilómetros al oeste de Caracas), donde la misma no era esperada. A pesar de ello, Balmis y su expedición fueron bien recibidos y de inmediato se vacunó a «28 hijos de los principales del pueblo». Sería interesante conocer algún día los nombres de esos niños de Puerto Cabello que permitieron la introducción de la vacuna en Venezuela (Martínez, 1998).

Después de cuatro días en Puerto Cabello, Balmis resolvió marchar a Caracas, su destino original, dividiendo la expedición en tres partes. El pri-

mer grupo, comandado por Balmis mismo, salió por tierra el 24 de marzo, llevando a un niño con «los granos vacunales». Aunque no se conoce la ruta exacta que Balmis siguió para llegar a Caracas, se presume que pasaría por la Nueva Valencia del Rey así como también por pueblos y ciudades de los Valles de Aragua (aunque sí se sabe que pasó por Maracay el 26 de marzo), hasta llegar a Caracas el Miércoles Santo, 28 de marzo de 1804. El segundo grupo, al mando de don Manuel Julián Grajales, y también llevando dos niños con el fluido vacuno en sus brazos, viajó por mar en el guardacostas «Rambli». Llegó a la Guaira el 26 de marzo y allí se efectuaron un gran número de vacunaciones, antes de cruzar la montaña del Ávila y llegar a Caracas el 31 de marzo. El vice-director de la expedición, don José Salvany y Lleopart, se quedó en Puerto Cabello «para hacer una vacunación general, a fin de dar este beneficio y dejar perpetuada la vacuna en él». Partió de Puerto Cabello a La Guaira el 31 de marzo para finalmente llegar a Caracas el 5 de abril, que fue cuando finalmente todos los miembros de la expedición volvieron a reunirse.

Balmis y su expedición fueron muy bien recibidos en Caracas, donde hicieron una entrada triunfal «en medio de vítores, música i fuegos de artificio». Entre otras muestras de agradecimiento, fueron recibidos en el Ayuntamiento por el Gobernador Guevara Vasconcelos y demás autoridades de la ciudad. Por cierto, Balmis ya había estado en Venezuela en 1789, cuando tuvo la oportunidad de presenciar una epidemia de fiebre amarilla en Cumaná.

La vacunación en masa se inició el Viernes Santo, 30 de marzo, «en medio de gran ceremonia y pompa», y ese mismo día se vacunaron 64 personas. La historia señala que Luis Blanco, de dos años, fue el primer niño caraqueño que recibió la vacuna, «que después sobresalió como notable magistrado en el ramo judicial», muriendo en 1874. En los días siguientes, el número de vacunados llegó a 2.064. El Gobernador Guevara Vasconcelos emitió un bando dando total apoyo oficial a la expedición, ejemplo que fue seguido en otras regiones de la Capitanía General de Venezuela. El bando también declaraba ilegal la antigua práctica de la variolización.

Procedente de Puerto Cabello, la vacuna llega a Maracaibo el 15 de abril de 1804, donde el Gobernador don Fernando Miyares «tomo empeño en que la vacunación fuera completa, y después que hizo vacunar a los habitantes de Maracaibo, ordenó se efectuare en el resto de la provincia... hubo naturalmente algunos reacios; pero la orden se cumplió estrictamente» (Besson, 1945). Por cierto, la esposa del Gobernador Miyares, doña Inés Mancebo, una dama cubana íntima amiga de la madre de Simón Bolívar, fue nodriza de leche del futuro Libertador, quien en una oportunidad comentó que «un corazón como el mío sabe guardar a la que me alimentó como madre».

De Maracaibo (que en esa época contaba con cerca de 19.000 habitantes) la vacuna se envió a Mérida en octubre de 1804, donde inmediatamente por un bando se hizo saber a todos los habitantes la obligación en que estaban de vacunarse. Durante la permanencia de la expedición en Venezuela, la vacunación se extendió a mucha otras ciudades y, según noticias de Balmis, para el 29 de abril ya estaban vacunadas 12.000 personas.

Habiendo cumplido su labor en Venezuela, Balmis estaba listo para continuar su recorrido y en Caracas decidió dividir la expedición en dos partes, las cuales salieron simultáneamente del puerto de La Guaira el 8 de mayo de 1804. Una parte, al mando de Salvany, se dirigiría a Cartagena, para internarse al Virreinato de Santa Fe y de allí proseguir al sur del continente. Esta sub-expedición (llamada Expedición de Salvany) salió en el bergantín «San Luis», con la desdicha de que el mismo encalló en las bocas del río Magdalena, cerca de Barranquilla, Colombia, aunque afortunadamente todos sus integrantes sobrevivieron y pudieron continuar con su misión (Giraldo Jaramillo, 1954).

La otra parte de la expedición (la Expedición de Balmis) se encargaría de llevar la vacuna a Cuba y México. La misma salió en la «María Pita», llegando a La Habana el 26 de mayo de 1804, después de una penosa navegación (Ramírez Martín, 2002).

A diferencia de la sub-expedición que fue a Colombia, esta expedición sí recoge los nombres de los seis niños venezolanos que llevaron la vacuna a La Habana. Ellos fueron: Ignacio de Jesús Aroche, 11 años, natural de Chacao, e hijo de Josef Cayetano Aroche y Juana Manuela Martínez; Juan Bautista Madera, 13 años, natural de Guarenas y de padres desconocidos; Bartolomé y Andrés Díaz, de 8 y 10 años, naturales de Chacao, e hijos de Domingo Suárez y Paula Petrona Díaz; Josef Toribio Balsa, 7 años, natural de Caracas y de padres desconocidos; Josef Celestino Nañez, 8 años, natural de Chacao, e hijo de Domingo Nañez y Manuela Pérez. Dichos niños, con excepción de uno de ellos, quien falleció en la travesía a La Habana, volvieron a la Guaira desde Puerto Rico en agosto de 1804, en el bergantín de guerra-correo «El Palomo» (Ramírez Martín, 2002).

Un legado de Balmis para Venezuela: la Junta Central de la Vacuna de Caracas

Una de las propuestas más importantes de Balmis en Venezuela fue la creación de una Junta Central de la Vacuna, la cual fue descrita con exquisito detalle por Archila (1979ab) y por lo cual no nos extenderemos en explicaciones. Sin embargo, vale la pena mencionar que ese fue el primer organismo que se estableció en la América española como consecuencia

inmediata y directa de la expedición de Balmis, sirviendo como modelo para la instalación de organismos similares en otros países.

La Junta fue oficialmente instalada el 28 de abril de 1804 bajo la «protección» del Gobernador y Capitán General, del Arzobispo y de otras autoridades de importancia. Sus miembros incluían a personas laicas, eclesiásticos y médicos de gran reputación. La función principal de la Junta era la de asegurar «la conservación y propagación» del fluido vacuno, así como también la de extender los beneficios de la vacunación a toda la población «para poder así extinguir a la viruela». Otra aspiración importante era la de tratar de localizar el «fluido» en el ganado vacuno local, búsqueda que por años se extendió a todo el continente, desde México hasta la Argentina. En 1804 don Carlos del Pozo y Sucre, un científico e inventor autodidacta, anunció haberla encontrado en las vacas de Calabozo, Venezuela (Pérez Marchelli, 1997). Sin embargo, lo más probable es que esos hallazgos en el continente americano (en Venezuela, pero también en Argentina y México) no correspondieran al verdadero «cowpox», un virus que parece ser propio tan solo de roedores silvestres en Europa occidental y Rusia, y que ocasionalmente infectan a las vacas y al mismo hombre (Esparza, 1998).

Aunque la Junta Central de la Vacuna duró desde 1804 hasta 1808, Archila (1979ab) distingue dos períodos en su funcionamiento: una primera etapa que va desde 1804 hasta 1806, y una segunda en 1807 y 1808. Ambas etapas están separadas por un hiato de veinte meses, «cuando la tranquilidad de la colonia fue alterada por las fallidas invasiones del General Francisco de Miranda, en abril y agosto de 1806» (Archila, 1979a).

Francisco de Miranda, el precursor de la independencia venezolana, intentó desembarcar inicialmente el 28 de abril de 1806 en Ocumare de la Costa (en el centro de Venezuela), pero fue repelido por barcos españoles y capturadas dos de sus tres embarcaciones. Posteriormente, el 3 de agosto de 1806, Miranda desembarca en La Vela de Coro, tomando su fortín e izando por primera vez la bandera tricolor, la cual sería más tarde el pabellón patrio de tres naciones soberanas de Iberoamérica (Colombia, Ecuador y Venezuela). Sin embargo, Miranda no recibió apoyo de la población, y tuvo que retirarse ante la amenaza de las fuerzas españolas. Así entraba Venezuela en un período de gran efervescencia política, que afectaría a todos los aspectos de la vida nacional incluyendo, como ya veremos, el funcionamiento y hasta el destino mismo de miembros de la Junta Central de la Vacuna.

En su primera etapa la Junta incluyó, como ya dijimos, a lo más selecto de la inteligencia caraqueña de la época. Entre los facultativos escogidos figuraban, entre otros (para solo mencionar algunos): el Protomédico Felipe Tamariz, de quien ya hemos hablado; José Domingo Díaz, insigne mé-

dico y propulsor incansable de la vacunación, aunque mejor conocido en Venezuela por su odio acérrimo contra el Libertador Simón Bolívar (Fortique, 1989), y Vicente Salías, a quien se atribuye la letra del himno nacional venezolano y quien más tarde murió fusilado por haberse adherido a la causa independentista venezolana (Fortique, 1985).

A pesar de la inestabilidad política existente y al «hecho de estar casi toda la provincia sobre las armas», la Junta se reinstala el 16 de noviembre de 1807, ante el temor que se perdiese el «fluido vacunal». Ya para esa época había muerto el Gobernador Guevara Vasconcelos, quien había sido un verdadero protector de la vacunación. En esa segunda etapa, otro insigne caraqueño, don Andrés Bello, fue nombrado secretario «en lo político» de la Junta y a partir de ese momento, y hasta el 9 de abril de 1808, todas las actas de la Junta llevan su firma (Fig. 3). En esa época Andrés Bello contribuyó con dos importantes textos a la Junta Central de la Vacuna: «Reglas que pueden servir a la creación, forma y primeras funciones de las juntas subalternas de vacuna» (del 12 de diciembre de 1807), y «Plan de arbitrios presentado a la junta por el secretario» (del 16 de marzo de 1808) (Anónimo, 1979).

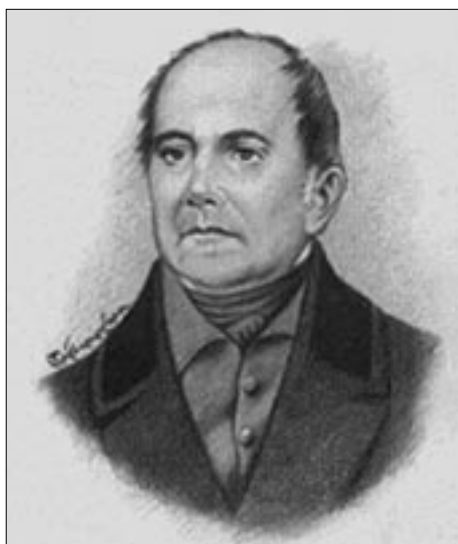


Figura 3. Andrés Bello (1780-1865), uno de los mas grandes humanistas de Iberoamérica y quien en su juventud, inspirado por la llegada de la expedición de Balmis a Caracas, escribió la oda «A la Vacuna», siendo luego secretario de la Junta Central de la Vacuna de Caracas.

Andrés Bello nació en Caracas el 29 de noviembre de 1781 y en su juventud fue maestro de Simón Bolívar. Desde muy joven quiso dedicarse a la medicina y siempre conservó su afición por esa profesión (Costa, 1957). Quien sería más tarde uno de los más ilustres humanistas de Iberoamérica, poeta autor de la «Silva a la agricultura de la zona tórrida» (escrita en 1826)

y Rector de la Universidad de Chile, sintió tal impacto emocional con la llegada a Caracas de la expedición de Balmis, que de inmediato, en 1804, escribió su oda «A la vacuna», la cual es un «poema en acción de gracias al Rey de España por la propagación de la vacuna en sus dominios, dedicado al señor don Manuel de Guevara y Vasconcelos»:

«... todo mortal que pise
 estos confines, cante
 a Carlos bienhechor.
 Publique Venezuela
 que quien de nuestro
 clima
 lanzó la atroz viruela,
 fue su paterno amor».

Esta oda, que Pedro Lira Urquieta calificó como «una mezcla extraña de adulación sincera, de fervor hispano, y de entusiasmo y fe en el progreso», fue posteriormente criticada duramente por los revolucionarios venezolanos. Según Costa-Cassaretto (1991) la oda de Bello fue la primera poesía escrita sobre la expedición de Balmis. La conocida poesía de Quintana «A la expedición española para propagar la vacuna en América» es escrita posteriormente en 1806. Además de esa oda, el entonces joven poeta venezolano Andrés Bello también compuso en esa misma época un drama en tres actos titulado «Venezuela Consolada», obra también alusiva a la vacuna y que se montó en el Coliseo de Caracas, el viejo teatro colonial de la esquina del Conde (Calcaño, 1961; Núñez, 1957).

Se sabe que en ciertos sectores de la población hubo resistencia a la vacunación, especialmente en algunos pueblos de indígenas, por lo cual la vacunación se hizo obligatoria y su incumplimiento podía acarrear diversas penas. Sin embargo, no hay duda de que la misión de la expedición de Balmis y de la Junta Central de la vacuna fue todo un éxito. Para el 28 de marzo de 1808, a cuatro años de la llegada de la Expedición de Balmis a Venezuela, el balance de la Junta Central de la Vacuna alcanzaba a más de 100.000 vacunados en 107 pueblos (Archila, 1979a), una verdadera hazaña, especialmente si se considera que la población estimada de Venezuela para esa época era de unos 980.000 habitantes. La población estimada para el momento en la Caracas de 1805, era de unos 35.000 habitantes.

La vacuna durante la guerra de independencia de Venezuela

Un Jueves Santo, el 19 de abril de 1810, triunfan los independentistas venezolanos, cuando el Cabildo de Caracas depone al entonces Gobernador y Capitán General de Venezuela don Vicente Emparan, el mismo que ocho años antes, como Gobernador de Cumaná, había mediado para traer

la vacuna desde Puerto Rico. Ese mismo 19 de abril se constituye un Gobierno revolucionario, donde Andrés Bello pasa a formar parte de su secretaría. La independencia de Venezuela se selló de manera definitiva el 21 de junio de 1821, en la batalla de Carabobo, después de diez años de intensa lucha armada.

Durante el período de la guerra de independencia de Venezuela, la «Gaceta de Caracas» publica constantemente notas para mantener el interés en la vacunación. En su entrega del 16 de diciembre de 1815 (n.º 48, p. 379), y todavía la Gaceta en manos realistas, se anuncia que «se ha restablecido en esta ciudad (Caracas) la junta central de vacunación destinada á conservar y propagar entre los pueblos de Venezuela el precioso fluido que con grandes erogaciones ella debió a la beneficencia del Rey». La misma nota informa que «el fluido (fue también) una víctima del sedicioso Bolívar». En medio del fragor de la guerra, la «Gaceta de Caracas» del 26 de junio de 1816 (n.º 81, p. 623) da instrucciones muy detalladas para reconocer y propagar la vacuna. La Gaceta del 3 de diciembre de 1817 (n.º 161, p. 1253) dice «que entre los males incalculables de la revolución fue la pérdida del fluido vacuno en esta ciudad (Caracas)...» pero que «debido á los paternales desvelos del Rey, se ha logrado también el restablecimiento de la junta creada para tan sagrado é importante obgeto». Otras noticias publicadas en la Gaceta en 1819 (el 27 de enero y el 7 de abril) insisten en la importancia de la vacunación, para controlar «este mal que debió para siempre haber desaparecido de entre nosotros». Como mencionamos al principio, hubo que esperar hasta el año de 1956 para que la viruela fuese erradicada de Venezuela.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Desde la primera descripción de la viruela en Venezuela en 1573 y hasta el fin de la colonia, se describen al menos 23 períodos epidémicos, algunos de ellos de gran severidad. Por falta de información, no es posible estimar el impacto demográfico de esas epidemias, sobre todo las de los siglos XVI y XVII. Mas aún, la mayor parte de la información disponible corresponde tan solo a la ciudad de Caracas. No obstante, creemos que una búsqueda sistemática en diferentes archivos podría arrojar información nueva que nos permitiría una mejor apreciación de la historia de la viruela y de su control en toda Venezuela. En este sentido, sería interesante profundizar más en un aspecto poco estudiado hasta ahora, como lo es la respuesta de la sociedad ante las epidemias, incluyendo la de la comunidad médica y de la Iglesia católica, toda una área de investigación que promete

producir hallazgos importantes (Fortique, 1992; Gómez Tovar, 1998; Yépez Colmenares, 2000).

En líneas generales hemos visto cómo la sociedad venezolana adoptó con entusiasmo los avances ilustrados de la inoculación de la viruela (variolización) y del «cowpox» (vacunación). Más aún, se propone la posibilidad que haya sido el médico canario don Juan Perdomo Bethencourt y Cortés quien haya introducido la variolización no solo en Venezuela, sino también en toda Iberoamérica. Eso parece haber ocurrido en 1766, cuando Perdomo llegó a Caracas en medio de una fuerte epidemia de viruela.

Asimismo, se revisa la actuación de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna en Venezuela (de marzo a mayo de 1804) donde Balmis, a diferencia de otros países, fue recibido con grandes muestras de agradecimiento. Ojalá algún investigador acucioso pueda algún día identificar a los descendientes de los niños que trajeron y llevaron en sus tiernos brazos el pus vacunal en Venezuela y así poder agradecerles el gesto de sus antepasados. En Caracas, Balmis logró el establecimiento de la Junta Central de la Vacuna, un temprano y exitoso modelo de organismo de salud pública, el cual al cabo de cuatro años de trabajo (en 1808) podía vanagloriarse de haber vacunado a más de 100.000 venezolanos, una cantidad mayor que la décima parte de la población total del país para ese entonces.

Con el inicio del movimiento independentista en Venezuela, a partir de la invasión fallida del General Francisco de Miranda en 1806, y hasta 1821 con la consolidación de la independencia venezolana en la batalla de Carabobo, la «conservación y propagación» de la vacuna pasó por muchos contratiempos, pero siempre se mantuvo como una prioridad. Finalmente, hubo que esperar hasta el año 1956 para que la viruela fuera finalmente erradicada de Venezuela, gracias a una intensa campaña de vacunación. Hoy en día, gracias a la vacuna jennneriana, la viruela natural ha sido erradicada de la faz de la tierra, aunque el virus todavía se conserva activo en un número reducido de laboratorios.

REFERENCIAS

- ACEVES PASTRANA, P., y MORALES COSME, A. (1997): «Conflictos y negociaciones en las expediciones de Balmis». *Estudios de Historia Novohispana*, 17: 171-200.
- ALEGRÍA, C. (1964): «Viruela y variolización, expedición de la vacuna». *Historia de la Medicina en Venezuela*, Cuaderno 7, mimeografiado, Caracas.

- ALEGRÍA, C. (1965): «Viruela y variolización, expedición de la vacuna.» *Salud Pública* (Caracas), 7 (26): 129-239.
- ALEGRÍA, C. (1969-1971): «Dos médicos en la aurora de la gesta emancipadora de Venezuela». *Revista de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina*, 17-19: 29-54.
- ANÓNIMO (1979): *Dos textos de Andrés Bello en la Junta Central de Vacuna, Caracas, 1807-1808*. La Casa de Bello, Caracas.
- ARCHILA, R. (1949): «Historia antigua de la viruela en Venezuela». *Revista de Sanidad y Asistencia Social* (Caracas), 14 (5-6): 675-701.
- ARCHILA, R. (1956): *Historia de la Sanidad en Venezuela*. Imprenta Nacional, Caracas.
- ARCHILA, R. (1961): *Historia de la Medicina en Venezuela: Época Colonial*. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Tipografía Vargas, Caracas.
- ARCHILA, R. (1969): *La expedición de Balmis en Venezuela*. Tipografía Vargas, Caracas.
- ARCHILA, R. (1979a): *La Junta Central de la Vacuna*, pp. 197-263. En: Bello y Caracas, Primer Congreso del Bicentenario, La Casa de Bello, Caracas.
- ARCHILA, R. (1979b): «The Balmis expedition in Venezuela. Part II: Founding of the Central Board of Vaccination», 1804, pp. 142-181. En: J. Z. Bowers y E. F. Purcell (ed.): *Aspects of the History of Medicine in Latin America*. Josiah Macy, Jr. Foundation, New York.
- AUSTIN ALCHON, S. (2003): *A pest in the land; New World epidemics in a global perspective*. University of New Mexico Press, Albuquerque.
- BALAGUER I PERIGÜELL, E. (1996): *Balmis o l'esprit de la Il·lustració en la medicina espanyola*. Generalitat Valenciana, Consell Valencià de Cultura, Valencia.
- BAZIN, H. (1997): *Ce bon docteur Jenner, L'homme qui vainquit la variole*. Editions Josette Lyon, París.
- BESSON, J. (1945): *Historia del Estado Zulia*, tomo II. Editorial Belloso Rossell, Maracaibo.
- BRUNI CELLI, B. (1998): *Venezuela, 5 siglos de imprenta*. Fundación Polar, Caracas.
- CALCAÑO, J.A. (1961): «Apuntes sobre la viruela en la Caracas colonial». *Revista de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina*, 9 (23): 261-269.

- CHINCHILLA, A. (1846): *Anales históricos de la medicina en general*, tomo IV, pp. 175-176. Imprenta de D. José Mateu Cervera, Valencia.
- COOK, N.D. (1998): *Born to die: Disease and new world conquest, 1492-1650*. Cambridge University Press, New York.
- COOK, N.D. (2000): «Epidemias y dinámica geográfica», pp. 301-317. En: F. Pease y F. Moya Pons (ed.): *Historia General de América Latina, tomo II, El primer contacto y la formación de nuevas sociedades*. Ediciones Unesco/Editorial Trotta, París.
- COOK, N.D. (2003): «¿Una primera epidemia americana de viruela en 1493?». *Revista de Indias*, 63 (227): 49-64.
- COOK, N.D., y LOVELL, W.G. (ed.) (1992): *Secret judgments of God: Old world disease in colonial Spanish America*. University of Oklahoma Press, Norman and London.
- COOK, S.F. (1942): «Francisco Xavier Balmis and the introduction of vaccination to Latin America». *Bulletin of the History of Medicine*, 12 (5): 543-560 y 12 (6): 70-101.
- COSTA, C. (1957): «Las aficiones médicas de don Andrés Bello», pp. 527-541. En: *Sexto Libro de la Semana de Bello en Caracas*, Ministerio de Educación, Caracas.
- COSTA-CASARETTO, C. (1980): «Genealogía de ciertos errores concernientes a la prioridad de la “varirolización” en Chile». *Revista Médica de Chile*, 108: 381-383.
- COSTA-CASARETTTO, C. (1991): «Andrés Bello y la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna». *Revista Médica de Chile*, 119: 957-962.
- DEMERSON, P. (1993): «La práctica de la variolización en España». *Asclepio*, 45 (2): 3-39.
- DÍAZ DE YRAOLA, G. (1948): *La vuelta al mundo de la expedición de la vacuna*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Escuela de Estudios Hispano-Americanos de Sevilla. Sevilla.
- DÍAZ LEGÓRBURU, R. (1986): *La aventura pobladora: El siglo XVI venezolano*. Banco Central de Venezuela, Caracas.
- DOMÍNGUEZ, R. (1929): «La vacuna en Venezuela (ahora 125 años)». *Gaceta Médica de Caracas*, 34 (2): 19-25.
- ESPARZA, J. (1998): «Sobre el origen histórico del virus de la “vacuna”», pp. 31-52. En: G. Yépez Colmenares (ed.): *Historia de la salud en Venezuela*. Fondo Editorial Tropykos/Conicit, Caracas.

- ESPARZA, J. (2000): «La introducción de la viruela en América: Epidemias en América Latina durante el siglo XVI». *Tierra Firme* (Caracas), 18 (72): 527-561.
- FENNER, F.; HENDERSON, D.A.; ARITA, I.; JEZEK, Z., y LADNYI, L.D. (1988): *Smallpox and its eradication*. World Health Organization, Geneva.
- FERNÁNDEZ, D.W. (1979): Juan Perdomo, *Introducción de la variolización en Venezuela*. Imp. Stockprint, Caracas.
- FERNÁNDEZ DEL CASTILLO, F. (1985): *Los viajes de Don Francisco Xavier de Balmis*. Sociedad Médica Hispano Mexicana, México.
- FORTIQUE, J.R. (1985): «Vicente Salías en la Junta de Vacunación». *Crónicas Médicas*, tomo IV, pp. 35-44, Tipografía Unión, Maracaibo.
- FORTIQUE, J.R. (1989): «José Domingo Díaz». *Crónicas Médicas*, tomo V, pp. 45-65. Tipografía Unión, Maracaibo.
- FORTIQUE, J.R. (1991): «Alfonso Ruiz Moreno, uno de los pioneros de la cirugía en Venezuela». *Crónicas Médicas*, tomo VII, pp. 57-84, Tipografía Unión, Maracaibo.
- FORTIQUE, J.R. (1992): «Opiniones médicas sobre la viruela en la Venezuela colonial». *Crónicas Médicas*, tomo VII, pp. 7-18, Tipografía Unión, Maracaibo.
- GIL, F. (1784): *Disertación físico-médica en la qual se prescribe un método seguro para preservar a los pueblos de la viruela hasta lograr la completa extinción de ellas en todo el Reyno*. D. Joaquín Ibarra, Impresor de Cámara de S.M., Madrid.
- GIRALDO JARAMILLO, G. (1954): «Una misión histórica de España: la expedición de la vacuna». *Boletín de Historia y Antigüedades* (Bogotá), 61 (471-472): 15-28.
- GÓMEZ TOVAR, I. (1998): «La reacción de la iglesia católica frente a la epidemia de viruela en la ciudad de Caracas, 1763-1777», pp. 55-68. En: G. Yépez Colmenares (ed.): *Historia de la salud en Venezuela*. Fondo Editorial Tropykos/Conicit, Caracas.
- GONZÁLEZ GUITÁN, C., y GALDO FERNÁNDEZ, F. (1996): *A Coruña en la historia de la viruela*. Biblioteca Coruñense, Vía Láctea Editorial, Oleiro.
- GRANDA, J. (1990): «La inoculación de la viruela en la España ilustrada», pp. 83-100. En: J. Riera (ed.): *Ciencia, Medicina y Sociedad en la España Ilustrada*. Instituto de Ciencias de la Educación, Universidad de Valladolid, Valladolid.
- GUERRA, F. (1999): *Epidemiología Americana y Filipina, 1492-1898*. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid.

- HALBROHR, J.G. (1988): «Breve historia de la viruela en Venezuela, siglos XVI a XX». *Revista de la Sociedad Venezolana de Historia de la Medicina*, 36 (1): 115-157.
- HERNÁNDEZ GONZÁLEZ, M. (1997): *Ciencia e Ilustración en Canarias y Venezuela: Juan Perdomo Bethencourt*. Centro de la Cultura Popular Canaria, Tenerife.
- HOPKINS, D.R. (1983): *Princes and peasants: Smallpox in history*. University of Chicago Press, Chicago.
- JENNER, E. (1798): *An inquiry into the causes and effects of the Variolae Vaccinae, a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox*. London.
- KLEBS, A.C. (1913): «The historic evolution of variolation». *The Johns Hopkins Bulletin*, 24 (265): 1-67.
- MARTÍNEZ, D. (1998): «La incorporación de la vacuna antivariólica en Puerto Cabello en 1804», pp. 71-79. En: G. Yépez Colmenares (ed.): *Historia de la salud en Venezuela*. Fondo Editorial Tropykos/Conicit, Caracas.
- MORALES Y MORALES, A. (1993): «Juan Antonio Perdomo Bethencourt y Cortés (1737-1800), e introductor de la variolización en Venezuela». *Estudios Canarios*, 36-37: 189-201.
- NÁJERA MORRONDO, R. (2003): «Viruela, el azote más terrible». *Mundo Científico* (Madrid), 245: 38-45.
- NÚÑEZ, E.B. (1947-1949): *La ciudad de los techos rojos*. Concejo Municipal del Distrito Federal, Caracas.
- NÚÑEZ, E.B. (1957): «La juventud de Andrés Bello», pp. 435-441. En: *Quinto Libro de la Semana de Bello en Caracas*, Ministerio de Educación, Caracas.
- O'SCANLAN, T. (1784): *Práctica moderna de la inoculación, con varias observaciones y reflexiones fundadas en ella...* Imprenta de Hilario Santos, Madrid.
- PÉREZ MARCHELLI, H. (1997): «Pozo y Sucre, Carlos del», p. 726. En: *Diccionario de Historia de Venezuela*, 2.^a ed., tomo 3, Fundación Polar, Caracas.
- PÉREZ VILA, M. (1997): «Perdomo Bethencourt, Juan Antonio», pp. 547-548. En: *Diccionario de Historia de Venezuela*, 2.^a ed., tomo 3, Fundación Polar, Caracas.

- RAMÍREZ MARTÍN, S.M. (1999): *La mayor hazaña médica de la colonia: la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna en la Real Audiencia de Quito*. Abya-Yala, Quito.
- RAMÍREZ MARTÍN, S.M. (2002): *La Salud del Imperio: La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna*. Fundación Jorge Juan, Editorial Doce Calles, Madrid.
- RIERA, J., y GRANDA-JUESAS, J. (1987): *La inoculación de la viruela en la España ilustrada*. Acta Histórico-Médica Vallisoletana XXIII, Universidad de Valladolid, Valladolid.
- RIGAU-PÉREZ, J.G. (1989): «The introduction of smallpox vaccine in 1803 and the adoption of immunization as a government function in Puerto Rico». *Hispanic American Historical Reviews*, 69 (3): 393-423.
- RIGAU-PÉREZ, J.G. (1992): «La difusión en Hispanoamérica de las primeras publicaciones españolas sobre vacuna, 1799-1804». *Asclepio*, 1: 165-179.
- RODRÍGUEZ DE ROMO, A.C. (1997): «Inoculación en la epidemia de viruela de 1797 en México: ¿mito o solución real?». *Antilia* (Madrid), vol. III. (<http://www.ucm.es/info/antilia/revista/vol3-sp/artsp3-1.htm>).
- RODRÍGUEZ RIVERO, P.D. (1930): «La expedición de Balmis». *Anales de la Universidad Central de Venezuela*, 18 (3): 315-331.
- RODRÍGUEZ RIVERO, P.D. (1931): *Historia médica de Venezuela hasta 1900*. Parra León Hermanos Editores, Caracas.
- RUIZ MORENO, A. (1947): «Introducción de la vacuna en América (Expedición de Balmis)». *Publicaciones de la Cátedra de Historia de la Medicina*, volumen XI, tomo II, pp. 1-212. Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires.
- SILVA ÁLVAREZ, A. (1997): «Balmis, Francisco Javier», p. 339. En: *Diccionario de Historia de Venezuela*, 2.^a ed., tomo 1, Fundación Polar, Caracas.
- SMITH, M.M. (1974): The «Real Expedición Marítima de la Vacuna». En: *New Spain and Guatemala. Transactions of the American Philosophical Society*, 64 (1): 1-74.
- YÉPEZ COLMENARES, G. (2000): «Epidemias de viruela, inoculación e incorporación del fluido vacuno en la Provincia de Caracas a comienzos del siglo XIX». *Tierra Firme* (Caracas), 18 (72): 563-575.
- YÉPEZ COLMENARES, G., y GÓMEZ TOVAR, I. (1995): «El impacto de una epidemia de viruela en la ciudad de Caracas entre 1763 y 1777». *Tierra Firme* (Caracas), 13 (49): 65-82.

BALMIS EN LA NUEVA ESPAÑA: CUBA, GUATEMALA Y MÉXICO

MICHAEL M. SMITH

Oklahoma State University. EEUU

El 30 de noviembre de 1803, el Dr. Francisco Xavier de Balmis y Berenguer, director de la Real Expedición Marítima de la Vacuna, su personal médico, y veintidós niños partieron de La Coruña para comenzar una de las empresas más ambiciosas e importantes de la historia de la medicina –la introducción de la vacuna de la viruela en los dominios españoles del Mundo Nuevo–. Después de hacer escala en las Islas Canarias, en Puerto Rico y en Venezuela, en donde dividió la expedición, el director encabezaba la porción que viajaba a Cuba, a Guatemala y a México. Arribando a México en junio de 1804, Balmis y sus ayudantes visitaron la Capitanía de Guatemala y todas las ciudades principales del sur, del centro, del noroeste y del norte del Virreinato de la Nueva España. El carácter prepotente del director, así como el hecho de que en algunos lugares la vacuna le había adelantado, provocó conflictos con las autoridades políticas y médicas. Sin embargo, antes de salir de México en febrero de 1805, los expedicionarios vacunaron a aproximadamente 100.000 personas, instruyeron a numerosos médicos en las últimas técnicas de la vacunación, y establecieron una red de juntas de vacunación y clínicas públicas que podían propagar y conservar la vacuna para las generaciones futuras.

Cuando los conquistadores subyugaron a los pueblos indígenas del Mundo Nuevo, varios factores contribuyeron a su éxito. Una tradición marcial orgullosa proporcionó las técnicas militares superiores a las maniobras

de guerra indígenas. La tecnología española proveyó de armamentos tales como las espadas y las armaduras de acero, así como los mosquetes y los cañones de las fundiciones de Toledo. Los hermosos caballos andaluces –el orgullo del caballero castellano– aterrorizaron al guerrero indígena, que al principio creía que el caballo y el jinete formaban un solo ser terrible. Pero el arsenal de los conquistadores incluyó otra poderosa arma secreta de gran alcance –la enfermedad europea, que arrasó y atormentó a los habitantes del Nuevo Mundo por siglos.

Ninguna de las nuevas enfermedades demostró ser tan mortal como la viruela, que arrasó a los indígenas de América como nunca se había visto en la historia de la medicina europea. El desconocimiento de la enfermedad y la forma en que los indígenas la trataron de controlar produjo su propagación en lugar de su extinción. Más de la mitad de la población indígena murió; poblados enteros desaparecieron desde el primer contagio; los que sobrevivieron estaban marcados físicamente y emocionalmente para el resto de su vida¹.

Los cronistas españoles proporcionan las imágenes vivas de los efectos de la primera gran epidemia de la viruela que alcanzó la Nueva España en 1520-1521. Nos dicen que el país entero fue llenado de la viruela, «de que había una gran mortalidad» (Díaz del Castillo, 1928). Porque todos se contagiaron al mismo tiempo y no podían enterrar a los muertos, derribaron las casas por encima de los muertos «y su propio hogar se convirtió en su sepultura» (Benavente, 1941). Tantos murieron de la enfermedad en la ciudad de México que tuvieron que lanzar los cadáveres en las zanjas de drenaje «y un gran hedor se desprendió de los cuerpos muertos» (Sahagún, 1956a). Los agujeros de la viruela que desfiguraron las manos y las caras de los sobrevivientes «eran las marcas de su redención» (Herrera y Tordesillas, 1934) y «horrorizó a todos lo que los vieron» (Clavijero, 1844).

Las recurrentes epidemias atormentaron a la Nueva España y a Guatemala durante la época colonial. Haciendo una relación de los principales contagios en el Valle de México para este período, el historiador Charles Gibson enumera brotes durante el siglo XVI en los años de 1520-1521, 1531, y 1538. El siglo XVII trajo nuevos ataques en 1615-1616, 1653, 1663 y 1678; mientras que en el siglo XVIII, la viruela llegó en 1711, 1734, 1748, 1761-1762, 1778-1780 y 1797-1798 (Gibson, 1964). En la ciudad de México, murieron casi veintidós mil personas en la epidemia de 1778-1780 (Cooper, 1965a), mientras que el contagio de 1797-1798 demandó la vida de un habitante por cada dieciséis de los 125.000 habitantes de la capital (Cooper, 1965) Aunque se sabe menos sobre la historia de la viruela en la

¹ Los aztecas llamaban a las viruelas *Hueyzahuatl*: *Huey* (Gran) *Zahuatl* (Lepra). Los mayas las llamaban *Kak*; *Epkepak* si era incurable; y *Ixtchukhak* si se curaba con facilidad.

Capitanía General de Guatemala, los historiadores indican epidemias en 1564-1565, 1576, 1705, 1733 y, la más funesta de todas, en 1780 (Martínez Durán, 1964a; Martínez Durán, 1964b; Martínez Durán, 1964c; Guerra, 1953). La presencia simultánea de la peste en México y en Guatemala en 1779-1780 sugiere un vínculo entre las dos epidemias.

Diversos métodos fueron empleados para combatir y para tratar la viruela durante la época colonial. La práctica indígena que trataba la enfermedad con los baños de vapor en *temazcalli* sirvió para intensificar el malestar y acelerar su crecimiento. Igualmente ineficaces eran los remedios nativos que recetaban que el enfermo bebiera y se lavara la cara con orina caliente, que aplicara chile amarillo al área afectada, y que tomara una infusión de hierbas (Sahagún, 1956b). El médico José Ignacio Bartolache declaró que la viruela era un agente que la naturaleza empleaba para purgar cierta cantidad de «mal humor» que cada individuo adquiría cuando era amamantado por su madre. Recomendaba purgaciones con laxantes y soluciones salinas fuertes, la higiene personal extrema, y un régimen de agua y atole. Sin embargo, Bartolache se percató de que la viruela se propagaba por el contacto y que solamente la cuarentena impediría su dispersión².

En 1785, José de Gálvez, ministro del Estado español, había enviado al virrey de la Nueva España y al capitán general de Guatemala ejemplares de la *Disertación físico-médica en la qual se prescribe un método seguro para preservar a los pueblos de la viruela* del Dr. Francisco Gil para que fueran distribuidos a los clérigos, a los médicos, y a los ciudadanos principales³. El trabajo de Gil explicaba la forma en que se transmitía la viruela y recomendaba a las autoridades locales que establecieran los lazaretos provistos de personal médico cualificado. Los auxiliares médicos que atendían a los enfermos debían realizar las precauciones sanitarias extremas, desinfectar sus ropas y la ropa de cama, y prohibir todo tráfico y comercio con las áreas contaminadas. Aunque la variolización, o sea la inoculación con la materia extraída directamente de una vesícula de la viruela, había sido practicada en muchas partes del mundo por siglos, Gil dudó de su eficacia y advirtió que el procedimiento podría difundir la infección⁴.

² José Ignacio BARTOLACHE: *Instrucción que puede servir para que se cure a los enfermos de viruelas epidémicas que ahora padecen en México, desde fines del estío, en el año corriente de 1779*. Reimpreso en el *Suplemento a la Gaceta de México*, 23 septiembre 1797, 341-344, con el título, *Instrucción sobre el método de curar*.

³ José de Gálvez al Virrey de la Nueva España, Aranjuez, 15 abril 1785, Archivo General de la Nación, México, D.F. (en adelante, AGN), «Reales Cédulas», v. 130; José de Gálvez al Presidente de Guatemala, Aranjuez, 15 abril 1785, Biblioteca Nacional de Antropología, México, D.F., Fondo de Microfotografía, Serie «Guatemala», Primera Serie, #51.

⁴ Francisco GIL: *Disertación físico-médica en la qual se prescribe un método seguro para preservar a los pueblos de viruelas hasta lograr la completa extinción de ellas en el reino. Su autor don Francisco Gil, Cirujano del Real Monasterio de San Lorenzo y su Si-*

En febrero de 1797, cuando un brote de viruela amenazaba con propagarse en la capital de la Nueva España, el virrey Branciforte publicó una circular que combinó las medidas sugeridas por Bartolache y por Gil. El virrey también pidió la división de ciudades en distritos bajo el cargo de los alcaldes y de los ciudadanos principales, que coordinarían servicios médicos en cada área. Invitó a las sociedades caritativas a recoger fondos para ayudar a los pobres y sancionó el uso de recursos públicos si tales fondos eran escasos. Branciforte prohibió el entierro de cadáveres variolosos en las iglesias o en los cementerios próximos y sugirió que los ciudadanos construyeran hogueras en todas las entradas a la ciudad para purificar el aire. Como último recurso, autorizó la variolización pero insistió en que la operación fuera gratis. Cuando todo había fallado, el virrey sugirió la oración⁵.

A pesar de que Branciforte se mostraba reticente a emplear la variolización, el procedimiento era capaz de salvar la vida humana. Durante la epidemia de 1779-1780, el Dr. Esteban Morel realizó la primera operación confirmada en México, pero encontró resistencia pública al tratamiento (Cooper, 1965b). Al mismo tiempo, el Dr. José Felipe de Flores tuvo más éxito con la inoculación en Guatemala. Apoyado por el capitán general Matías de Gálvez, Flores inoculó a millares de individuos según parece sin ninguna fatalidad. El porcentaje de muertes fue mínimo en los distritos en donde fue empleada variolización (Martínez Durán, 1964). El procedimiento tiene el mérito de haber moderado la epidemia de 1797-1798 en México, en donde Branciforte estableció un programa de la inoculación libre y voluntaria en la capital (Cooper, 1965c). Manuel Abad y Queipo, vicario general del obispado de Michoacán, y Juan Antonio Riaño, intendente de Guanajuato, eran los principales defensores del tratamiento en las provincias. Durante esta epidemia, aproximadamente de 50-60.000 personas fueron inoculadas en el virreinato (Humboldt, 1941).

A pesar de utilizar tales medidas protectoras, los médicos en México y en Guatemala, como sus colegas en Europa, no podían prevenir las incursiones periódicas de la viruela. Vagamente enterados de la relación causal entre los microorganismos y la infección, atribuyeron generalmente el origen primario de la enfermedad a la contaminación del aire. Aunque ignoraban la naturaleza y la causa de la viruela, procuraron tratar sus síntomas. Desgraciadamente, inútiles e incluso peligrosos resultaron los remedios como la sangría, la purga, y las prescripciones escatológicas que contrariaron las sugerencias beneficiosas de la cuarentena, de la mayor higiene, del descanso, de las dietas especiales y de las infusiones medicinales.

tio, e Individuo de la Real Academia Médica de Madrid. Reimpresa en México por D. Mariano de Zúñiga y Ontiveros, calle de Espíritu Santo, Año de 1796. AGN, «Impresos Oficiales», v. 21.

⁵ *Circular*, México, 28 febrero 1797, AGN, «Epidemias», v. 16.

En 1798, en el momento en que las autoridades en México y en Guatemala luchaban contra el último azote de la viruela, Edward Jenner, un médico inglés, publicó *An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae*, explicando cómo la inyección del líquido de pústulas de la vacuna (*cowpox*) protegía al sujeto contra la viruela. Así, Jenner dio al mundo los primeros medios eficaces para prevenir las epidemias de la viruela y aumentó substancialmente los conocimientos del principio de la inmunización. A pesar de que Europa entraba en un período prolongado de conflictos como resultado de las guerras napoleónicas, las noticias del descubrimiento de Jenner se esparcieron rápidamente por el continente. Poco después, las gacetas de Hispanoamérica comentaron los progresos de la vacunación en Europa; y en un período notablemente corto, docenas de libros que discutían el nuevo procedimiento alcanzaron los dominios españoles a través del Atlántico (Rigau-Pérez, 1992; Smith, 1974a). Sin embargo, las expediciones americanas que buscaban una fuente nativa de la vacuna invariablemente fallaron. Careciendo del suero precioso, los colonos de la América española sólo podían esperar que la vacuna llegara de alguna manera antes de la próxima epidemia.

Había diversos medios para transportar la linfa de la vacuna. Por medio de la técnica *in vitro*, el fluido podía enviarse entre laminillas de cristal o en frascos. Además, podía ser llevada incrustada en tela o en hilos de seda. La manera más segura, aunque era difícil y costosa, era transmitirla «de brazo-a-brazo» utilizando una serie de depósitos humanos. Este método *in vivo* consistió en vacunar a una persona no-inmune con el líquido fresco extraído de una pústula de la vacuna a su punto más alto de reacción, generalmente en el noveno o décimo día después de la inoculación. El pus era introducido en el brazo del recipiente por medio de varias incisiones superficiales de la piel con una lanceta o una aguja. Una sucesión continua de operaciones similares podía conservar la vacuna indefinidamente. El punto débil de este sistema eran las reacciones inmunes, destrucción de la vesícula antes de su empleo, o cualquier otra interrupción en la cadena de inoculaciones.

Sólo la casualidad habría llevado la vacuna de la viruela a la América española si el Ayuntamiento de Santa Fe de Bogotá, haciendo frente a una nueva epidemia, no hubiera buscado la ayuda del rey Carlos IV⁶. En marzo de 1803, Don Carlos, quien había experimentado personalmente la tragedia de la viruela en 1798, cuando su hija, María Luisa, contrajo la enfermedad, ordenó al Consejo de Indias que investigara el método más eficaz

⁶ «Extracto del expediente general de la vacuna en ultramar» (en adelante, «Extracto»), Cádiz, 12 marzo 1813, Archivo General de Indias (en adelante, AGI), Indiferente General, Legajo 1.558.

para introducir la vacuna en sus dominios americanos⁷. Después de estudiar varios proyectos, el Consejo aceptó el plan del Dr. Francisco Xavier de Balmis y Berenguer; el 28 de junio de 1803 Balmis fue nombrado Director de la Real Expedición Marítima de la Vacuna (Smith, 1974b).

Nacido en Alicante en 1753 y perteneciente a una familia de cirujanos, Balmis llenaba todos los requisitos del puesto. Obtuvo su título de cirujano en Valencia en 1778 y muchos años más tarde recibió su grado de doctor de medicina en Madrid (1799). Había desempeñado servicios en el ejército y en la marina y había pasado muchos años en Cuba y en México, donde estudió las características antisifilíticas de las plantas autóctonas. Balmis era Cirujano Honorario de Cámara del Rey, Consultor Honorario de los Ejércitos Reales, Profesor de Medicina y miembro de la Academia Real de Medicina. Enseguida adoptó la vacuna jenneneriana y en poco tiempo se convirtió en uno de los más reconocidos practicantes de la operación en Madrid. A principios de 1803, Balmis ganó aún más fama con su traducción del *Traité historique et pratique de la vaccine* (1801) de Jacques-Louis Moreau de la Sarthe, el estudio más completo de la vacunación en aquella época (Smith, 1974b).

De acuerdo con el reglamento y el itinerario de Balmis, la expedición partiría para las Indias desde La Coruña, haciendo escala en Tenerife, Puerto Rico, y Cuba. En algún lugar, la expedición se dividiría. Un grupo llevaría la vacuna a las colonias sudamericanas, mientras que el otro, bajo la dirección de Balmis, viajaría a México, a Guatemala, y a las Islas Filipinas. Vacunaría progresivamente «de brazo a brazo» a un número de niños no-inmunes para conservar el virus durante el viaje. En cada parada, Balmis distribuiría ejemplares de su traducción del libro de Moreau de la Sarthe, instruiría a los médicos en la técnica de la vacunación, y establecería una junta central y una clínica para conservar y propagar la linfa⁸. El 1 de septiembre de 1803, fue enviada una cédula real a todos los centros administrativos del imperio la cual describía la misión de la expedición, daba instrucciones para su recepción y mantenimiento, y marcaba las obligaciones financieras de los gobiernos coloniales⁹.

⁷ Caballero a Bajamar, Aranjuez, 13 marzo 1803, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558.

⁸ Francisco Xavier DE BALMIS: «Reglamento que deberán observar los empleados en la expedición destinada a conducir y propagar la inoculación de la verdadera vacuna a los Quatro Virreinos de América, Provincias de Yucatán y Caracas, y en las Islas Antillas», Madrid, 18 junio 1803, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558; FRANCISCO XAVIER DE BALMIS: «Derrotero para conducir con la más posible brevedad la verdadera vacuna y asegurar su feliz propaganda en los Quatro Virreinos de América, Provincias de Yucatán y Caracas y en las Islas Antillas», Madrid, 18 junio 1803, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558.

⁹ José Antonio CABALLERO: borrador original de «La resolución del Rey sobre la propagación de la vacuna en aquellos dominios y medios adoptados para conseguir el objeto», San Ildefonso, 1 septiembre 1803, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558.

El 30 de noviembre de 1803, la expedición filantrópica partió de La Coruña en la corbeta *María Pita*. Embarcaron con el Dr. Balmis, José Salvany y Lleopart (subdirector que dirigiría la división sudamericana de la expedición); los cirujanos Manuel Julián Grajales y Antonio Gutiérrez Robledo; los practicantes Francisco Pastor Balmis y Rafael Lozano Pérez; los enfermeros Basilio Bolaños, Pedro Ortega, y Antonio Pastor Balmis; Ángel Crespo, secretario de Balmis; veintidós niños de la Casa de Expósitos de La Coruña, uno de los cuales era hijo de Isabel Gómez y Cendala, ex-rectora de la Casa y la mujer que cuidaría a los niños durante el viaje. Estos veintidós infantes componían el elemento clave de la empresa de salud pública más ambiciosa de la historia de la medicina¹⁰.

El 9 febrero de 1804, la expedición arribó sin incidente a San Juan, Puerto Rico. A pesar de que los niños habían necesitado vigilancia permanente para evitar que se rascaran la vacuna o que transfirieran el virus por contacto accidental, la linfa llegó en condiciones óptimas. Balmis creía que sería el primer médico en vacunar en la América española. Sin embargo, cuando llegó a la isla quedó decepcionado al darse cuenta de que la vacuna había llegado antes que él. Cuando la isla hacía frente a una nueva epidemia en noviembre de 1803, el Dr. Francisco Oller había adquirido el suero de la isla danesa vecina, Santo Tomás, que al parecer había recibido la vacuna de Inglaterra. En pocas semanas, Oller y un colega habían vacunado a cerca de 1500 personas. Cuando recibió la noticia, Balmis reaccionó con enojo y recelo. Durante un fuerte enfrentamiento con Oller, calificó de falsa la linfa de éste y puso en entredicho su integridad y competencia profesional. Cuando sus acusaciones se mostraron infundadas, Balmis anunció que «no tenía nada que hacer» y decidió abandonar la isla (Brau, 1930; Rigau-Pérez, 1989). Su estancia de cuatro semanas en Puerto Rico fue una decepción completa. No había introducido la vacuna, ni había establecido una junta para conservar y propagar el virus, ni había enseñado las nuevas técnicas de la vacunación a los médicos. Lo que sí consiguió fue perder el apoyo del gobierno local y de la comunidad médica y revelar un egoísmo y un afán de venganza que no auguraba nada bueno para sus futuras actividades, y dañar su imagen personal y la de la expedición.

Después de encomendar la vacuna restante al gobernador Ramón de Castro, el 12 de marzo de 1804, Balmis salió para Venezuela. Desembarcó

¹⁰ Junta de Cirujanos de Cámara a Caballero, Aranjuez, 23 junio 1803, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558; Balmis a Caballero, Madrid, 2 julio 1803, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558; Pascual Portillo, «Lista de los Niños que por Real Orden de S. M. vinieron de España con la Expedición de la Vacuna», México, 27 junio 1809, AGN, «Filipinas», v. 53; Antonio Batre al Virrey, México, 8 agosto 1811, AGN, «Epidemias», v. 17.

en La Guaira y se dirigió al interior para llegar a Caracas, capital de la capitanía general. Para Balmis, la estancia en Caracas fue mucho más agradable y productiva que sus días en Puerto Rico. Para ese entonces la vacuna no había llegado a la región, y el público recibió a la expedición con júbilo¹¹. El 5 de abril, Balmis y sus ayudantes vacunaron a 2064 personas, instruyeron a los médicos de Caracas y de las aldeas cercanas, y establecieron la primera junta central de la vacuna en Hispanoamérica. La junta dirigiría la conservación de la vacuna y su propagación a las provincias¹².

A su regreso a La Guaira en los últimos días de abril, Balmis dividió la expedición. José Salvany, acompañado de Manuel Grajales, Rafael Lozano, y Basilio Bolaños, llevó una porción de la expedición por los virreinos meridionales. Balmis condujo la otra mitad a Cuba, a la Nueva España, y a las Islas Filipinas. Balmis y Salvany nunca se volverían a ver (Smith, 1974c)¹³.

En el viaje de La Guaira a La Habana, la expedición encontró una tormenta. Cuando llegaron a Cuba, todos los niños estaban enfermos, y una vez más, la vacuna se había adelantado¹⁴. El 14 de febrero de 1802, la Sociedad Económica de La Habana había recibido de Madrid un ejemplar del *Origen y descubrimiento de la vacuna* de Pedro Hernández. La Sociedad había encomendado la obra al Dr. Tomás Romay y Chacón, médico prominente de la capital, para que evaluara su mérito. Romay elogió el libro, observando que era el primer tratado sobre la vacunación que había llegado a Cuba. Con el apoyo del capitán general Salvador Muro Salazar, marqués de Someruelos, Romay solicitó la linfa de España y de los Estados Unidos e inició una búsqueda del virus de la vacuna en la isla. Dos años pasaron sin encontrar el virus (López Sánchez, 1950a).

La vacuna llegó a Cuba por pura casualidad. El 10 de febrero de 1804, Doña María Bustamante, junto con su hijo de diez años y dos criadas jóvenes, arribaron a La Habana desde Aguadilla, Puerto Rico. Habían vacunado al niño y a las dos criadas antes de su salida, y cuando llegaron a La Habana, el virus estaba en condiciones ideales para la transmisión. El 12 de febrero, Romay inoculó con éxito a sus cinco hijos y a otros treinta y cinco niños con el fluido de los tres portadores. Para el 26 de marzo había vacunado a casi 4000 personas en La Habana y había enviado la linfa vacuna a Santa Clara y a otras ciudades del interior (López Sánchez, 1950b). Cuando los escépticos cuestionaron la eficacia de la vacuna, Romay volvió a inocular a sus hijos, Tomás de seis años y Pedro de cuatro, ante miem-

¹¹ «Extracto», fs. 81v-82.

¹² Manuel Guevara Vasconcelos a Soler, Caracas, 9 mayo 1804, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558; «Extracto», fs. 88-88v.

¹³ «Extracto», fs. 88v-90.

¹⁴ «Extracto», f. 113.

bros del Real Protomedicato y otros médicos reconocidos de la ciudad. Cuando sus hijos no sufrieron ningún efecto perjudicial, los testigos calificaron la vacuna de Romay un éxito incondicional¹⁵.

Abandonando su actitud arrogante e indiscreta de Puerto Rico, Balmis aceptó gentilmente el trabajo de Romay y convirtió sus propias habitaciones en un centro de vacunación. Según él, su dominio de la operación y sus hábiles instrucciones públicas cambiaron la «actitud vacilante» de muchos médicos, corrigieron «las ideas falsas» de otros, «destruyeron los argumentos de los enemigos más vociferantes de la vacuna», y vencieron «los temores de muchos que habían rechazado la vacuna». Balmis entregó a Someruelos su proyecto para la formación de la junta central de la vacuna en La Habana y recomendó a Romay que se encargara de conservar el virus hasta que la junta fuera establecida. También obsequió varios ejemplares de su *Tratado histórico* a la biblioteca de la Sociedad Económica para promover su acceso al público. En reconocimiento de su servicio humanitario, la Sociedad lo nombró socio honorario «en calidad de profesor distinguido». Exaltado por el éxito, el 18 de junio salió para Yucatán, en la costa del sudeste de México (López Sánchez, 1950c)¹⁶.

Aunque Balmis quedó bien satisfecho con sus logros en Cuba, anticipaba ansiosamente un triunfo aun más grande, la introducción de la vacuna de la viruela en México. México era la colonia más rica y más importante del imperio, y la ciudad de México, su capital, era el centro económico, cultural y espiritual del virreinato. El éxito que alcanzara la expedición en el centro demostraría su suerte en todo el virreinato. La tarea de Balmis iba más allá de la transportación de la vacuna. Debía también establecer una red de centros de vacunación que conservaría el virus por medio de las inoculaciones en cadena. Para realizar su misión, tenía que instruir a la comunidad médica novohispana en las últimas técnicas de la vacunación, conseguir el apoyo y la cooperación de los funcionarios políticos y religiosos, y, por supuesto, persuadir al pueblo de aceptar la vacunación. El éxito de la empresa dependía en gran parte de él mismo. Balmis necesitaba la resolución, la inteligencia, el valor, y el tacto para superar cualquier obstáculo físico, humano, o burocrático que pudiera frustrar su misión.

La expedición arribó a México el 24 de junio de 1804, llegando a Sisal, unas diez leguas al noreste de Mérida, capital de Yucatán. Por tercera vez le fue negado a Balmis el honor de introducir el valioso fluido. Igual que en Puerto Rico y en Cuba, la vacuna lo había aventajado. Durante varios años, los residentes de la Nueva España habían buscado la vacuna. Y

¹⁵ *Suplemento al Periódico número 34*, La Habana, 16 abril 1804, AGN, «Epidemias», v. 12.

¹⁶ Benigno Duque de Heredia a Balmis, La Habana, 13 junio 1804, AGN, «Epidemias», v. 4.

aunque en la cédula real se les informaba que la linfa les llegaría con la expedición, continuaron su búsqueda¹⁷. Sus esfuerzos fueron recompensados el 8 de abril de 1804, cuando el navío *Nuestra Señora de la O* llegó a Veracruz de La Habana. Durante el viaje, el segundo oficial, José Ángel de Zumaran, había vacunado a dos miembros de la tripulación con la linfa incrustada en hilos de seda. El 9 de abril, el virus fue transmitido a cinco niños en el puerto mexicano. De inmediato, los funcionarios veracruzanos informaron al virrey José de Iturrigaray de las buenas noticias¹⁸.

El Ayuntamiento de Veracruz creó una junta para preservar y para propagar la vacuna y dirigió los esfuerzos para difundir el fluido. Para el 20 de junio, los doctores Florencio Pérez y Comoto, José María Pérez, y otros habían vacunado a 1350 personas. Además, habían enviado la vacuna sellada entre placas de cristal, impregnada en hilos de seda, o por medio de los portadores humanos a las ciudades cercanas de Córdoba, Puebla, Orizaba, y Jalapa, así como a los centros más lejanos como la ciudad de México, Oaxaca, y Campeche (Smith, 1974d). En el mes de abril, respondiendo a las repetidas peticiones del capitán general y del Protomedicato de Guatemala, Ignacio Pavón y Muñoz, natural de Guatemala que residía en Veracruz, envió a sus hermanos por medio de mensajero especial una porción de la vacuna sellada entre placas de cristal, así como unas agujas de vacunación y las instrucciones para usarlas. El 20 mayo, el virus llegó a la ciudad de Guatemala, en donde fue transferido exitosamente a seis niños¹⁹.

La vacuna alcanzó la ciudad de México a fines de abril. Cumpliendo la orden de Iturrigaray, el Dr. Florencio Pérez y Comoto había enviado el suero a la capital sellado entre placas de cristal e impregnado en tela de seda. Poco después, el ayuntamiento comisionó al Dr. José María Pérez para transportar el virus *in vivo*. El 25 de abril, el Dr. Alejandro García Arboleya, médico personal del virrey, vacunó a cinco niños de la Casa de Expósitos, asegurando de esta manera la existencia del virus en la capital²⁰. García Arboleya, José María Pérez, y el doctor Antonio Serrano continuaron vacunando durante varias semanas. Entre los primeros infantes en ser inmunizados estaba el hijo del virrey²¹.

Iturrigaray formó un comité compuesto por García Arboleya, Serrano, y José Ignacio García Jove, presidente del Real Protomedicato, para crear

¹⁷ *Gaceta de México, Suplemento al número 12*, 26 mayo 1804, 94.

¹⁸ Ayuntamiento de Veracruz a Iturrigaray, Veracruz, 11 abril 1804, AGN, «Epidemias», v. 12; Zumaran a Iturrigaray, Veracruz, 12 abril 1804, AGN, «Epidemias», v. 12; Ayuntamiento de Veracruz a Iturrigaray, Veracruz, 28 abril 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

¹⁹ *Gaceta de Guatemala*, 25 julio 1804, 338-339.

²⁰ Iturrigaray a Pérez y Comoto, México, 25 abril 1804 y Pérez a Iturrigaray, México, 3 mayo 1804, AGN, «Epidemias», v. 12.

²¹ Pérez, García Arboleya, y Serrano a Iturrigaray, México, 5 mayo 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

una fuente continua de la vacuna en la Casa de Expósitos, diseminar el suero en la capital, y difundir la linfa en todo el virreinato. Los números especiales y regulares de la *Gaceta de México* mantuvieron al público informado de la viruela y de su tratamiento y dieron a conocer los últimos logros en la lucha por combatir la enfermedad. El 1 de agosto, el comité informó que en la ciudad de México se había vacunado a 479 personas, en su mayoría niños. A pesar del entusiasmo del comité, esta cifra revela que el uso de recipientes utilizados en la capital era muy bajo. Aunque nunca se organizaron las prometidas expediciones a las provincias, la vacuna alcanzó los distritos norteños de Guanajuato y de Chihuahua por iniciativa privada²².

El 10 de junio, desde La Habana, Balmis envió un mensaje a Iturrigaray anunciándole su llegada a Veracruz a fin de mes. Además, le informaba que para evitar las enfermedades que solían azotar en esta estación, la expedición se quedaría poco tiempo en el puerto, y también prometía vacunar en Jalapa, Orizaba y Puebla en su camino a la capital²³. Para estas fechas, Iturrigaray ya había puesto en marcha los preparativos para recibir a la expedición. En diciembre había recibido la cédula real que anunciaba la formación de la expedición, así como las obligaciones que tenía el virrey con los costos de transporte y los gastos de los niños que llevaban el virus. Además, el rey ordenó que cuando la expedición terminara su misión en la Nueva España, el virrey tenía que pagar el transporte y el mantenimiento para todos los miembros que iban a las Islas Filipinas. Iturrigaray comunicó las instrucciones reales a los departamentos que estarían más involucrados con la expedición y ordenó a Ambrosio Sagarzurieta, fiscal de lo civil, que coordinara los preparativos. Así, mucho antes de que la expedición llegara a México, se habían establecido los mecanismos para su transporte, sus fondos y su alojamiento en la capital. La carta que envió Balmis desde La Habana el 10 de junio fue la señal que puso el plan en acción²⁴.

El 29 junio el capitán general de Yucatán, Benito Pérez y Valdelomas, recibió a Balmis y le entregó una relación de las actividades que había realizado Miguel José Monzón, comisionado por el Ayuntamiento de Veracruz para introducir la vacunación en esa región en el mes de mayo²⁵. Cuando Balmis descubrió que la vacuna había llegado de nueva cuenta antes que

²² Iturrigaray a Serrano y a García Arboleya, México, 17 mayo, AGN, «Epidemias», v. 12; Serrano, Pérez, y García Arboleya a Iturrigaray, México, 1 agosto 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

²³ Balmis a Iturrigaray, La Habana, 10 junio 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

²⁴ Iturrigaray a Caballero, México, 27 diciembre 1804, AGN, «Virreyes», v. 214; Fiscal de lo Civil al Fiscal de Real Hacienda, Tesorería General del Ejército, Mesa Primera de Cajas en la Contaduría Mayor de Cuentas, Real Tribunal Auditor de la Contaduría Mayor de Cuentas, México, 31 enero 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

²⁵ Pérez y Valdelomas a Monzón, Mérida, 30 junio 1804, AGN, «Epidemias», v. 4.

él, reasumió su actitud colérica de Puerto Rico. Manifestó que la vacuna de Monzón era perjudicial a la salud pública y despachó a Antonio Gutiérrez Robredo a Campeche para examinar el trabajo de Monzón y propagar el virus fresco²⁶. Aunque la investigación de Gutiérrez certificó la eficacia de la vacuna de Monzón, el enojo de Balmis no disminuyó²⁷. Cuando los cinco niños que acompañaron a Monzón a Campeche subieron a la *María Pita* para regresar a Veracruz, Balmis los sacó del barco por la fuerza y embarcó sin ellos²⁸.

Cuando arribaron a Veracruz el 24 de julio, todos los integrantes de la expedición estaban enfermos. El clima sofocante minó su moral, y la disentería desmejoró su salud. Balmis creía que había contraído la fiebre amarilla durante el viaje. La falta de entusiasmo por la vacunación empeoró aún más su susceptibilidad. Las vesículas de sus portadores estaban en su punto de madurez, pero nadie se ofrecía para recibir la vacunación. Balmis informó al gobernador García Dávila que si no aplicaba inmediatamente el virus, corría el riesgo «de perder el tesoro que había costado tantas tribulaciones». En respuesta, el gobernador mandó traer diez reclutas del regimiento de la guarnición para que fueran inoculados; estos soldados fueron los únicos individuos vacunados en Veracruz²⁹.

Su mala salud y la apatía pública convencieron a Balmis de abreviar su estancia en Veracruz. Las fiebres recurrentes que sufría se habían agravado aún más por un caso serio de disentería. Creyendo que no había «nada que hacer», el 28 de julio partió la expedición para Jalapa, la primera escala en su viaje de noventa y tres leguas a la capital mexicana³⁰. Más adelante, el Ayuntamiento negó la falta de cooperación de los veracruzanos; sencillamente no había nadie a quien vacunar. Además, insinuó que la salud delicada de Balmis y, quizás, sus celos sobre el éxito del Ayuntamiento por haber propagado la vacuna antes que él habían provocado su grosero comportamiento. La salud de Balmis mejoró con el clima templado de Jalapa, pero su temperamento no. Aunque muchos niños no se habían inmunizado con la linfa de Veracruz, Balmis se negó a vacunarlos. El 5 de agosto, partió para la ciudad de México³¹.

Un mes antes, Iturrigaray había alertado al Ayuntamiento de la ciudad de México sobre la inminente llegada de la expedición y mandó que se

²⁶ Pérez y Valdelomas a Monzón, Mérida, 3 julio 1804, AGN, «Epidemias», v. 4.

²⁷ Escribano de S. M. Público y del Cabildo de esta Ciudad, «Certificación», Campeche, 24 julio, AGN, «Epidemias», v. 12.

²⁸ Miguel José MONZÓN: «Relación circunstanciada», Campeche, 25 julio 1804, AGN, «Epidemias», v. 4.

²⁹ Balmis a Iturrigaray, Veracruz, 25 julio 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

³⁰ *Ibíd.*

³¹ Ayuntamiento de Veracruz a Iturrigaray, Veracruz, 12 septiembre 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

consiguiera alojamiento para sus miembros y que se tomaran las medidas necesarias para cuidar a los niños hasta que fueran acomodados según las instrucciones de la Corona. El virrey había encargado a Antonio Méndez Prieto, decano regidor del Ayuntamiento, que consiguiera una residencia suficientemente amplia donde poder acomodar al director y a sus ayudantes y permitirles llevar a cabo sus actividades³². Balmis llegó a la capital mucho antes de lo que esperaba Iturrigaray. El virrey nunca recibió la carta que Balmis envió avisándole la fecha en que la expedición llegaría a México. En la mañana del 8 de agosto, la expedición se detuvo en la Villa de Guadalupe, a media legua de la ciudad de México. Balmis envió un mensajero para avisar a Iturrigaray que, después de que los niños descansaran, la expedición haría su entrada en la capital. El virrey tampoco recibió el segundo mensaje. Impaciente y resentido porque ninguna delegación salió a darles la bienvenida y desatendiendo el protocolo de aguardar una respuesta oficial, la expedición entró en la ciudad al anochecer. Iturrigaray supo que la expedición había llegado a la capital cuando Balmis se presentó ante él³³.

La aparición inesperada de la expedición complicaba los preparativos para su alojamiento. La casa escogida para la delegación todavía no estaba en condiciones de ocuparse. Sin embargo, Balmis rechazó permanecer temporalmente en una casa pública, manifestando que tal lugar era inadecuado para un emisario de la Corona. Exigió alojarse en la residencia oficial. Para ello, sería necesario entrar a la fuerza, recoger materiales de construcción dispersados, y conseguir lámparas y muebles para hacer el lugar habitable. Cuando Balmis exigió una casa más apropiada y céntrica, Méndez Prieto encontró una residencia a unas cuadas de la Plaza de Armas. Aunque el nuevo lugar satisfacía los deseos de Balmis, su arrogancia exasperó en tal grado a Méndez Prieto que el funcionario renunció a su comisión³⁴.

Después de este difícil comienzo, el primer encargo de Balmis era el de entregar a los niños españoles al cuidado de Iturrigaray. En la cédula real del 1 de septiembre de 1803 se ordena al virrey que los ampare y eduque con los fondos del Real Erario hasta que puedan mantenerse por sí mismos. Bajo las instrucciones de Iturrigaray, los niños, a excepción del hijo de Isabel Gómez y Cendala, fueron colocados en el Real Hospicio de Pobres. Permanecieron allí durante un año hasta que fueron trasladados a la Escuela Patriótica, un nuevo centro de formación profesional establecido

³² Iturrigaray a Méndez Prieto, México, 8 agosto 1804, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558.

³³ Balmis a Iturrigaray, Santuario de Guadalupe, 8 agosto 1804, AGN, «Epidemias», v. 10; Iturrigaray a Caballero, México, 29 mayo 1807, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558.

³⁴ Iturrigaray a Caballero, México, 29 mayo 1804, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558; Cosme de Mier a Iturrigaray, México, 14 agosto 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

para los huérfanos de ambos sexos. Después de algún tiempo, la mayoría de los niños fueron colocados en hogares privados (Smith, 1974e).

A pesar de sus altas expectativas, Balmis encontró un público aparentemente apático y un virrey indiferente. Cuando llegó a la capital, estuvo a punto de perder la vacuna, porque no había nadie que se ofreciera para inocularse. El virrey sólo había mandado publicar algunos carteles para hacer propaganda a la expedición y presentar al director una relación de los logros realizados con la linfa recibida de Veracruz en abril. Después de una larga espera, un alcalde obligó a doce individuos a que se vacunaran. Más adelante, cuando Balmis se preparaba para llevar a cabo sus primeras vacunaciones públicas en la capital, la resistencia popular persistía. Habría perdido la linfa de las doce vacunaciones iniciales si el mismo alcalde no hubiera forzado a veinte indígenas de su distrito para que llevaran a sus hijos a vacunar³⁵.

A pesar de los avisos sobre las vacunaciones gratuitas en la casa de Balmis, la apatía persistía. De nuevo, temiendo que se perdiera la vacuna, Balmis imploró al virrey que forzara a las masas para que aprovecharan la linfa. Quejándose de que sólo 479 personas habían sido inmunizadas antes de su llegada, manifestó que por lo menos quedaban 30.000 residentes de la capital susceptibles a la enfermedad³⁶. Iturrigaray, en respuesta, elogió la aceptación popular de la vacuna enviada desde Veracruz y declaró que bajo ninguna circunstancia aprobaría las vacunaciones forzadas. De hecho, declaró que «millares» de capitalinos se habían ofrecido voluntariamente para la vacunación. Además, recordó a Balmis que le había prometido un plan explicando las medidas que debían tomarse para conservar y para propagar la vacuna. El virrey le aseguró que por medio de este documento se encontraría la mejor manera de vencer la resistencia del público³⁷.

Entretanto, Balmis sufría otro contratiempo. Varios niños que fueron vacunados en la Casa de Expósitos habían muerto, y creían que la vacuna que había traído en la expedición era la causa. Iturrigaray ordenó una investigación del asunto. Balmis, el protomédico José García Jove, así como Alejandro García Arboleya y otros cuatro médicos presentaron las partes en una audiencia celebrada el 17 de agosto³⁸. Después de examinar las condiciones en la Casa y de revisar las partes de los demás, Balmis determinó que la humedad y los cuartos mal ventilados de la Casa, la ropa inadecuada de los niños y la mala alimentación, la carencia del afecto maternal, y la mala salud crónica que sufrían contribuían a la desgracia. Además, asentó que todos los niños internados sufrían de una variedad de erupciones cu-

³⁵ Balmis a Iturrigaray, México, 24 agosto 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

³⁶ *Ibíd.*

³⁷ Iturrigaray a Balmis, México, 30 agosto 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

³⁸ Iturrigaray a Balmis, México, 17 agosto 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

táneas. La contracción de un caso leve de la viruela por medio de la vacunación hizo que las erupciones retrocedieran en el cuerpo, provocando así la «hidropesía repentina» y precipitando un tipo de apoplejía que los mató súbitamente³⁹. Los médicos estuvieron de acuerdo con el diagnóstico de Balmis y lo reivindicaron a él y a su vacuna⁴⁰.

El 6 de septiembre, Balmis presentó al virrey dos documentos titulados «De los medios de mantener y perpetuar la preciosa vacuna en esta capital de México» y «El establecimiento de una casa de vacunación pública». Fundamentados en su experiencia en España y en América, estas instrucciones servían de base para lograr el objetivo dual de la Expedición –el de introducir la vacuna en la Nueva España y el de crear la maquinaria necesaria para su conservación para las generaciones futuras–. Balmis aseveró que el primer paso era el establecimiento de una junta central de la vacunación en la ciudad de México. Compuesta de los principales funcionarios civiles y religiosos, la junta haría una relación detallada de sus actividades y reuniría datos científicos con respecto a cualquier aspecto de la vacunación. La junta autorizaría a los médicos capacitados para administrar la vacuna y dirigiría el esfuerzo para controlar la calidad de la linfa para prevenir las reacciones inmunes o complicaciones que surgieran del fluido inferior. Ofrecería vacunaciones gratuitas y públicas cada nueve o diez días y se reuniría dos veces al mes para estudiar los resultados de las operaciones realizadas y para tratar cualquier problema en los pueblos vecinos⁴¹.

La junta de la capital nombraría a los representantes de las provincias, quienes buscarían el *cowpox*, registrarían todas las curaciones atribuidas a la vacuna, y avisarían de cualquier brote de la enfermedad. Si una epidemia se presentaba en cualquier área del virreinato, la junta central enviaría a un médico para propagar la vacuna y para instruir al personal local en su administración. Para asegurar que no se perdiera la vacuna, Balmis recomendó que se crearan juntas en todas las ciudades principales del virreinato. Estas juntas provinciales se mantendrían en contacto unas con otras y con la de la capital, intercambiarían ideas, y se informarían mutuamente de las nuevas técnicas de la vacunación⁴².

Balmis recomendó que la clínica pública de vacunación de la ciudad de México se estableciera en un edificio céntrico que tuviera los cuartos limpios y cómodos a fin de que se atrajera al público. Su plan prohibió terminantemente el uso de hospitales, de asilos mendicantes, o de casas de niños expósitos como clínicas. Obligó a todos los que habían sido vacu-

³⁹ Balmis a Iturrigaray, México, 18 agosto 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

⁴⁰ García Jove a Iturrigaray, 23 agosto 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

⁴¹ Balmis a Iturrigaray, 5 septiembre 1804, México, AGN, «Epidemias», v. 10.

⁴² *Ibíd.*

nados a regresar a la clínica para transmitir el virus a otros a cambio de una pequeña recompensa económica⁴³.

Ignorando las recomendaciones, Iturrigaray manifestó que tenía que adecuar el plan de Balmis a los procedimientos que García Jove, García Arbolea y otros habían ideado antes de la llegada de la expedición a la ciudad de México. Además, tenía que conciliar el proyecto de Balmis con la cédula real del 20 de mayo de 1804, donde se especificaba la creación de un depósito de la vacuna en «el hospital principal de la capital», una condición que iba contra una de las principales preocupaciones de Balmis. Aunque el virrey prometió informarle «oportunamente» de su decisión, no tomó ninguna medida al respecto mientras la expedición se quedó en la Nueva España⁴⁴.

No obstante, el 7 de marzo de 1805 Iturrigaray dispuso que, de acuerdo con el proyecto que García Jove, García Arbolea, y Serrano habían presentado en mayo de 1804, se crearía un depósito de la vacuna en el Real Hospicio de Pobres⁴⁵. El director del Hospicio presentaría a cuatro niños cada nueve días hasta que todos los niños de la institución fueran inmunizados. A partir de esto, los alcaldes facilitarían a los niños de sus distritos⁴⁶. Durante los dos años siguientes, varias modificaciones, algunas de acuerdo con el plan de Balmis, fueron hechas en los procedimientos existentes. En última instancia, Iturrigaray decidió que el lugar más apropiado para conservar la vacuna era el Real Hospicio de Pobres⁴⁷. La Junta de Caridad de la ciudad de México, compuesta por el virrey y otros altos funcionarios civiles y eclesiásticos, administraría el Hospicio y la entidad supervisaría todas las actividades relacionadas con la conservación y la propagación de la vacuna. Más adelante, la Junta estableció otros centros de vacunación en las parroquias de San Sebastián, de Santo Domingo, y de San Miguel, en la Escuela Patriótica, y en la Real y Pontificia Universidad⁴⁸. Al parecer, las primeras operaciones bajo el nuevo sistema se celebraron a partir del 8 de agosto de 1807, pero no existe ningún expediente relacionado con las actividades⁴⁹.

Además de establecer la vacuna en la ciudad de México, Balmis se había comprometido a propagar la linfa en la provincia. Durante su estancia

⁴³ *Ibíd.*

⁴⁴ Iturrigaray a Balmis, México, 6 noviembre 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

⁴⁵ Iturrigaray al Director del Hospicio de Pobres, México, 7 marzo 1805, AGN, «Epidemias», v. 12.

⁴⁶ Iturrigaray a Serrano, García Jove, y García Arbolea, México, 8 marzo 1805, AGN, «Epidemias», v. 12.

⁴⁷ Iturrigaray a la Junta de Caridad del Hospicio de Pobres, México, 7 junio 1807, AGN, «Epidemias», v. 10.

⁴⁸ *Diario de México*, 7 agosto 1807.

⁴⁹ *Ibíd.*, 21 septiembre 1807.

en México, Balmis condujo y autorizó expediciones subsidiarias a Guatemala, a Oaxaca, a Puebla, y a los centros administrativos del norte-central y del noroeste de la Nueva España. Poco después de arribar a Yucatán, Balmis designó a Francisco Pastor para conducir una misión a la Capitanía General de Guatemala. A principios de julio de 1804, Pastor y cuatro niños comenzaron el arduo viaje de la ciudad de Mérida a la ciudad de Guatemala. Partiendo de Sisal, el grupo hizo escalas intermedias en Campeche, la Laguna de Términos, Villahermosa (Tabasco) y la Ciudad Real de Chiapas⁵⁰. Cuando llegó a la ciudad de Guatemala a fines de noviembre de 1804, Pastor descubrió que la vacuna se había adelantado.

Tal como se comenta en líneas anteriores, Ignacio Pavón y Muñoz obtuvo la linfa tan pronto como llegó a Veracruz desde La Habana y envió el fluido, un manual, y unas agujas a sus hermanos en la capital guatemalteca. Con ese suero, en mayo de 1804, el Dr. Narciso Esparragosa y Gallardo y el Protomédico José Antonio de Córdoba vacunaron a varios niños y establecieron una reserva de la linfa. Poco después, instruyeron a los médicos locales, repartieron un breve manual sobre las últimas técnicas de la vacunación, y publicitaron sus actividades en la prensa. Para el 23 de junio, habían vacunado a unas 4000 personas en la ciudad de Guatemala y en los alrededores. Por iniciativa del Dr. Esparragoza y Gallardo, el Protomédico de Córdoba, y otros, la vacuna, los manuales, y los instrumentos necesarios se enviaron a las regiones distantes de Chiquimula y Verapaz (Guatemala), San Salvador y Sonsonate (El Salvador), Comayagua (Honduras), León (Nicaragua), y Costa Rica (Smith, 1974f).

A pesar de que ya no había mucho que hacer en Guatemala, Pastor no realizó en vano el viaje largo y difícil. De camino a la ciudad de Guatemala, Pastor introdujo la vacuna en pueblos remotos e instruyó a numerosos curanderos indígenas. Además, entregó el proyecto de Balmis para crear una junta central de la vacuna y, de acuerdo con estas pautas, el protomédico de Córdoba, el arzobispo Luis Peñalver y Cárdenas, y Manuel de Castillo Negrete, regente de la Audiencia, establecieron un programa para conservar y para propagar la linfa⁵¹. Al parecer, Pastor no dejó ningún expediente de sus actividades durante su larga estancia en Guatemala y se reunió con Balmis en la ciudad de México hasta el 3 de enero de 1805. Encabezada por Narciso Esparragosa y Gallardo, la junta central de la vacuna de Guatemala tuvo una existencia larga y productiva. Desgraciadamente, los desórdenes provocados por los movimientos de independencia

⁵⁰ Balmis a Caballero, México, 4 enero 1805, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558.

⁵¹ «Reglamento para la Propagación y Estabilidad de la Vacuna en el Reyno de Guatemala», Nueva Guatemala, 1805, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558

y luego por las guerras civiles en las regiones que antes formaban la capitania general eran fatales para la administración de la salud pública y a menudo se perdió la vacuna (Martínez Durán, 1964d).

En septiembre de 1804, Balmis se enteró de que la vacuna enviada por el Ayuntamiento de Veracruz a Oaxaca en el mes de mayo se había estropeado en el camino y decidió que era necesario mandar de nueva cuenta la vacuna y enseñar a los médicos oaxaqueños a preservarla. En esos momentos, su ayudante y sus enfermeros estaban enfermos y no podían hacer el difícil viaje. Por lo que, sugirió al virrey que designara a Alejandro García Arboleya como subdirector para encabezar la misión⁵². El virrey estuvo de acuerdo, y el 1 de octubre, García Arboleya y los tres niños que iniciarían la cadena de inoculaciones partieron de la ciudad de México. De camino a Oaxaca, García Arboleya vacunó en Tehuacán de las Granadas y en Teotitlán del Camino, instruyó a los médicos locales en los métodos de administrar y preservar la vacuna, y consiguió niños para llevar la linfa durante el resto del viaje⁵³. García Arboleya llegó a Oaxaca el 15 octubre, y durante las tres semanas siguientes vacunó a centenares de niños, capacitó a los médicos, y dejó establecida una junta central de la vacunación y una clínica⁵⁴. Después de que García Arboleya regresara a la ciudad de México, la junta central de vacunación de Oaxaca continuó sus labores con entusiasmo. A fines de noviembre, la junta mandó al cirujano Santiago Coda a vacunar en la Mixteca Alta, una región remota y montañosa al norte y al oeste de la ciudad de Oaxaca habitada en gran parte por los indígenas mixtecos y zapotecas. Cuando Coda regresó un año después, informó que había inoculado a 16.983 individuos –un promedio impresionante de más de 400 personas al día⁵⁵.

En septiembre de 1804, mientras Francisco Pastor se dirigía a Guatemala, Balmis informó al virrey que había terminado sus labores en la capital y que ya se preparaba para transportar la vacuna a Puebla, un paso que había omitido en su viaje apresurado de Veracruz a la ciudad de México⁵⁶. Balmis, acompañado de dos niños para transportar la linfa, llegó a Puebla el 18 de septiembre, en donde recibió una acogida especialmente cordial. El intendente Manuel Flon y otros funcionarios políticos y religiosos salieron a recibir a los expedicionarios y los acompañaron a la catedral, en donde el obispo elogió al rey y a la expedición y ofreció un *Te*

⁵² Balmis a Iturrigaray, México, 9 septiembre 1804, AGN, «Epidemias», v. 4.

⁵³ García Arboleya a Iturrigaray, Teotitlán del Camino, 10 octubre 1804, AGN, «Epidemias», v. 4.

⁵⁴ García Arboleya a Iturrigaray, Oaxaca, 6 noviembre 1804 y Junta Central de Oaxaca, «Auto», Oaxaca, 20 noviembre 1804, AGN, «Epidemias», v. 4.

⁵⁵ Izquierdo a Iturrigaray, Oaxaca, 11 enero 1806, AGN, «Epidemias», v. 4.

⁵⁶ Balmis a Iturrigaray, México, 6 septiembre 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

Deum solemne en su honor⁵⁷. El intendente publicó una proclamación que anunció la llegada de la expedición y elogió la preciosa vacuna⁵⁸. La respuesta del público fue asombrosa. Cuando Balmis abandonó la ciudad el 12 de octubre, dejó vacunadas a más de 10.000 personas; además, estableció una junta central y una clínica de vacunación⁵⁹. Debido al estímulo y al apoyo económico del obispo Manuel Ignacio González del Campillo y a los esfuerzos del Dr. Mariano Joaquín Anzures, antes de fin de año, la gran mayoría de los habitantes de la ciudad quedaron inmunizados⁶⁰. Durante su estancia en Puebla, Balmis encontró el *cowpox* en el Valle de Atlixco, cerca de la ciudad. Por primera vez, una fuente nativa de la vacuna estaba disponible en la Nueva España⁶¹.

Tan pronto como regresó a la capital, Balmis empezó a planear su último viaje en la Nueva España, un recorrido extenso por las provincias del norte y del noroeste de México. Además de establecer la vacuna en estas regiones, pensaba seleccionar a los niños que formarían la cadena humana para llevar la vacuna a las Islas Filipinas. La expedición, compuesta de Balmis, Antonio Gutiérrez, tres ayudantes y varios niños, salió el 7 de noviembre. Viajando al norte por la montañosa altiplanicie, hicieron escala en Querétaro y en Celaya, donde Balmis inoculó a más de 350 niños, capacitó a los médicos, y distribuyó ejemplares de su *Tratado histórico* para guiar las vacunaciones en el futuro⁶². En Celaya, la expedición se dividió. Balmis, junto con dos ayudantes y tres niños visitarían los importantes centros mineros de Guanajuato, Zacatecas, y Durango, mientras que Antonio Gutiérrez, un ayudante, y dos niños viajaban al oeste para visitar Valladolid (hoy Morelia) y Guadalajara. Balmis encomendó a Gutiérrez que propagara la vacuna, promoviera el establecimiento de juntas centrales y de las clínicas de vacunación, capacitara a los médicos, buscara el *cowpox*, y eligiera por lo menos a tres niños en cada ciudad para que los acompañaran en la expedición al Lejano Oriente. Gutiérrez debía pasar solamente dos días en cada lugar y luego reunirse con Balmis en Guanajuato⁶³.

El grupo de Balmis llegó al legendario centro minero de Guanajuato el 20 de noviembre. Después de la recepción pública, de los discursos elo-

⁵⁷ *Gaceta de México*, 27 octubre 1804.

⁵⁸ Conde de Cadena, *Bando*, Puebla, 22 septiembre 1804, AGN, «Epidemias», v. 4.

⁵⁹ *Gaceta de México*, 27 octubre 1804.

⁶⁰ Conde DE CADENA: «Relación de los Individuos Vacunados en este Ciudad de Puebla hasta el Día 14 de Diciembre de 1804», Puebla, 15 diciembre 1804, AGN, «Epidemias», v. 4.

⁶¹ Balmis a Caballero, Acapulco, 6 febrero 1805, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558.

⁶² Ayuntamiento de Celaya a Caballero, Celaya, 29 noviembre 1804, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558.

⁶³ *Ibíd.* Balmis a Gutiérrez, Querétaro, 14 noviembre 1804, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558.

giosos, y del solemne *Te Deum*, el director entregó al Ayuntamiento su plan para la creación de una junta central y una clínica pública de vacunación. En los días siguientes, Balmis vacunó aproximadamente a 500 niños de las familias principales guanajuatenses. Sin demora, continuó su viaje hacia Zacatecas, pasando por León, Lagos y Aguascalientes⁶⁴. Cuando llegó a Zacatecas el 30 de noviembre, recibió una jubilosa acogida por parte de los políticos, los religiosos, los mineros y los comerciantes de la comarca. En los siguientes dos días, el director promovió la creación de una junta central de la vacunación e inoculó a cerca de 1000 niños. Los médicos asistieron a las sesiones en masa para recibir instrucciones prácticas de la operación⁶⁵. De Zacatecas, Balmis continuó al norte, llegando a Fresnillo, a Sombrerete, y, por último, a Durango. Casi a 1000 kilómetros de la capital, Durango fue el punto situado más al norte al que llegó la expedición. Balmis pasó sólo un día en el centro minero, y no dejó expediente de sus labores. Sin embargo, en su corta estancia, tuvo la buena fortuna de encontrar el *cowpox* en uno de los ranchos de los alrededores⁶⁶.

Siguiendo la misma ruta a Querétaro, Balmis recogió en Sombrerete, en Fresnillo, en Zacatecas, y en León a catorce niños que lo acompañarían a Manila. Unos fueron adquiridos en las casas de expósitos locales y, de acuerdo con la disposición del rey, a su regreso a México serían educados a cambio de su servicio al imperio. Otros fueron proporcionados por los padres, quienes pidieron a cambio un pago en efectivo en lugar de la educación prometida. Molesto, Balmis fue forzado a pagar hasta 100 pesos por niño para que los padres dieran su consentimiento, pero sólo así podía asegurarse de llevar un número suficiente de portadores de la vacuna durante la larga travesía del Pacífico. Balmis comentó despectivamente que el «carácter estúpido» de los naturales de la Nueva España les hizo preferir un pago monetario inmediato a la generosa recompensa de la Corona, que sería mucho más valiosa y más beneficiosa para sus hijos⁶⁷.

En la víspera de Navidad, Balmis llegó a Querétaro, donde se detuvo para celebrar el día festivo antes de regresar a la ciudad de México. Se llevó a seis niños enviados por Antonio Gutiérrez desde Valladolid y a otro más proporcionado por el Ayuntamiento de Querétaro. Cada niño usó un uniforme de gala que portaba el emblema real y la inscripción «Dedicado a María Luisa, Reina de España y de las Indias»⁶⁸. Balmis llegó a México

⁶⁴ Ayuntamiento de Guanajuato, «Acuerdo», Guanajuato, 26 noviembre 1804 y Riaño a Iturrigaray, 26 noviembre 1804, AGN, «Epidemias», v. 4.

⁶⁵ Ayuntamiento de Zacatecas al Virrey, «Noticia circunstanciada del recibimiento que se ha hecho en la Ciudad de Nuestra Señora de Zacatecas a la Real Expedición de la Vacuna», Zacatecas, 26 febrero 1805, AGN, «Epidemias», v. 9.

⁶⁶ Balmis a Caballero, México, 4 enero 1805, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558.

⁶⁷ Balmis a Iturrigaray, Celaya, 16 noviembre 1804, AGN, «Epidemias», v. 14.

⁶⁸ Balmis a Caballero, México, 4 enero 1805, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558.

el 30 de diciembre de 1804, después de un recorrido impresionante de cincuenta y tres días por las provincias del norte⁶⁹.

Mientras Balmis se dirigía al norte, Antonio Gutiérrez había procedido al oeste hacia Valladolid y Guadalajara, sede de la Audiencia y uno de los centros administrativos más importantes del virreinato. Gutiérrez llegó a Valladolid a finales de noviembre. Poco antes de su llegada, la ciudad sufrió un brote de viruela, durante la cual los médicos habían inmunizado a muchos ciudadanos por medio de la variolización o de la linfa vacuna de origen aún desconocido⁷⁰. A pesar de que le quedaba poco por hacer en Valladolid, Gutiérrez aprovechó su breve estancia para organizar una junta central de vacunación, cuya membresía pagó 1300 pesos a los padres de los seis niños que acompañarían a la expedición al Lejano Oriente⁷¹. Gutiérrez también descubrió el *cowpox* en las cercanías de Valladolid, la tercera y última fuente del virus que los expedicionarios encontraron en la Nueva España⁷².

De Valladolid, Gutiérrez avanzó a Guadalajara. El 11 de diciembre, entregó a la Audiencia cuatro ejemplares del *Tratado histórico* de Balmis y el proyecto para la creación de una junta central y una clínica de vacunación⁷³. La estancia de Gutiérrez fue más prolongada y difícil de lo que había esperado. Gutiérrez encontró la fría recepción de los médicos locales y se vio envuelto en un conflicto con la Audiencia, que no estaba dispuesta a solventar los gastos de la expedición ni los pagos a los padres de los niños que harían el viaje a las Islas Filipinas⁷⁴. Gutiérrez vacunaba a diario en la casa del ayuntamiento, pero el 24 de diciembre, en medio del debate con los funcionarios reales, Gutiérrez y los seis niños salieron precipitadamente para reunirse con Balmis en Guanajuato⁷⁵.

Cuando llegó a Guanajuato, Gutiérrez se enteró de que Balmis había salido para la ciudad de México y decidió volver a la capital. Pasando por Querétaro el 31 de diciembre, Gutiérrez encontró un mensaje de Balmis en que le pedía que trasladara la vacuna a San Luis Potosí, a más de 200 kilómetros al norte⁷⁶. En San Luis Potosí, Gutiérrez inmunizó a casi 400 in-

⁶⁹ Balmis a Iturrigaray, México, 30 diciembre 1804, AGN, «Epidemias», v. 18.

⁷⁰ Díaz de Ortega a Iturrigaray, Valladolid, 2 de noviembre 1804, AGN, «Epidemias», v. 4.

⁷¹ Díaz de Ortega a Balmis, Valladolid, 16 enero 1804, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558; José Vicente Montano, «Cuenta de Gastos», Valladolid, 26 marzo 1805, AGN, Epidemias, v. 4.

⁷² Díaz de Ortega a Iturrigaray, Valladolid, 18 enero 1805, AGN, «Epidemias», v. 4.

⁷³ Gutiérrez a la Audiencia de Guadalajara, Guadalajara, 11 diciembre 1804, AGI, Indiferente General, Legajo 1.558.

⁷⁴ Catani al Ayuntamiento de Guadalajara, Guadalajara, 13 diciembre 1804, AGN, «Epidemias», v. 4.

⁷⁵ Ortiz de Salina a Iturrigaray, Guadalajara, 25 diciembre 1804, AGN, «Epidemias», v. 4.

⁷⁶ Gutiérrez a Domínguez, Querétaro, 1 enero 1805, AGN, «Epidemias», v. 4.

dividuos y dejó establecida una junta central y una clínica pública de la vacunación. No se reunió con Balmis en la ciudad de México hasta el 17 de enero de 1805⁷⁷.

A mediados de enero y con todo el personal de la expedición filantrópica reunido en la ciudad de México, Balmis se preparó para emprender la última fase de su gran empresa —el viaje a las Islas Filipinas—. Balmis había planeado la travesía del Pacífico desde su arribo a México. De hecho, parece que consideraba su estancia en México sólo una escala en su camino al Lejano Oriente. Quizás, el no haber podido introducir la vacuna en las colonias españolas de la manera en que él lo había esperado lo motivó a buscar en el rincón más alejado del imperio la gloria que tanto merecía.

Cuando Balmis llegó a Veracruz el 25 de julio de 1804, informó al virrey que, después de dejar a su cuidado los niños españoles, cumpliría con sus obligaciones en la Nueva España y después se embarcaría en la primera nave que saliera para Manila⁷⁸. Iturrigaray insistió en que Balmis cumpliera su misión en la Nueva España antes de que partiera rumbo a las Islas Filipinas. Además, el virrey le informó que las tropas destinadas para reforzar la guarnición de las islas así como un grupo de religiosos españoles que habían retrasado ya su viaje recibiría preferencia en el próximo barco que partiera hacia Manila⁷⁹. Tratando de ocultar su irritación por haber relegado a la expedición a una posición inferior, Balmis se resignó a obedecer, pero no sin antes recordar al virrey que era el deseo de la Corona que la vacuna fuera enviada «volando si es posible», sin escatimar ni esfuerzos ni expensas⁸⁰.

Después de regresar de Puebla en octubre de 1804, Balmis empezó a hacer los preparativos para zarpar en enero del siguiente año, pero Iturrigaray era renuente a abonar los gastos de una empresa tan costosa y, quizás, innecesaria⁸¹. Aunque le autorizó a proceder con los preparativos, el virrey reservó el derecho de rescindir el permiso si se enteraba de que la vacuna ya se había propagado en las islas⁸². El 10 de enero, Iturrigaray por fin aprobó el viaje de Balmis después de que el capitán de un barco recién arribado de Manila le aseguraba que la vacuna aún no había llegado a las Islas Filipinas⁸³. El mismo día, Iturrigaray ordenó a los ministros del Real Erario que proporcionaran a Balmis los fondos necesarios y que se encar-

⁷⁷ José Ignacio Vélez a Iturrigaray, San Luis Potosí, 9 enero 1805, AGN, «Epidemias», v. 4.

⁷⁸ Balmis a Iturrigaray, Veracruz, 25 julio 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

⁷⁹ Iturrigaray a Balmis, México, 14 agosto 1804, AGN, «Epidemias», v. 10.

⁸⁰ Balmis a Iturrigaray, México, 24 agosto 1804, AGN, «Epidemias», v. 19.

⁸¹ Balmis a Iturrigaray, México, 18 octubre 1804, AGN, «Epidemias», v. 4.

⁸² Iturrigaray a Balmis, México, 26 octubre 1804, AGN, «Epidemias», v. 4.

⁸³ Iturrigaray a Balmis, México, 10 enero 1805, AGN, «Epidemias», v. 4.

garan de todo relacionado con la expedición⁸⁴. El 18 de enero, después de una multitud de preparativos de última hora, Balmis condujo la expedición de la ciudad de México hacia el puerto de Acapulco. El grupo incluyó al personal médico, a veintiséis niños mexicanos que se vacunarían de brazo a brazo en el curso de la navegación, y a la ex-rectora, Isabel Gómez y Cendala, quien cuidaría a los niños durante su viaje a Manila y su vuelta a México.

Poco antes de salir de Acapulco, Balmis recibió un último mensaje de José de Iturrigaray. El virrey le ordenó que llevara consigo todo el equipo de la expedición y que regresara a Europa directo de las Islas Filipinas. Le informó que el Erario Real no podía cubrir los gastos de su vuelta a México. Si Balmis decidiera regresar a la Nueva España, lo haría por su propia cuenta⁸⁵. Así, sin ninguna despedida ni muestra visible de aprecio, el virrey mandó que Balmis saliera del país y que no regresara.

El 8 de febrero de 1805, Balmis comenzó una odisea de dieciocho meses que lo llevaría a las Islas Filipinas, a la colonia portuguesa de Macao, a Cantón en la costa china, a Santa Elena británica, a Lisboa, y, por fin, a su propio hogar en Madrid (Smith, 1974f). Con la salud delicada, se retiró a San Ildefonso, en donde Carlos IV había establecido su corte. Balmis vivió su momento de la mayor gloria el 7 de septiembre de 1806, cuando se arrodilló ante Carlos IV para besarle la mano y recibir las felicitaciones y el agradecimiento del rey por su servicio al imperio español y a la humanidad. Bajo su mando, la real expedición filantrópica difundió un tesoro incomparable en todo un imperio sobre el cual el sol nunca se ponía⁸⁶.

A pesar de las decepciones, la adversidad, y los enfrentamientos con funcionarios coloniales, Balmis podía estar orgulloso de los logros alcanzados en la Nueva España. En poco más de siete meses, él y sus ayudantes visitaron todas las principales ciudades y muchas de las pequeñas aldeas del virreinato. Contribuyeron a la creación de una red de clínicas de vacunación gratuitas bajo la dirección de autoridades civiles y religiosas y de médicos bien instruidos en las últimas técnicas de la vacunación y de la conservación de la vacuna. Un sistema de organizaciones locales entrelazadas aseguraba la existencia de la vacuna por medio de la linfa conservada y de los portadores humanos. Los descubrimientos del *cowpox* en Puebla, en Durango, y en Valladolid prometieron una fuente autóctona del virus.

Sin duda, los choques personales de Balmis con funcionarios y médicos coloniales se debían en gran parte a su actitud arrogante e intolerante

⁸⁴ Iturrigaray a los Ministros de Ejército y Real Hacienda, México, 10 enero 1805, AGN, «Epidemias», v. 4.

⁸⁵ Iturrigaray a Balmis, México, 22 enero 1805, AGN, «Epidemias», v. 4.

⁸⁶ *Suplemento a la Gaceta de Madrid*, Madrid, 14 octubre 1806; Balmis a Gutiérrez, Madrid, 28 septiembre 1806, AGN, «Epidemias», v. 17.

y a una presunción exagerada. Además, Balmis creía que no estimaban suficiente su posición como emisario de la Corona, su destreza profesional, ni los grandes sacrificios y esfuerzos físicos que hacía para llevarles la linfa vacuna. Parece que ni Balmis ni los funcionarios imperiales de la metrópoli que crearon la expedición tomaban en cuenta el hecho de que en la Nueva España ya existía una naciente infraestructura sanitaria al nivel virreinal y al nivel local. En el siglo XVIII, los virreyes, con la dirección y con la ayuda del Real Tribunal del Protomedicato y otros altos funcionarios, habían organizado campañas para combatir la viruela y otras enfermedades epidémicas. Cuando la expedición llegó a la Nueva España, las autoridades políticas coordinaban los esfuerzos de los funcionarios municipales, de las juntas de sanidad civiles, de las juntas de caridad religiosas, de varios organismos de asistencia social, y de las organizaciones médicas profesionales. La comunidad sanitaria ya contaba con las publicaciones científicas, los instrumentos, y las medidas teórico-prácticas para enfrentarse con la enfermedad. Dadas estas circunstancias, es comprensible que a la llegada de la expedición real sugirieran conflictos y desacuerdos personales por las discrepancias entre el proyecto imperial y las organizaciones y procedimientos coloniales ya establecidos (Aceves Pastrana *et al.*, 1997).

Es imposible determinar el número exacto de las vacunaciones que los expedicionarios practicaron en la Nueva España, pero quizás 100.000 no sea un cálculo excesivo por el período de julio de 1804 a febrero de 1805. Esta cifra representa aproximadamente el dos por ciento de la población de la Nueva España en esa época. Aunque parezca un número insignificante, debe tomarse en cuenta que la expedición excluyó áreas extensas del virreinato, incluyendo todos los territorios vastos y poco poblados del lejano noroeste, norte, y noreste. Además, la vacunación fue limitada en gran parte a los niños porque las epidemias de 1779-1780 y de 1797-1798 habían expuesto a la mayor parte de la población adulta. Se ha calculado que la expedición alcanzó aproximadamente a la mitad de la población por área y que trató al veinte por ciento de los que pudieron haberse beneficiado por la vacunación (Cook, 1942). Teniendo en cuenta que la expedición era de carácter preliminar y propagandístico y que fue conducida por peninsulares, un total de cien mil vacunados representa un triunfo considerable. En todos los sentidos, la real expedición marítima de la vacuna era una empresa contundentemente exitosa cuyos logros son únicos en los anales de la administración de la salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

Archivos

Archivo General de Indias (España)

— Indiferente General, Legajo 1.558

Archivo General de la Nación (México)

— Ramo de Epidemias.

— Ramo de Filipinas.

— Ramo de Historia.

— Ramo de Impresos Reales.

— Ramo de Reales Cédulas.

— Ramo de Virreyes.

Biblioteca Nacional de Antropología e Historia (México)

— Fondo de Microfotografía, Serie «Guatemala», #51.

Periódicos

— *Diario de México.*

— *Gaceta de Guatemala.*

— *Gaceta de Madrid.*

— *Gaceta de México.*

Libros

BENAVENTE (Motolinía), Toribio de (1941): *Historia de los indios de la Nueva España*. México, D.F.: Chávez Hayhoe.

BRAU, Salvador (1930): *La colonización en Puerto Rico*, 2.^a ed. San Juan: Topográfica Cantero Fernández.

CLAVIJERO, Francisco Xavier (1844): *Historia antigua de México y su conquista*, tomo II. México: Imprenta de Lara.

COOPER, Donald B. (1965): *Epidemic disease in Mexico City, 1761-1813*. Austin: University of Texas Press.

DÍAZ DEL CASTILLO, B. (1928): *The discovery and conquest of México, 1517-1521*. New York: Harper.

- GIBSON, Charles (1964): *The aztecs under spanish rule*. Stanford: Stanford University Press.
- GUERRA, Francisco (1953): *Historiografía de la medicina colonial hispano-americana*. México, D.F.: Abastecedora de Impresos.
- HERRERA Y TORDESILLAS, Antonio (1934): *Historia general de los hechos de los castellanos en las Islas y Tierra Firme del mar Océano*, tomo V. Madrid: Tipografía de Archivos.
- HUMBOLDT, Alexander von (1941): *Ensayo político sobre el Reino de la Nueva España*, tomo II. México, D.F.: Robredo.
- LÓPEZ SÁNCHEZ, José (1950): *Vida y obra del sabio médico habanero Dr. Tomás Romay y Chacón*. Habana: Editorial Librería Selecta.
- MARTÍNEZ DURÁN, Carlos (1964): *Las ciencias médicas en Guatemala, origen y evolución*, 3.^a ed. Guatemala: Editorial Universitaria.
- SAHAGÚN, Bernardino de (1956): *Historia general de las cosas de la Nueva España*, tomo I. México, D.F.: Porrúa.
- SMITH, Michael M. (1974): *The «Real expedición marítima de la vacuna» in New Spain and Guatemala*. Philadelphia: The American Philosophical Society.

Artículos en revistas

- ACEVES PASTRANA, Patricia, y MORALES COSME, Alba (1997): «Conflictos y negociaciones en las expediciones de Balmis». *Estudios de Historia Novohispana*, 17: 171-201
- COOK, Sherburne F. (1942): «Francisco Xavier Balmis and the introduction of vaccination in Latin America». *Bulletin of the History of Medicine*, 12(6): 70-101.
- RIGAU-PÉREZ, José G. (1992): «La difusión en Hispanoamérica de las primeras publicaciones españolas sobre vacuna, 1799-1804». *Asclepio*, 1: 165-179.
- RIGAU-PÉREZ, José G. (1989): «The introduction of smallpox vaccine in 1803 and the adoption of immunization as a government function in Puerto Rico». *Hispanic American Historical Review*, 69(3): 393-423.

REFERENCIAS

- ACEVES PASTRANA, P., y MORALES COSME, A. (1997): «Conflictos y negociaciones en las expediciones de Balmis». *Estudios de Historia Novohispana*, 17: 171-201.

- BENAVENTE (Motolinía), T. de (1941): *Historia de los indios de la Nueva España*, p. 14. México, D.F.: Chávez Hayhoe.
- BRAU, S. (1930): *La colonización en Puerto Rico*, pp. 530-532, 2.^a ed. San Juan: Topográfica Cantero Fernández.
- CLAVIJERO, F.X. (1844): *Historia antigua de México y su conquista*, tomo II, p. 49. México: Imprenta de Lara.
- COOK, S.F. (1942): «Francisco Xavier Balmis and the introduction of vaccination in Latin America». *Bulletin of the History of Medicine*, 12(6): 70-101.
- COOPER, D.B. (1965a): *Epidemic disease in Mexico City*, p. 67. Austin: University of Texas Press.
- COOPER, D.B. (1965b): *Epidemic disease in Mexico City*, p. 154. Austin: University of Texas Press.
- COOPER, D.B. (1965c): *Epidemic disease in Mexico City*, pp. 64-66. Austin: University of Texas Press.
- COOPER, D.B. (1965d): *Epidemic disease in Mexico City*, p. 87. Austin: University of Texas Press.
- DÍAZ DEL CASTILLO, B. (1928): *The discovery and conquest of México*, p. 399. New York: Harper.
- GIBSON, C. (1964): *The aztecs under spanish rule*, pp. 448-451. Stanford: Stanford University Press.
- GUERRA, F. (1953): *Historiografía de la medicina colonial hispano-americana*, p. 163. México, D.F.: Abastecedora de Impresos.
- HERRERA Y TORDESILLAS, A. (1934): *Historia general de los hechos de los castellanos en las Islas y Tierra Firme del mar Océano*, tomo V, p. 398. Madrid: Tipografía de Archivos.
- HUMBOLDT, A. von. (1941): *Ensayo político sobre el Reino de la Nueva España*, tomo II, pp. 51-52. México, D.F.: Robredo.
- LÓPEZ SÁNCHEZ, J. (1950a): *Vida y obra del sabio médico habanero Dr. Tomás Romay y Chacón*, pp. 115-122. Habana: Editorial Librería Selecta.
- LÓPEZ SÁNCHEZ, J. (1950b): *Vida y obra del sabio médico habanero Dr. Tomás Romay y Chacón*, pp. 123-124. Habana: Editorial Librería Selecta.
- LÓPEZ SÁNCHEZ, J. (1950c): *Vida y obra del sabio médico habanero Dr. Tomás Romay y Chacón*, p. 150. Habana: Editorial Librería Selecta.
- MARTÍNEZ DURÁN, C. (1964a): *Las ciencias médicas en Guatemala, origen y evolución*, 3.^a ed., pp. 159-160. Guatemala: Editorial Universitaria.

- MARTÍNEZ DURÁN, C. (1964b): *Las ciencias médicas en Guatemala, origen y evolución*, 3.^a ed., p. 238. Guatemala: Editorial Universitaria.
- MARTÍNEZ DURÁN, C. (1964c): *Las ciencias médicas en Guatemala, origen y evolución*, 3.^a ed., pp. 327-328. Guatemala: Editorial Universitaria.
- MARTÍNEZ DURÁN, C. (1964d): *Las ciencias médicas en Guatemala, origen y evolución*, 3.^a ed., pp. 484-485. Guatemala: Editorial Universitaria.
- SAHAGÚN, B. de (1956a): *Historia general de las cosas de la Nueva España*, tomo I, p. 285. México, D.F.: Porrúa.
- SAHAGÚN, B. de (1956b): *Historia general de las cosas de la Nueva España*, tomo II, p. 171. México, D.F.: Porrúa.
- SMITH, M.M. (1974a): *The «Real expedición marítima de la vacuna» in New Spain and Guatemala*, p. 12. Philadelphia: The American Philosophical Society.
- SMITH, M.M. (1974b): *The «Real expedición marítima de la vacuna» in New Spain and Guatemala*, pp. 12-17. Philadelphia: The American Philosophical Society.
- SMITH, M.M. (1974c): *The «Real expedición marítima de la vacuna» in New Spain and Guatemala*, pp. 22. Philadelphia: The American Philosophical Society.
- SMITH, M.M. (1974d): *The «Real expedición marítima de la vacuna» in New Spain and Guatemala*, pp. 24-26. Philadelphia: The American Philosophical Society.
- SMITH, M.M. (1974e): *The «Real expedición marítima de la vacuna» in New Spain and Guatemala*, pp. 33-34. Philadelphia: The American Philosophical Society.
- SMITH, M.M. (1974f): *The «Real expedición marítima de la vacuna» in New Spain and Guatemala*, pp. 49-54. Philadelphia: The American Philosophical Society.
- SMITH, M.M. (1974f): *The «Real expedición marítima de la vacuna» in New Spain and Guatemala*, pp. 56-62. Philadelphia: The American Philosophical Society.
- RIGAU-PÉREZ, J.G. (1989): «The introduction of smallpox vaccine in 1803 and the adoption of immunization as a government function in Puerto Rico». *Hispanic American Historical Review*, 69(3): 393-414.
- RIGAU-PÉREZ, J.G. (1992): «La difusión en Hispanoamérica de las primeras publicaciones españolas sobre vacuna, 1799-1804». *Asclepio*, 1: 165-179.

EXPEDICIÓN DE SALVANY POR AMÉRICA MERIDIONAL, 1803-1810

SUSANA MARÍA RAMÍREZ MARTÍN

Universidad Carlos III. Madrid

Y tú, amable Salvany, que por obedecer las órdenes de un Rey tan grande, te has expuesto a tantos peligros por mar y tierra, entra a reposar de ellos, ocupando un asiento entre los esclarecidos doctores de esta Universidad, la primera y principal del Nuevo Mundo.

(HIPÓLITO UNANÚE)

BIOGRAFÍA

De la figura de José Salvany y Lleopart solamente conocemos el expediente militar en el Archivo General del Ejército de Segovia¹ y el acta de defunción en el Archivo del Sagrario de la Catedral de Cochabamba².

De la información que conservan estos documentos podemos decir que Salvany nació en Barcelona entre los años 1777 y 1778 y que a los pocos meses se traslada a vivir con su familia a Cervera. La ciudad de Cervera pertenecía al principado de Cataluña y era la capital de la comarca ilerdense de La Segarra. En el siglo XVIII era el mayor centro cultural catalán y poseía la única Universidad³ de todo el principado.

¹ Archivo General Militar de Segovia, Sección 1.ª: Expedientes Personales, Expediente: S-396. En adelante AGMS, Expedientes Personales: S-396.

² Acta de defunción de José Salvany. Libro de Defunciones 1804-1824, f. 100v.-101. Archivo del Sagrario de la Catedral de Cochabamba, Bolivia. Encontrada la fotocopia en el Archivo Privado de D. Miguel Parrilla Hermida. La Coruña.

³ La Universidad se había establecido gracias a una licencia de Felipe V en agradecimiento al apoyo de esta población a la causa borbónica durante la Guerra de Sucesión.

En esta ciudad estudia gramática con el maestro Carlos Mytayna durante tres años (1784-1786)⁴. Posteriormente, estudia Latinidad, Retórica y Poesía durante otros tres años (1786-1788)⁵. Después de estos estudios civiles en la ciudad de Cervera, se traslada a Barcelona para cursar Filosofía en el Convento de San Agustín durante otros tres años (1789-1791). Su formación académica básica es muy completa y reglada. Esta formación tan exhaustiva nos hace pensar en una buena situación económica de su familia, pues no necesita el trabajo material de un hijo y puede financiarle unos estudios fuera de su ciudad de residencia.

Ya en Barcelona, descubre la medicina en el Real Colegio de Cirugía, que se había fundado en 1760. Desde sus inicios este centro educativo se había creado para formar cirujanos para el Ejército. En este momento, Salvany abandonará los estudios eclesiásticos por los estudios militares. Comienza sus estudios en la época dorada del Colegio.

Estudia en el Real Colegio de Cirugía de Barcelona desde los catorce a los veinte años (1791-1797). La formación recibida en esta institución médica era óptima y además contó con el mayor aprovechamiento por parte de Salvany. Sus maestros le consideraron un alumno modélico. Desde su entrada en dicho centro el 15 de octubre de 1791⁶ hasta su salida⁷, dejó una impresión inmejorable en todos sus maestros. Domingo Boven⁸ y Pablo Capdevilla⁹ siempre tuvieron palabras elogiosas hacia su persona y hacia

⁴ D. Josef Salvany estudió los tres años de Gramática con Carlos Mytayna Maestro de la presente Ciudad que fueron de mil setecientos ochenta y quatro, mil setecientos ochenta y cinco y mil setecientos ochenta y seis. Certificado académico, fechado en Barcelona el 5 de marzo de 1799, f. 2. AGMS, Expedientes Personales: S-396.

⁵ Se aplicó sin intermision desde principios de septiembre de mil setecientos ochenta y seis en que empezó, hasta el Agosto de mil setecientos ochenta y ocho. Certificado académico, fechado en Barcelona el 5 de marzo de 1799, f. 2. AGMS, Expedientes Personales: S-396.

⁶ En el día 15 de octubre de 1791. Juntos en la Sala de Exámenes el Sr. Director con los demas profesores examinadores. Examinaron de Latinidad, Lógica y Física a Josef Salvany y Lleopart natural de Barcelona, obispado y corregimiento de la misma y haviendo quedado aprobado se le formó el asiento de la matrícula. «Matrícula de Latinos» Real Colegio de Cirugía de Barcelona, Manuscrito n.º 171 del Archivo de la Universidad de Cataluña, f. 112. Encontrada la ficha del documento en el Archivo Privado de D. Miguel Parrilla Hermida. La Coruña.

⁷ Certifico que el Licenciado D^o. Josef Salvany ha ganado en esta Escuela los seis años de estudios que previenen las nuevas Reales Ordenanzas, con la Nota de Sobresaliente en cada uno de los años citados. Certificado académico, fechado en Barcelona el 5 de marzo de 1799, f. 1 y 4. AGMS, Expedientes Personales: S-396.

⁸ Certifico que el colegial Josef Salvany, ha asistido a las Disecciones de Anatomía en el Real Colegio de Barcelona, ayudando al Director D^o. Domingo Boven con asiduidad, y aplicación en los cursos del año mil setecientos noventa y dos, a noventa y tres, y de este á noventa y quatro. Certificado académico, fechado en Barcelona el 5 de marzo de 1799, f. 3. AGMS, Expedientes Personales: S-396.

⁹ El Licenciado D^o. Josef Salvany por el espacio de quatro años, ha asistido de Ayudante en todas las disecciones Anatómicas, y que ha desempeñado por sí solo quantas de

su saber médico. Por ejemplo, hablaban de él con estas palabras: *Certifico que Dⁿ. Josef Salvany fue Discípulo del R^l. Colegio de Cirugía de Barna que entre todos se aplicó, y aprovechó mas en el tiempo que yo estube enseñando en este Colegio, distinguiéndose particularmente en la disección de Cadaveres, pues no solo ayudaba al Disector en la preparación de las lecciones anatomicas que yo havía de explicar, si que tambien suplía de mi orden en ausencias y enfermedades de aquel. Que con mi anuencia hacia conferencias de Anatomia a los Alumnos de primero y segundo año escolastico. Que un curso de operaciones y en la mitad de otro que enseñé por ausencia de Dⁿ. Josef Antonio Capdevila (Catedrático propietario de esta asignatura) dio pruebas evidentes de su especial instrucción tanto en lo teórico como en lo práctico de este ramo: Y en fin que turnando con sus Condiscípulos compuso varias disertaciones en latín á cerca de diferentes puntos de la Facultad Quirurgico-Médica yá para cumplir con los ejercicios literarios que en dicho R^l. Colegio se celebraban todos los Domingos y que yo presidí por mucho tiempo¹⁰.*

Al brillante expediente académico hay que añadir la predisposición personal al estudio, la abnegación por la profesión médica y la constante actitud de esfuerzo y responsabilidad que está implícita en todas las declaraciones de sus maestros. Su maestro de primeras letras, Carlos Mytayna, decía de él que *tuvo la Oración de la Limpia Concepción al último año por ser un muchacho de todo desempeño, y aplicado mucho al estudio*. El mismo profesor de Gramática en años posteriores afirmó que *en cuyo tiempo se porto con distinguido adelantamiento en sus estudios y exemplo de buenas Costumbres entre sus Condiscípulos*. Este talante sacrificado y esforzado por el estudio y el aprendizaje no lo perdió cuando ya comenzó la formación como cirujano, sino que, si cabe, acentuó aún más estos valores *dando siempre pruebas nada equívocas de su mucha aplicación y adelantamiento*. En los últimos años formativos destaca como una promesa en su campo de trabajo. Idea que afianza las expectativas que sobre él pone su profesor de Anatomía del Real Colegio de Cirugía de Barcelona cuando dice: *Me prometo los mayores adelantamientos del elevado talento de todas luzes superiores, y de la aplicación constante de Salvany*¹¹.

estas se le han confiado, á mi satisfaccion, dando pruebas de su idoneidad, y pericia, particularmente en estos dos últimos años, en los que se mereció un gran concepto por su continua aplicación, constancia y afición en la anatomía. Y para que conste donde convenga doy la presente á instancia del Interesado. Barcelona y Mayo dos de mil setecientos noventa y ocho. Firmado por Pablo Capdevila. Domingo Boven. Certificado académico, fechado en Barcelona el 5 de marzo de 1799, f. 3-4. AGMS, Expedientes Personales: S-396.

¹⁰ Certificado académico, fechado en Barcelona el 5 de marzo de 1799, f. 5. AGMS, Expedientes Personales: S-396.

¹¹ Certificado académico, fechado en Barcelona el 5 de marzo de 1799, f. 1, 2, y 6. AGMS, Expedientes Personales: S-396.

Suponemos que nada más terminar la formación como cirujano, pasaría al Ejército. Primero, fue Cirujano interino del Cuarto Batallón del Real Cuerpo de Guardias Walonas. Después, fue cirujano del Tercer Batallón del Regimiento de Infantería de Irlanda. El último empleo en el Ejército fue el de cirujano del Quinto Batallón de Infantería de Navarra. Desde 1797 hasta 1801 se le conocen tres destinos. Los cambios de destino siempre vinieron motivados por la mala salud, nunca por su labor médica¹². Salvany desde el inicio de su vida tenía una salud débil, que puso en juego varias veces su carrera militar¹³.

Cuando queda vacante la plaza de cirujano del 3.º Batallón del regimiento de infantería de Irlanda por la salida de D. Miguel Rodríguez, para ocuparla se designó a D. José Salvany y Lleopart el día 23 de junio de 1799. Pero el 18 de septiembre de 1799 *solicita permiso para tomar las aguas de San Hilario para el cobro de su salud antes de incorporarse con el regimiento de infantería de Irlanda, por que la enfermedad que padece se a agravado y se le hace imposible poder viajar. Como le es imposible incorporarse a las funciones militares, solicita la renuncia a la plaza hasta que no recobre la salud o se le permute la plaza del regimiento de infantería de Irlanda por una plaza de cirujano en la Facultad*¹⁴.

Siendo ya ayudante de los Reales ejércitos, y cirujano del V Batallón del Regimiento de infantería de Navarra, el día 21 de julio de 1801 expone *que ha sufrido una grave enfermedad en el cantón de Estremadura y que ha quedado con exceso de debilidad e inapetencia por padecer frecuentemente tercianas y exponerse constantemente al rigor del sol y del terreno, y solicita que se le emplee en algun colegio u hospital y si no se puede dar lo que el quiere que se le conceda una excedencia del regimiento hasta que se restablezca su salud y pueda continuar su servicio*¹⁵.

Después de un retiro militar por su mala salud, Salvany entra en contacto con Balmis. Salvany trabajaba en Aranjuez como Cirujano del Real Sitio cuando conoce a Balmis y en las conversaciones que suponemos que tuvo, Balmis le debió entusiasmar con el proyecto. Y desde los primeros

¹² Salvany ha realizado su labor en el Cuerpo *con el mayor acierto, exactitud y pericia y a satisfacción del Batallón y mia*. Certificado de D. Alejandro de Butrón, fechado en Taragona el 7 de enero de 1799. AGMS, Expedientes Personales: S-396.

¹³ *La falta de salud le impide el poder cumplir con el encargo que le hizo su Vice-director y amado maestro, al comunicarle el despacho expedido a su favor para que se incorporase inmediatamente en el dicho cuerpo*, en Documento de José Salvany dirigido al teniente de la Junta General de Gobierno de la Facultad. AGMS, Expedientes Personales: S-396.

¹⁴ Carta de José Salvany, fechada en Barcelona el 18 de septiembre de 1799. AGMS, Expedientes Personales: S-396.

¹⁵ Solicitud de José Salvany, fechada el 21 de julio de 1801. AGMS, Expedientes Personales: S-396.

documentos que tenemos sobre la expedición, Salvany aparece en ellos¹⁶. El 2 de julio de 1803, cuando Balmis es nombrado director de la expedición, propone los nombres de los posibles expedicionarios, entre los que se encuentra José Salvany. El 10 de julio del mismo año José Antonio Caballero, Ministro de Gracia y Justicia, asciende a Salvany y le nombra primer ayudante de Cirugía y Cirujano del Real Sitio de Aranjuez¹⁷. El 4 de agosto del mismo año aparece su nombre en un Informe de Caballero por el que le incluye entre los expedicionarios de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna.

Por su participación en esta Expedición, a Salvany se le asignan 20 reales de vellón mensuales. De los cuales se pagarán 8 a Salvany en América y los 12 restantes se pagaran a José Galisan en Barcelona¹⁸. Este dato económico nos permite deducir que posiblemente Salvany dejase familia en Barcelona, aunque era soltero. Como la financiación por cuenta de la Real Hacienda solamente cubría los gastos de la expedición terrestre por España y la expedición marítima del Atlántico, a estos escasos sueldos¹⁹ se los complementa con un suplemento anual de 1.000 pesos fuertes al año y una habilitación (actual dieta) de 100 doblones²⁰.

Cuando es nombrado Primer Cirujano del Real Sitio de Aranjuez, Salvany solicita que le sea otorgado el uso del uniforme de cirujano real. Este privilegio es concedido por el Rey, cuando forma parte de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, el 5 de septiembre de 1803 *en atención al mérito que há contraído en los Hospitales de Campaña*²¹.

De esta manera ya tenemos a Salvany embarcado en el proyecto de propagar la vacuna por todos los territorios hispánicos de Ultramar, que zarpa

¹⁶ José Salvany, *cirujano del Real Sitio, discípulo del Real Colegio de Barcelona que podrá hacer las veces de Director por falta de este*. Informe de la Junta de Cirujanos de Cámara compuesta por Antonio de Gimbernat, Leonardo de Galli e Ignacio Lacaba, fechado en Aranjuez el 23 de junio de 1803. AGI, Indiferente General: 1558-A.

¹⁷ Carta de Caballero a Salvany fechada en Palacio el 10 de julio de 1803. Carta fotocopiada. Archivo Privado de D. Miguel Parrilla Hermida. La Coruña.

¹⁸ Lista de los empleados en la Expedición de la Vacuna y asignaciones que dejan á sus familias en España, con especificación de sus nombres, pueblos de su residencia en donde las han de percibir, firmada por Francisco Xavier de Balmis en Madrid el 24 de agosto de 1803. Archivo General de Indias, Sección: Indiferente General, Legajo, 1558-A. En adelante AGI, Indiferente General: 1558-A.

¹⁹ Con este sueldo *no se puede mantener con una mediana decencia, aun estando avecindado en un Pays, quanto menos teniendo que estar en continuas y penosas marchas, en que la escasez y las distancias, obligan á gastos tan extraordinarios, que sin una exacta economía no los puede sufragar triplicando sueldos*. Carta de Balmis al ministro de Gracia y Justicia José Antonio Caballero, fechada en Madrid el 2 de julio de 1803, f. 2-2v. AGI, Indiferente General: 1558-A.

²⁰ Carta de Balmis al ministro de Gracia y Justicia José Antonio Caballero, fechada en Madrid el 22 de julio de 1803, f. 2v-3. AGI, Indiferente General: 1558-A.

²¹ Carta de la Junta de Cirujanos de Cámara, fechada en San Ildefonso el 5 de septiembre de 1803. Carta fotocopiada. Archivo Privado de D. Miguel Parrilla Hermida. La Coruña.

de La Coruña el 30 de noviembre de 1803. Desde el inicio Salvany forma parte del grupo de los Ayudantes del director de la Expedición. Estos ayudantes eran cirujanos que habían cursado estudios reglados de cirugía. Todos los ayudantes menos él se habían formado en el Real Colegio de Cirugía de San Carlos de Madrid.

Inicialmente las funciones de los ayudantes que participaban en la Expedición eran muy concretas. Debían *continuar y ayudar en las vacunaciones donde fuese necesario*; serían capaces de *describir y valorar las anomalías que se produjesen en la evolución de la vacuna*; *cuidarían del botiquín estando atentos para que nunca faltasen los medicamentos*, y también *de los instrumentos y utensilios que se usen manteniéndolos en perfecto estado*; y deberían *ejercer la cirugía siempre que sea necesario*²². Desde el principio, además de ayudante, Salvany es subdirector. Un subdirector era necesario dada la edad de Francisco Xavier Balmis, al que cuando se inició la expedición solo le faltaban tres días para cumplir los 50 años.

Salvany tenía una labor muy cómoda, porque desde el inicio de la Expedición la gran personalidad de Balmis le arropaba. Su actividad se limitaba a suplir al director en contadas ocasiones²³. Por un lado, el protagonismo, y, por otro lado, los problemas, le llegan cuando la Expedición se divide en la Guayra a causa de las constantes y graves epidemias que asolaban el sur del continente. En este momento, Balmis elige a Salvany para el cargo de director de la subexpedición que se dirige al sur. Esta elección de Balmis está condicionada por las Reales Órdenes que desde el principio articulan y legislan la expedición²⁴. Como el fracaso de una parte llevaría implícito el fracaso de todo el proyecto vacunal, en la Guayra Balmis da una gran cantidad de consejos encaminados a lograr el éxito en la subexpedición. Primero: *que debe mantener la unión entre los expedicionarios*. Segundo: *conseguir la eficacia, presteza y exactitud en sus operaciones*. Tercero: *dar la atención y deferencia debida a los Jefes con quienes tubiese que entenderse*. Cuarto: *conservar constantemente fresco el fluido vacuno*. Quinto: *que quando comience un viaje se vacune primero a los niños de constitución mas robusta dejando a los mas débiles para el*

²² Expediente 1. Extracto General de la Expedición Filantrópica de la Vacuna. AGI, Indiferente General: 1558-A.

²³ Carta firmada por Salvany, Vice-director por indisposición del director, dirigida al Capitán General de la Isla de Puerto Rico, fechada a bordo de la Corbeta María Pita el 6 de marzo de 1804. Archivo General de Indias, Sección: Santo Domingo, Legajo 2322. En adelante AGI, Santo Domingo: 2322.

²⁴ D. José Salvany es uno de los tres ayudantes que llevé sujetos y subordinados a mi como Director, segun consta de Reales Ordenes, en todo lo perteneciente a nuestra comisión, con expresión de ser Vice-director en mi ausencia, en Informe de Balmis, fechado en Sevilla el 6 de diciembre de 1809. AGI, Indiferente General: 1558-A.

*final. Sexto: procurar llegar a las ciudades cuando el fluido esté en sazón para que así pudiesen hacer las operaciones sin demora. Séptimo: tomar todas las decisiones con el acuerdo de las autoridades locales. Octavo: establecer en cada capital una Junta Central de Vacuna bajo la misma forma y reglas que en Caracas. Noveno: observar y dejar constancia escrita de las operaciones y la evolución de las vacunaciones*²⁵.

Después del nombramiento y perfectamente aconsejado, se le dota de un grupo que le acompaña. El grupo está formado por el director de la subexpedición sur que es José Salvany, por un ayudante que es Manuel Julián Grajales, por un practicante que es Rafael Lozano Pérez y por un enfermero que es Basilio Bolaños. A estos cuatro sanitarios les acompañaron cuatro niños, que serían los reservorios humanos donde mantener el fluido vacuno fresco.

El periplo encomendado a Salvany es la totalidad de América Meridional. Desde la desembocadura del río Magdalena y navegando por el río se adentrarán en el virreinato de Nueva Granada hasta su capital, Santa Fe de Bogotá. Y desde esa ciudad comenzará el ascenso por la cordillera andina. Todo este recorrido estuvo condicionado por su salud. Nada más iniciar el ascenso de la cordillera andina y abandonar el buen clima que se disfrutaba en las Canarias y en el Caribe, el subdirector comienza a manifestar su falta de salud. Si su vida en la Península estuvo marcada por su actitud y comportamiento ante la enfermedad, no es extraño que en el territorio americano también se viese condicionada por su falta de salud.

Cuando Salvany sale de la Península tiene la esperanza de que mejore su salud. En un principio, cuando cambia de aires sí mejora; si tenemos en cuenta que el clima por donde discurre la expedición es tropical, es lógico este mejoramiento. A medida que Salvany se introduce en la cordillera andina comienza a agravarse su salud²⁶. En sus cartas comenta que sufre enfermedades como «tercianas», «garrotillo», «mal de pecho», «opresión»²⁷ y «fuerte mal de corazón»; y que se manifestaba en fiebre, afonía, falta de apetito y agotamiento general.

²⁵ Expediente 13. Extracto General de la Expedición Filantrópica de la Vacuna. AGI, Indiferente General: 1558-A.

²⁶ *Salvany en Popayan por primera vez experimenta algunos síntomas pulmonares y vuelve a tener los síntomas que ya había padecido en Santa Fe: enfermedad de ojos y efusión de sangre por la boca*, en J.B. Lastres: *La Salud Pública y la Prevención de la Viruela en el Perú*, Imp. Ministerio de Hacienda y Comercio, Lima, 1957, p. 79.

²⁷ Rico-Avello afirma que Salvany padecía simultáneamente o sucesivamente paludismo, difteria y tuberculosis, pero lo que empeoraba el curso clínico era una tuberculosis pulmonar generalizada y agudizada por su extraordinaria y agotadora labor en climas inadecuados y en altitudes incompatibles con una posibilidad de compensación orgánica, en Carlos Rico-Avello: «La Expedición de Balmis», XV Congreso Internacional de historia de la Medicina, Madrid-Alcalá de 22 al 29 de septiembre de 1956, p. 5.

Las enfermedades y los accidentes se habían cebado con su persona. En un naufragio, durante la navegación por el río Magdalena, perdió el ojo izquierdo *a causa de una fuerte fluxión que le sobrevino*. En su tránsito por la Cordillera de los Andes se dislocó una muñeca, que conservará prácticamente inmovilizada, *no quedándole otro uso de ella que el de vacunar y escribir*²⁸. Por efecto de la altura el subdirector resultó crónicamente afectado del pecho y echaba sangre por la boca.

La estancia en la ciudad de Lima, después de más de la mitad del recorrido vacunífero por América Meridional, coincide con una etapa de éxito profesional e intelectual para Salvany. La Real Universidad de San Marcos, *para dar a nuestro soberano un testimonio de gratitud*, concedió a Salvany el grado de Bachiller. Para conseguir el grado pronunció dos discursos: uno de ciencia médica, titulado *Que el galvanismo era una electricidad negativa, por cuyo medio se explicaban los fenómenos que producía en el cuerpo humano*, y otro de ciencia física, titulado *Que los picos de los Andes haciendo de conductores eléctricos, descargaban la atmósfera de la costa e impedían tronarse en ella*²⁹. Posteriormente, Salvany consigue el grado de licenciado³⁰ en Medicina en la misma universidad el 8 de noviembre de 1806, y después se le confiere el grado de Doctor³¹ el día 30 del mismo mes con dos discursos dedicados a la Vacuna. Tras la obtención del título de doctor en la Universidad de San Marcos de Lima, lo primero que hace es dar las gracias a José Antonio Caballero por su nombramiento como participante de la Expedición Filantrópica de la Vacuna³². Y, finalmente, con fecha 15 de marzo de 1809, desde La Paz envía al Ministro de Gracia y Justicia un ejemplar de la tesis de grado. En la capital del virreinato peruano es donde Salvany recibirá los mayores reconoci-

²⁸ Expediente 23. Extracto General de la Expedición filantrópica de la Vacuna. AGI, Indiferente General: 1558-A.

²⁹ D. José Hipólito Unanue: Obras científicas y literarias, Tip. La Academia, Barcelona, 1914, tomo II, p. 57.

³⁰ «Discurso pronunciado en la Real Universidad de San Marcos el 8 de noviembre de 1806, al conferir el grado de Licenciado en Medicina a don José Salvany, Vice-director de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna», en D. José Hipólito Unanue: Obras científicas y literarias, Tip. La Academia, Barcelona, 1914, tomo II, pp. 58-62.

³¹ «Discurso pronunciado en la Real Universidad de San Marcos el día 30 de noviembre de 1806, al conferir el grado de Doctor en Medicina a don José Salvany, Vice-director de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna», en D. José Hipólito Unanue: Obras científicas y literarias, Tip. La Academia, Barcelona, 1914, tomo II, pp. 62-65.

³² *Me parece que injustamente se me daría el glorioso renombre de Filántropo, y que no sería digno de la confianza que he merecido del Soberano en dignarse nombrarme para un asunto tan importante como es el de procurar la felicidad de estos sus vasallos, libertándolos del más implacable azote de viruela que continuamente les aflige, desfigurando e inutilizando a unos, quitando la vida a otros asolando con frecuencia Provincias enteras con grave perjuicio de la Religión y del Estado*, en Informe de Salvany a José Antonio Caballero, fechado en Lima el 1 de octubre de 1806, f. 1. AGI, Indiferente General: 1558-A.

mientos. El Dr. Unanúe presidió los dos discursos pronunciados por Salvany en la Universidad de San Marcos y aprovechando el momento escribe una comunicación titulada «Actuaciones literarias sobre la Vacuna». En esta comunicación, Unanúe describe la obra de Salvany con estas palabras: *Y tú, amable Salvany, que por obedecer las órdenes de un Rey tan grande, te has expuesto a tantos peligros por mar y tierra, entra a reposar de ellos, ocupando un asiento entre los esclarecidos doctores de esta Universidad, la primera y principal del Nuevo Mundo*³³.

La larga estancia en Lima, cerca de la costa, le permite recuperarse un poco de su maltrecha salud. Pero al retomar la expedición, su estado se agrava. Cuando arriba a la ciudad de Arequipa, como consecuencia de la mala salud, la dificultad de los caminos y de la complejidad del trabajo realizado, Salvany llega mermado de fuerzas. En una carta dice: *Respecto de tener ya casi concluida la Comisión manifestando en ella un extraordinario celo a pesar de su muchísima falta de salud, siendo muy raro el día que deja de echar sangre por la boca debido según el parecer de los facultativos que le han asistido a la continua mudanza de climas que experimentan los que viajan en la dilatada y penosa cordillera de los Andes, en lo que ha sufrido infinitos trabajos e incomodidades no tan solamente por sí, sino también por el particular cuidado con que ha tratado y manejado a las tiernas criaturas que han conducido la benéfica vacuna*³⁴.

En Arequipa, la enfermedad que sufre Salvany en el sistema respiratorio se agrava como consecuencia del clima. *Se confundía con la Apoplegia por la intermitencia de su pulso, y por la respiración estertorosa precedida de movimientos convulsivos; y el síncope en su cesación, nos presentaba un espectáculo de horror: Pero como recordaremos, su constitución muy sensible, e irritable, la obstrucción de un Pulmón, la hemoptisis, que desde el día de su arribo le habíamos notado, y advirtiésemos el incesante trabajo en el cumplimiento de su cargo, el empeño en aliviar a los miserables enfermos de Medicina, y Cirugía que exigían de sus manos el alivio, y el estado de la Atmósfera; nos proponemos el remedio, y corresponden los efectos a nuestro interés a las once horas de la afección; en que desembarazado su sensorio, conoce lo que ha sufrido, y respira con libertad, continuando su restablecimiento hasta verlo fuera de la cama. Mas, como no es posible una radical curación de tan cruel enfermedad por no permitirle las obligaciones que le conducen residir en este lugar hasta su entera sanidad, nos toca prevenirle; que su viaje le será dema-*

³³ José Hipólito UNANÚE: Obras científicas y literarias, Tip. La Academia, Barcelona, 1914, tomo II, pp. 56-57. (Discurso de la toma de posesión del grado de Licenciado).

³⁴ Carta de Salvany a José Antonio Caballero, ministro de Gracia y Justicia, fechada en Arequipa el 16 de diciembre de 1807. AGI, Indiferente General: 1558-A.

*siado penoso, y fatigado, y que acaso sufrirá otro insulto vigoroso por entrar en estaciones de aguas, y nieves muy propias para destruirlo, y en Países donde la falta de Facultativos y de medicinas, solo proporcionarían su ruina*³⁵.

En lugar de restablecerse, al no parar en su periplo y pasar por poblaciones que carecían de facultativos y de remedios para mejorar su cuadro clínico, su salud se agrava todavía más. En otro certificado médico³⁶ se afirma que desde el día 1 de abril de 1809 Salvany sufre en la ciudad de La Paz una grave enfermedad reumática. *Enfermedad de un afecto reumático de bastante consideración, el cual, como lo hemos observado, toma diversas formas, y presenta aspectos mas o menos graves según la sensibilidad o importancia de las partes en donde se fija, pues en el tiempo que le hemos tratado de diversos ataques ya en el vientre, pecho, y cabeza, le ha constituido en peligro con los graves síntomas con que ha venido acompañado, y siendo dicho afecto producido a nuestro parecer, por la variación de climas por donde le han conducido forzosamente sus dilatados viajes e indispensables fatigas que les son anejas, si continua mas tiempo variando temperamentos, sufriendo las molestias de caminos y exponiéndose a los contingentes indispensables de insolaciones, lluvias, y nieves, y al transito continuo de valles, cordilleras y rios, puede muy bien ocasionarle un accidente mortal, según lo que llevamos ya designado: por lo que juzgamos le sería mas conveniente a su existencia, fijar su residencia en un clima medianamente templado, sano y moderadamente seco*³⁷.

Podemos afirmar sin equivocarnos que Salvany tenía tuberculosis. La complicación con otras enfermedades impedirá que Salvany regrese a la Península³⁸. Por ello solicita reiteradamente un nombramiento en un cargo público en América. Esto le permitiría poder vivir en América sin necesidad de volver a la Península. Para la solicitud de un cargo público, Salvany cuenta con el apoyo de las autoridades locales. La Expedición dejó una huella magnífica por todos los territorios por los que pasó. Ejemplo de

³⁵ El certificado médico está firmado por el Bachiller D. Pablo José del Carpio, Médico titular de esta villa y del Real Hospital de San Juan de Dios y el Licenciado D. Roque de Aguirre Urreta, Conservador de la Vacuna por el Sr. Gobernador Intendente de esta Provincia, fechado en Arequipa el 17 de diciembre de 1807. AGI, Indiferente General: 1558-A.

³⁶ El certificado médico está firmado por D. José Cordón y Labra, Teniente del Real Protomedicato de Buenos Aires, y titular de la ciudad de La Paz y D. Francisco de Pazos, profesor de Medicina y Cirugía y Administrador de la Renta de Correos de esta ciudad, fechado en La Paz el 13 de abril de 1809. AGI, Indiferente General: 1558-A.

³⁷ Certificado médico fechado en La Paz el 13 de abril de 1809. AGI, Indiferente General: 1558-A.

³⁸ *Está muy enfermo y que le va a ser imposible su regreso a la Península.* Carta de Salvany a José Antonio Caballero, ministro de Gracia y Justicia, fechada en Arequipa el 16 de diciembre de 1807. AGI, Indiferente General: 1558-A.

ello son las diferentes muestras de gratitud. El Cabildo de Puno da gracias de la llegada de la Expedición a esa ciudad en una carta el 27 de octubre de 1808. El Cabildo de La Paz hace lo mismo en otra carta fechada el 7 de abril de 1809. El Cabildo de Oruro agradece la labor realizada por Salvany en una misiva del 7 de junio del mismo año. Tanto en la carta de Puno como en la de Oruro, se solicitan para el subdirector de la Expedición Filantrópica *los honores de regidor*³⁹ de los respectivos Ayuntamientos. Y, en ciudad de La Paz, agotado y sin fuerzas, Salvany solicita el cargo de Intendente de dicha ciudad, que ha quedado vacante por la muerte de D. Antonio Burguyo.

Como no le autorizan ningún cargo público, y ante el temor a morir de hambre si renuncia a su labor en la Expedición filantrópica, continúa su labor profiláctica, y en una carta fechada en La Paz el 15 de marzo de 1809 informa que se dispone a pasar al Virreinato de Buenos Aires⁴⁰.

Salvany cumple este objetivo. Sale de La Paz con dirección a la ciudad de La Plata, capital de la Audiencia de Charcas perteneciente al virreinato bonaerense. Primero pasa por Oruro y Potosí y llega en el verano a la ciudad de Cochabamba, situada a más de 2.500 m.s.n.m. a los pies del monte Tunari en plena Cordillera Andina. Pero cuando Salvany arriba a esta ciudad, antes del día 17 de julio de 1810⁴¹, se agrava nuevamente su salud y fallece el día 21 de julio de 1810. La fecha y el lugar de la muerte de Salvany han sido para algunos autores una incógnita⁴² y, a partir de la obra de Gonzalo Díaz de Yraola, un error⁴³.

³⁹ Expediente 23. Extracto General de la Expedición filantrópica de la Vacuna. AGI, Indiferente General: 1558-A.

⁴⁰ Expediente 23. Extracto General de la Expedición filantrópica de la Vacuna. AGI, Indiferente General: 1558-A.

⁴¹ «*Se confesó para morir, con mi Teniente de Cura Rector D. D. Miguel de Arze el dies y siete de este mismo, recibió el Viático y Extrema unción*», en Acta de defunción de José Salvany. Libro de Defunciones 1804-1824, f. 100v.-101. Archivo del Sagrario de la Catedral de Cochabamba, Bolivia. Encontrada la fotocopia en el Archivo Privado de D. Miguel Parrilla Hermida. La Coruña.

⁴² «Ignoramos el lugar de la muerte de Salvany», en Gabriel Giraldo Jaramillo: «Una misión histórica de España: La Expedición de la Vacuna. La Implantación científica de la Vacuna en el Nuevo Reino de Granada», Boletín de Historia y Antigüedades, Academia Colombiana de la Historia, Ed. Pax, Bogotá, enero-febrero 1954, n.º 471 y 472, p. 20.

⁴³ Gonzalo DÍAZ DE YRAOLA: La vuelta al mundo de la Expedición de la Vacuna, Escuela de Estudios Hispanoamericanos, Sevilla, 1948, p. 88. Este error se ha mantenido en las posteriores publicaciones. Como ejemplo citaremos tres publicaciones distantes en el tiempo que mantienen el error de Díaz de Yraola. *Salvany murió en La Paz después de 1809, completamente olvidado*, en René GICKLHORN y H. SCHADEWALDT: «La introducción de la vacuna de las viruelas en Sudamérica», traducción de Fausto Jiménez, Separata de la revista *Deutsches Ärzteblatt – Ärztliche Mitteilungen*, Colonia, 1961, p. 5. *Por efecto del cansancio, del «garrotillo», de cólicos, de las tercianas y del mal de las alturas, Salvany muere en Oruro Bolivia el 7 de junio de 1809*, en Luis A. LEÓN: Historia de la Medicina en los anales de las Expediciones científicas a la República del Ecuador, Ed. Universitaria, Quito, 1969, p. 13. *Salvany muere en La Paz*, en Rafael TARRAGÓ: «La financiación de las

Salvany muere *completamente olvidado* sin poder volver a la Península y quedándose para siempre en el territorio americano. Se le enterró en la Iglesia de San Francisco. En la partida de defunción dice: *En el año del sro. De mil ochocientos dies en veinte y uno de julio murio en su casa y en la comunión de nuestra Santa madre la Iglesia. D. José Salbani español, soltero, natural de Cervera principado de Cataluña, de edad de treinta y tres años, cuyo cuerpo fue sepultado al día siguiente en San Francisco con oficio resado. Se confesó para morir, con mi Teniente de Cura Rector D.D. Miguel de Arze el dies y siete de este mismo, recibió el Viático y Extrema unción. De mi mano y para que conste lo firmo. Dr. Melchor de Ribera y Terán*⁴⁴.

SALVANY EN AMÉRICA MERIDIONAL

¿Por qué?

Cuando analizamos los porqués de la expedición de Salvany, nos surgen dos interrogantes. Primero, ¿por qué Salvany va en la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna? Segundo, ¿por qué Salvany es el director de la subexpedición que se dirige a América Meridional? Los documentos no nos dan respuestas concretas a estas preguntas.

Salvany pasa a América con la Expedición de la Vacuna con 25-26 años. Era un profesional perfectamente formado en las técnicas quirúrgicas en uno de los centros de formación más importantes de la Península. En su experiencia como cirujano militar había desempeñado con éxito la labor encomendada por sus superiores. La separación del Ejército es fruto de la delicada salud. Los documentos nos describen a Salvany como una persona enferma, débil y enclenque. Su buen hacer le obliga a vencer las deficiencias físicas que tiene como consecuencia de la enfermedad. Es una persona que se supera a sí misma en la adversidad y no se deja arrastrar por los acontecimientos, aunque en ello le vaya implícita la vida.

Inmediatamente nos surge una pregunta: ¿Qué mueve a Salvany a desplazarse de la Península y comenzar una empresa tan difícil? Podemos hablar de una persona que se dedica a la actividad sanitaria con un fin filantrópico. Búsqueda del bien físico en sus semejantes. Ese interés filantrópico unido al desconocimiento de la realidad americana le incitan a tomar esa decisión.

ciencias y las expediciones científicas en Hispanoamérica bajo los Borbones», en *Technology, the Environment, and Social Change*, SALAM: Secretariat General Library University of New Mexico, Guadalajara (México), 1995, p. 63.

⁴⁴ Acta de defunción de José Salvany. Libro de Defunciones 1804-1824, f. 100v.-101. Archivo del Sagrario de la Catedral de Cochabamba, Bolivia. Encontrada la fotocopia en el Archivo Privado de D. Miguel Parrilla Hermida. La Coruña.

En la subexpedición dirigida por Salvany no se conoce ningún enfrentamiento con las autoridades locales ni con sus subalternos. En la mayoría de las personas causa una impresión estupenda. Su trato es afable, tanto con sus compañeros como con las autoridades locales con las que entra en contacto. Confirmación de ello son los recibimientos que le dispensan y los informes que emite de sus ayudantes.

En un informe desde la ciudad de Lima, cree que las personas que se encarguen de propagar la vacuna, además de ser buenos facultativos y vinculados a la vacunación, deben *poseer este conocimiento topográfico de los Reinos supradichos*⁴⁵. Indirectamente, con esta afirmación, Salvany manifiesta el engaño que a él le fue hecho mandándole a estas tierras sin tener conocimiento de la zona. De todos modos, encontramos a Salvany embarcado en la María Pita el 30 de noviembre de 1803, y a partir de ese momento entra en la historia de la medicina española y universal.

Balmis elige a Salvany para dirigir la subexpedición que se encargará de vacunar por América Meridional porque ya estaba predeterminado con anterioridad. Los criterios de selección son desconocidos. Posiblemente era el cirujano de mayor edad y, en consecuencia, era considerado el más maduro para realizar esta labor. Por otro lado, había demostrado que tenía una excelente formación tanto teórica, mejor expediente académico, como práctica, había participado en las primeras vacunaciones a la Familia Real en Aranjuez. Vemos que Salvany está sobrado de cualidades para realizar esta labor profiláctica.

Además, Salvany era el único que podía hacer sombra a la labor de Balmis. Salvany no discute las propuestas de Balmis y su figura no le presenta oposición. A Salvany se le encomienda el territorio que no quiere Balmis. El director de la Expedición había estado con anterioridad en el territorio novohispano. Salvany no había estado nunca en América, se supone que le da lo mismo un territorio que otro.

¿Dónde?

Desde el principio la Expedición vacunal está concebida como una unidad. Todos los expedicionarios se desplazarían en un grupo compacto que tendría extensiones por diferentes territorios una vez llegados a América. La realidad es que no se conocen las verdaderas dimensiones de América. Se comisiona a Salvany para que dirija la expedición sur sin saber nada del territorio.

Los Andes impresionan y sorprenden al viajero del siglo XXI, cómo no sorprenderían al viajero del siglo XVIII. Los desniveles de las montañas y

⁴⁵ Informe de Salvany a José Antonio Caballero, fechado en Lima el 1 de octubre de 1806, f. 2v-3. AGI, Indiferente General: 1558-A.

los cauces de los ríos desbordaron a personas que no habían visto la vida más que por un agujero, como dice el refrán. Salvany no fue el único que se dejó sorprender por la realidad americana. Otros autores habían visto y descrito lo mismo que sorprendió a los médicos vacunadores. Jorge Juan y Antonio de Ulloa, Pedro Vicente Maldonado, José de Caldas... medio siglo antes habían delineado los perfiles de aquellos impresionantes paisajes.

Mientras que los expedicionarios se encuentran en la Capitanía General de Venezuela, llega la noticia de la epidemia de viruelas en la capital neogranadina. Este es el motivo inmediato que desencadena la división de la Expedición Vacunal. Esta noticia no solo precipita la división, sino que también determina el ritmo. El recorrido por el territorio debe ser rápido. La partida se verificó el día 8 de mayo de 1804.

Balmis encomendó a Salvany que llevara la vacuna por América Meridional y que derivase el fluido en varias remesas con dirección a Guatemala. El recorrido previsto por Balmis era el siguiente. Desde Caracas, Salvany y su grupo se desplazarían paralelos a la costa hasta la desembocadura del río Magdalena. Remontarían el río hasta la ciudad de Santa Fe de Bogotá. Desde la capital neogranadina tomarían dirección a la capital de la Capitanía General quiteña, que pertenecía al virreinato de Nueva Granada. Desde la ciudad de Quito hacia el virreinato peruano se moverían por el valle interandino. Desde Lima la expedición de América Meridional se dividiría nuevamente. Una parte con dirección a la Capitanía General de Chile y otra parte con dirección a la Capitanía General de Charcas.

La teoría en nada se pareció a la práctica. Las primeras noticias que tenemos de la Expedición que se dirige al sur son catastróficas. *La entrada en la desembocadura del río Magdalena fue arriesgada y le supuso el naufragio*⁴⁶. Esta navegación se realizó en barcos de caña (Fig. 1). El bergantín «San Luis», que los transportaba, encalló cerca de la ciudad de Barranquilla en la madrugada del 13 de mayo de 1804 y no se pudo hacer nada para volverlo a flote⁴⁷. La Expedición no sufrió pérdidas humanas, aunque sí tuvo la pérdida de muchos de los implementos para la vacunación⁴⁸.

⁴⁶ Expediente 19. Extracto General de la Expedición Filantrópica de la Vacuna. AGI, Indiferente General: 1558-A.

⁴⁷ Carta de Miguel Antonio Yrigoyen dirigida a Domingo de Grandallana, fechada en Cartagena el 26 de junio de 1804. Archivo General de la Armada D. Álvaro de Bazán, Viso del Marqués. Sección: Expediciones a Indias, Legajo 36.

⁴⁸ *El 14 de mayo cuando estaban a punto de perecer desembarcaron en una playa desierta desde la que superando las infinitas penalidades incesantes peligros que a cada instante amenazaban su existencia se dirigieron por desierto a las de Santa Marta y desde allí a Cartagena para retornar a su anterior derrotero y continuar en su misión.* Informe sobre los servicios distinguidos prestados. Archivo General Militar. Segovia. Sección 1.ª: Expedientes Personales. Legajo G-3848. En adelante AGMS, Expedientes Personales: G-3848.



Figura 1. *La navegación por el río Magdalena se realizó en unos barcos de caña llamados champanes.*

Después de las penalidades, el día 18 de agosto de 1804, la expedición llegó a Cartagena. Desde esta ciudad Salvany derivó la vacuna hacia Panamá por Portobello al cargo de un religioso bethlemita y cuatro niños con el fin de propagar la vacuna. En la ciudad de Cartagena, Salvany estableció una Junta de Vacuna con unas instrucciones sencillas y fáciles de seguir por personas que estaban escasamente formadas.

El cauce del río Magdalena hasta la capital neogranadina era peligroso, pero menos que el camino de la ribera. La navegación era tranquila y se realizó en pequeños barcos muy ligeros que se denominaban «campanes». Pasaron por Mompox y al llegar a la población de Ocaña la expedición se derivó por el valle del Cucutá al cargo del ayudante Grajales y del enfermero Lozano. Después de cuatro meses, este grupo se reunió con Salvany y Bolaños en la ciudad de Santa Fe de Bogotá. El día 24 de julio de 1804, Salvany salió de Santa Fe con 10 niños y el apoyo documental para seguir su labor vacunadora.

La población neogranadina temía la viruela por la cercanía en el tiempo. La última epidemia de estas tierras se había sufrido apenas un año antes. Por eso en algunas zonas salían al encuentro de la expedición particulares que se desplazaban desde sus poblaciones con niños para ser inoculados y propagarla por sus territorios. Esto ocurrió en la ciudad de Nares. Cuando llegó Salvany le estaban esperando seis hombres y dos niños que habían sido enviados por Juan Carrasquilla, vecino de Medellín.

Desde Nares la Expedición de la Vacuna pasó a Honda. Al llegar a Honda, Salvany se encuentra agravado de sus males. Informó al virrey Amar. El virrey santaferino, temeroso de una posible muerte de Salvany al igual que había pasado con el doctor Verges, dispone la salida desde Santa Fe de un facultativo y niños con los socorros necesarios para la curación de Salvany y con las disposiciones para que en caso de muerte de Salvany se hiciese cargo del fluido vacuno.

Salvany superó la enfermedad y, acompañado por Bolaños y dos niños que portaban la vacuna, llegó felizmente a Santa Fe de Bogotá el 17 de diciembre de 1804. Grajales y Lozano ya habían llegado a la capital. Al día siguiente se iniciaron las vacunaciones. El apoyo del virrey fue esencial para la Expedición por América Meridional. Participó en las campañas de vacunación, comunicó por bando la llegada de la Expedición y publicó un «Reglamento para la conservación de la Vacuna en el Virreinato de Santa Fe».

Salvany dejó establecidas Juntas Centrales para perpetuar la vacuna en Cartagena, Mompox, Mariquita, Honda y Guaduas. En Santa Fe no estableció una Junta de Vacuna, sino que su ambición va más allá. Creó una Junta de Sanidad. Esta Junta de Sanidad tendría como fin el cuidado de la salud pública en general, y no circunscribirse a la vacuna. Salvany percibe que además de la viruela existen otras enfermedades mortales: el vómito prieto y la fiebre amarilla. El reglamento de las Juntas de Sanidad no solo se encargaba de propagar y perpetuar el fluido vacuno, sino que se interesaba por la salud pública en general. La Junta de Medicina de Madrid se prodiga en elogios hacia esta institución *por su organización, esmero y desvelos* y define el reglamento como *ejemplar*⁴⁹.

Salvany afirma que ha realizado 56.327 vacunaciones en la ciudad de Santa Fe. El éxito de la labor de los expedicionarios en este territorio y las noticias de una posible epidemia de viruela en el territorio peruano precipitan la salida de la expedición de la ciudad de Santa Fe camino de Quito. La salida de los expedicionarios se verifica el 8 de marzo de 1805. La Ex-

⁴⁹ Informe de la Junta de Medicina, fechado en Madrid el 6 de junio de 1807. Expediente 19. Extracto General de la Expedición Filantrópica de la Vacuna. AGI, Indiferente General: 1558-A.

pedición se divide en dos para dar mayor rapidez y llegar a una mayor parte de territorio. Una, al mando de Grajales al que acompaña el practicante Lozano, atravesando las montañas del Quindío (Figs. 2 y 3), se dirige a la ciudad de Neiva y La Plata hasta Popayán. Y la otra, al mando de Salvany, a quien acompaña el enfermero Bolaños, se dirige también con rumbo a Popayán pasando por las ciudades de Ybagué, Cartago, Llano Grande, Provincia de Choco y Real de Minas de Quilichas. Ambas expediciones se reunieron en la ciudad de Popayán el 27 de mayo de 1805.



Figura 2. Ascenso difícil a las montañas del Quindío.



Figura 3. Carguero del Quindío con silla.

La Expedición Vacunal sufre una nueva parada por la maltrecha salud de Salvany, con el objeto de *reponerse de las fatigas de su viaje y del quebranto que advertía nuevamente en su salud con la misma enfermedad de ojos y efusión de sangre por la boca que había padecido en Santa Fe*⁵⁰ (Fig. 5). Recuperada la salud, Salvany reinicia el viaje. Nuevamente se divide la expedición en dos partes. Una, al mando de Grajales y acompañado por el enfermero Bolaños, con dirección a Barbacoas y recorriendo la costa hacia Guayaquil y desde la costa ascender a la capital quiteña. Otra, al mando de Salvany, que, acompañado por Lozano, recorrería la sierra, Tul-

⁵⁰ Expediente 19. Extracto General de la Expedición Filantrópica de la Vacuna. AGI, Indiferente General: 1558-A.



Figura 4. Vista de la ciudad de Popayán a principios del siglo XIX.



Figura 5. Salvany enfermo y los niños que sirvieron para transmitir la vacuna fueron transportados a lomos de porteadores.

cán, Ybarra, Otabalo y Cayambe con dirección a la ciudad de Quito (Figs. 6A y B).

La subexpedición dirigida por Grajales fue dramática. Pasó de los 4.000 metros al nivel del mar en poco tiempo dos veces. La rapidez prevista no pudo verificarse. Y cuando Grajales llega a Quito, ya hacía cuatro meses que había salido Salvany de la ciudad de Quito. Aunque en un principio piensan reunirse en Quito, la realidad es que la siguiente vez que se reunieron fue en la ciudad de Lima en diciembre de 1806.

Salvany salió de Quito el 13 de septiembre de 1805 con dirección a Cuenca, para pasar desde allí al virreinato peruano. Como no tiene noticias de la expedición dirigida por Grajales, Salvany necesita ayuda para propagar la vacuna por los territorios por los que pasa. En la ciudad de Cuenca, el apoyo llegará de fray Justino de los Desamparados, que pertenecía a la Orden Religiosa de los Bethlemitas. La Expedición de la Vacuna salió de Cuenca con rumbo a Loja el 16 de noviembre de 1805. Y salió de Loja con dirección a Piura el 10 de diciembre de 1805.

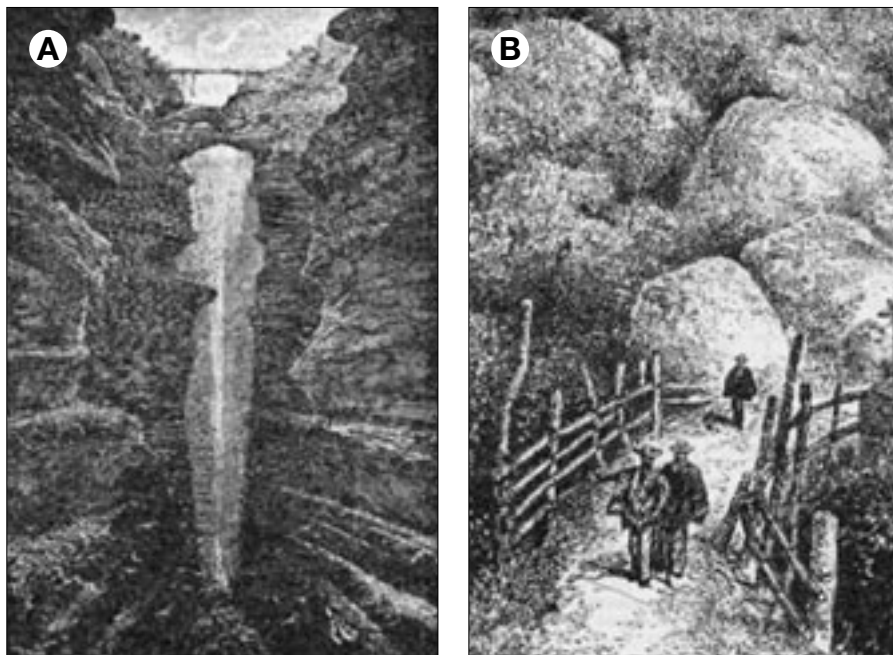


Figura 6. *A: El valle de Icononzo que sirvió de ruta para ir de Santa Fe a Quito. Se observa un puente natural que salva un precipicio de más de 2.000 m. B: Puente con protectores para que el caminante alivie el miedo.*

El viaje hacia la capital del virreinato peruano fue rapidísimo, Salvany entraba en Piura el 23 de diciembre de 1805. Las condiciones del viaje habían mermado la salud de Salvany. Durante su estancia en Piura sufrió una pulmonía⁵¹. Salvany sale de Piura con dirección a Lambayeque y Trujillo. La mala salud y la soledad provocan que nuevamente Salvany necesite la ayuda de otro bethlemita, fray Tomás de las Angustias. Este religioso realiza una gran labor vacunadora por los pueblos de Vicus, Olmos, Mopute, Salas, Jayanca y Pacora.

Desde Lambayeque, Salvany sale con dirección a Cajamarca. Durante este recorrido, a las dificultades del camino se unen las de alimentación. Finalmente llegan a Cajamarca el día 9 de marzo de 1806. En esta ciudad también la Expedición se apoya en la Orden Hospitalaria de Bethlem. Mientras que Salvany vacunaba por el territorio cajamarquino, Grajales todavía se encontraba en la ciudad de Guayaquil.

⁵¹ *Su salud alterada á causa de la repentina variación de temperatura.* Expediente 20. Extracto General de la Expedición Filantrópica de la Vacuna. AGI, Indiferente General: 1558-A.

En la ciudad de Trujillo, Salvany encontró al Arzobispo de Charcas. Este eclesiástico dará a los expedicionarios un excelente trato durante su estancia primero en Lima y luego en la Capitanía General de Charcas.

Desde Trujillo a Lima, Salvany se mueve por los caminos de la costa. Su mala salud y las pésimas vías de comunicación hicieron imposible el acceso a los pueblos del interior del virreinato peruano. La llegada de Salvany a la capital peruana se verificó a finales de mayo de 1806 y Grajales no llegó hasta el mes de diciembre del mismo año.

La vacuna estaba perfectamente establecida en Lima y por ese motivo Salvany apenas vacuna en Lima y dedica todos sus esfuerzos a la constitución de la Junta Central de Vacuna y la elaboración de un reglamento para poder perpetuar la vacuna en todo el virreinato. La opinión de Salvany sobre los facultativos limeños no es positiva, porque estos sanitarios comercializaban con la vacuna y no la ponían al servicio de la población con fines filantrópicos. La excepción es la figura de Hipólito Unanue. Este profesor de la Universidad de San Marcos de Lima valoró en su justa medida la labor médica realizada por Salvany. La Universidad de San Marcos concedió a Salvany el grado de Bachiller. En la misma universidad limeña consigue el grado de licenciado en Medicina el día 8 de noviembre de 1806 y el grado de doctor en la misma disciplina el día 30 del mismo mes y año, como ya quedó indicado.

Una vez llegados Grajales y Lozano a Lima, descansan escasos dos meses y nuevamente, en marzo de 1807, son comisionados por Salvany para llevar la vacuna a la ciudad de Cuzco. Realizada la misión, regresaron nuevamente a Lima en el mes de septiembre. Posteriormente, Grajales y Lozano se encaminan a la Capitanía General de Chile. Mientras tanto, Salvany había comenzado su viaje con dirección a la capital de la Capitanía General de Charcas, La Plata, vía Arequipa, La Paz, Oruro, Potosí y Cochabamba. Pero este proyecto queda truncado en la ciudad de Cochabamba. Cuando en mayo de 1810 llega a esta bellísima población del valle del Tunari, Salvany se encuentra enfermo. Su salud se agrava y no puede terminar su misión de llevar la vacuna a la ciudad de La Plata y desde allí saltar a Buenos Aires y poner fin a la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna. Su muerte el 21 de julio de 1810, a los treinta y tres años de edad, le impidió ver realizado el sueño de propagar la vacuna por todo el territorio de América Meridional.

Vacunar fue fácil; lo difícil fue moverse por el territorio. Por un lado los caminos en las llanuras y, por otro, los puentes en las quebradas sorprenden a quien transita por esas tierras incluso hoy. A pesar de la dificultad de los caminos, Salvany siempre presenta una actitud positiva. Estas son sus palabras: *No nos han detenido ni un solo momento la falta de caminos, precipicios, caudalosos ríos y despoblados que hemos experi-*

*mentado, mucho menos las aguas, nieves, calores, hambres y sed que muchas veces hemos sufrido. Los rigores que nos ofreció el cruel contagio a nuestros primeros pasos sirvieron de estímulo para dar un brillante fin a las nobles y humanitarias tareas*⁵².

Las dificultades del camino también afectaron a los niños que acompañaron a Salvany a lo largo de todo su periplo por América Meridional. A ellas tenemos que añadir la edad de los niños, que en su mayor parte no superaban los 10 años, y la debilidad generada por la vacuna infectada.

¿Cómo?

El personal que participa en la expedición sur era muy corto. Por eso Salvany se apoya en los vacunadores locales. Estos sanitarios acogen y continúan la labor de la expedición. Además del amparo que Salvany y los expedicionarios recibieron durante el desarrollo de la expedición, los sanitarios locales se forman para perpetuar la vacuna en los territorios por donde pasan los vacunadores. Otro elemento significativo que caracteriza la subexpedición sur con respecto a la subexpedición dirigida por Balmis, es la participación activa de la Orden Hospitalaria de los Bethlemitas.

Salvany crea un sistema sanitario para establecer y perpetuar la vacuna en los territorios por los que pasan él y sus compañeros. Salvany replica con precisión el sistema vacunador de creación de Juntas similar al establecido con Balmis. El proyecto de creación de Juntas de vacunación se inserta en la realidad sanitaria colonial.

La actividad de los ayudantes de Salvany continúa después de su muerte. La desaparición del director de la subexpedición sur no detiene la labor sanitaria, que conserva como finalidad luchar contra las viruelas. La Expedición de la Vacuna se desmiembra, pero no pierde el objetivo. Los expedicionarios perseveran en la labor preventiva.

La complejidad mayor de la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna va asociada a la perpetuación del fluido. La llegada de la vacuna ya hemos visto que era difícil, pero perpetuar la vacuna casi era una hazaña imposible. Ejemplo de ello puede ser la siguiente anécdota. A mediados del mes de septiembre de 1805 pasó la expedición por la villa de Latacunga. Se realizaron vacunaciones y dejaron instruidos a los curiosos para que las continuasen. El 3 de octubre del mismo año la Junta de Vacuna creada en Latacunga comunica al cabildo quiteño que ha perdido el fluido vacuno y solicita que se le restituya trayéndolo desde la capital quiteña⁵³.

⁵² Carta de Salvany a José Antonio Caballero, fechada en Lima el 1 de octubre de 1806. AGI, Indiferente General: 1558-A.

⁵³ Cf. Susana María RAMÍREZ MARTÍN: La mayor hazaña médica de la colonia, La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna en la Real Audiencia de Quito, Aby-Yala, Quito, 1999, p. 397.

BALANCE: A MODO DE CONCLUSIÓN

El grupo que se desplaza a América Meridional es menos numeroso que el que acompaña a Balmis. El grupo de Nueva España está formado por seis personas (el director, Balmis; el ayudante, Gutiérrez Robredo; el practicante, Francisco Pastor (sobrino de Balmis), y dos enfermeros, Pedro Ortega, Antonio Pastor (sobrino de Balmis) y la Rectora de la Casa de Expositos de La Coruña) más el grupo de niños. Mientras que al sur solo se desplazan cuatro personas (el subdirector, Salvany; el ayudante, Manuel Julián Grajales; el practicante, Rafael Lozano Pérez y el enfermero, Basilio Bolaños) más cuatro niños vacuníferos. Esta diferencia de efectivos, sin querer, condicionará los resultados.

Durante su viaje, a Salvany *le rondaron sinsabores y angustias*⁵⁴ y tuvo que luchar con muchos obstáculos. Salvany pensaba y estaba confiado en que el pueblo iba a aceptar rápidamente la vacunación y colaboraría con él en la transmisión del entusiasmo por la vacuna. Pero en una nota dirigida al virrey Abascal, fechada el 27 de agosto de 1806, afirma: *Pronto se desvanecieron las alegres pinturas que acompañaban a la Expedición. Entra ella al Perú y luego se ve sepultada en general desprecio el inapreciable beneficio que a costa de mil afanes, trabajos e inquietudes le conducían; solo un corto numero de sabios y principales de esta capital, han sabido darle el debido aprecio*⁵⁵.

La valoración que el propio Salvany hace de su labor y la de sus compañeros es muy positiva. Afirma que su quehacer contra la viruela está motivado por *los justos sentimientos que acompañan a mi humanísimo y patriótico corazón debidos al poco interés o cuidado con que se mira la conservación y sucesiva propagación del maravilloso específico de la Vacuna*⁵⁶. Pero no solo su trabajo es bueno, sino que también valora con gran generosidad la actividad realizada por sus subalternos⁵⁷. En cambio, esta apreciación tan positiva de Salvany contrasta con la opinión de Balmis,

⁵⁴ Juan Bautista LASTRES: La Salud pública y la Prevención de la Viruela en el Perú, Imp. Ministerio de Hacienda y Comercio, Lima, 1957, p. 11.

⁵⁵ Carta de Salvany al Virrey Abascal, fechada en Lima el 27 de agosto de 1806. Archivo General de la Nación. Documento «Bacuna». Citado por Juan B. Lastres: Historia de la Medicina peruana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Imp. Santa María, Lima, tomo III, p. 25.

⁵⁶ Informe de Salvany a José Antonio Caballero, fechado en Lima el 1 de octubre de 1806, f. 1. Archivo General de Indias, Sección: Indiferente General, Legajo 1558-A.

⁵⁷ «Suplico se digne elevar esta mi petición a la noticia del soberano y proponerle que se sirva premiar a los tres mis subalternos D. Manuel Grajales, D. Rafael Pérez, Ayudantes Facultativos y al Enfermero D. Basilio Bolaños, a los primeros honores de Cirujanos de Cámara, y a este con los de Conserje del Real Palacio, o bien con otra distinción», en Informe de Salvany a José Antonio Caballero, fechado en Lima el 1 de octubre de 1806, f. 1v. Archivo General de Indias, Sección: Indiferente General, Legajo 1558-A.

que, tras su regreso a la Península después de su vuelta al mundo y a solicitud de la Secretaría de Estado, emite un informe en el que peyorativamente afirma: *Después de cinco años cumplidos se halla [Salvany] aún tan atrasado en La Paz y sin haber dado la menor cuenta de las obligaciones que se le prescribieron y de los reglamentos o instrucciones desde el momento de su separación*⁵⁸.

Salvany es un gran desconocido si lo comparamos con Balmis. El Dr. Rico-Avello establece las diferencias entre ambos con las siguientes palabras: *Balmis, más conocido y enaltecido; Salvany, su colaborador, casi olvidado. Uno y otro, altruistas, desinteresados y abnegados*⁵⁹. Y por eso su biografía y personalidad siempre van asociadas a Balmis. Pero podemos afirmar que exclusivamente fue su iniciativa, tesón y laboriosidad lo que contribuyó a la difusión de la vacuna en América meridional.

Por los diferentes informes que tenemos, todo el mundo quería quitarse de encima a Balmis por su temperamento, mientras que Salvany se hacía querer más, y también hay que tener en cuenta que Salvany se vinculó más a la población india, a la que consideraba *bastante protectora y acogedora*⁶⁰. El minucioso recorrido que realiza Salvany es obligadamente lento, ya que se incorpora en la realidad de esos pueblos. A medida que se adentra en la propagación de la vacuna, se implica más en el conocimiento de esos territorios, sus gentes, sus costumbres, su modo de vida...

En general, podemos definir la labor realizada por Salvany en América con las siguientes palabras: *Recorrió buena parte del territorio suramericano, enfermo, con escasísimos medios económicos, luchando contra las inclemencias de la naturaleza hasta dejar su vida*⁶¹. La hazaña de Salvany llevó el sello de su personalidad, irreplicable igual como su firma (Fig. 7).



Figura 7. Firma de José Salvany propagador de la vacuna por América meridional.

⁵⁸ Informe de Balmis, fechado en Sevilla el 6 de diciembre de 1809, f. 2. Archivo General de Indias, Sección: Indiferente General, Legajo 1558-A. La misma idea también está citada en el Expediente 23. Extracto General de la Expedición filantrópica de la Vacuna. Archivo General de Indias, Sección: Indiferente General, Legajo 1558-A.

⁵⁹ Carlos RICO AVELLO: «La Expedición de Balmis», XV Congreso Internacional de historia de la Medicina, Madrid-Alcalá del 22 al 29 de septiembre de 1956, p. 6.

⁶⁰ Carta de Salvany a José Antonio Caballero, ministro de Gracia y Justicia, fechada en Arequipa el 16 de diciembre de 1807. Archivo General de Indias, Sección: Indiferente General, Legajo 1558-A.

⁶¹ Gabriel GIRALDO JARAMILLO: «Una Misión histórica de España: La Expedición de la Vacuna. La implantación científica de la Vacuna en el Nuevo Reino de Granada», Boletín

La Expedición de la Vacuna propagó el fluido desde los 40° latitud norte a los 48° latitud sur. Cronológicamente abarca desde la separación, el día 8 de mayo de 1804, hasta el día de la muerte de Salvany, el 21 de julio de 1810.

de Historia y Antigüedades, Academia Colombiana de la Historia, Ed. Pax, Bogotá, enero-febrero de 1954, vol. XLI, n.ºs 471 y 472, pp. 20-21.

SECCIÓN II

La vacunación en España

DOS MOMENTOS EN LA HISTORIA DE LA VIRUELA

RAFAEL NÁJERA

Instituto de Salud Carlos III. Madrid

*What varied wonders tempt us as they pass!
The Cow-pox, Tractors, Galvanism, Gas
In turns appear to make the vulgar stare,
In the swoll'n bubble bursts – and all is air...*

Cuántas maravillas nos tientan al pasar
La Vacuna, los Tractores, el Galvanismo, el Gas
Por momentos aparecen para al vulgo deslumbrar
No son más que burbujas de aire...al explotar!

GILLRAY'S: «Cowpock Caricature» (1802)

INTRODUCCIÓN

Conmemoramos la gran gesta de la Expedición Filantrópica de la Vacuna, una de las más importantes en la historia de la Salud Pública y el mayor esfuerzo institucional en el terreno de la prevención de la enfermedad. Es indudable, que en este sentido, España se adelanta en más de un siglo, al resto del mundo, en el desarrollo de grandes campañas sanitarias. Brillante destello que se apaga, una vez más, como tantas veces a lo largo de nuestra atribulada historia.

José Manuel Quintana (1806), nuestro poeta «coronado» por Isabel II en su «*A la Expedición Española para propagar la vacuna en América bajo la dirección de Don Francisco Balmis*», se refiere a ella en los siguientes términos. De su largo poema, entresacamos algunas de sus referencias más significativas:

¡Virgen del mundo, América inocente!

.....
 Tened, ¡ay!, compasión de mi agonía
 los que os llamáis de América señores;
 ved que no basta a su furor insano
 una generación: ciento se traga;
 y yo expirante, yerma, a tanta plaga
 demando auxilio, y le demando en vano»
 Con tales quejas el Olimpo hería,
 cuando en los campos de Albión natura
 de la viruela hidrópica al estrago
 el venturoso antídoto oponía.

.....
 Jenner lo revelaba a los mortales

.....
 y desde entonces la doncella hermosa
 no tembló que estragase este veneno
 su tez de nieve y su color de rosa.
 A tan inmenso don agradecida,
 la Europa toda en ecos de alabanza
 con el nombre de Jenner se recrea;

.....
 El don de la invención es de fortuna.
 Gócele allá un inglés; España ostente
 su corazón espléndido y sublime,
 y dé a su majestad mayor decoro,
 llevando este tesoro
 donde con más violencia el mal oprime.
 Yo volaré, que un numen me lo manda,
 Yo volaré: del férvido Océano
 Arrostraré la furia embravecida,
 Y en medio de la América infestada
 Sabré plantar el árbol de la vida»
 A Balmis respetad. ¡Oh heroico pecho,
 que en tan bello afanar tu aliento empleas!

.....
 Llegas, en fin. La América saluda
 a su gran bienhechor, y al punto siente
 purificar sus venas
 el destinado bálsamo; tú entonces
 de ardor más generoso el pecho llenas,
 y, obedeciendo al numen que te guía,
 mandas volver la resonante prora
 a los reinos del Ganges y a la Aurora.

.....
 Un pueblo, por ti inmerso, en dulces himnos,
 con fervoroso celo
 levantará tu nombre al alto cielo;
 y aunque en los sordos senos
 tú ya durmiendo de la tumba fría
 no los oirás, escúchalos al menos
 en los acentos de la musa mía

Diciembre de 1806

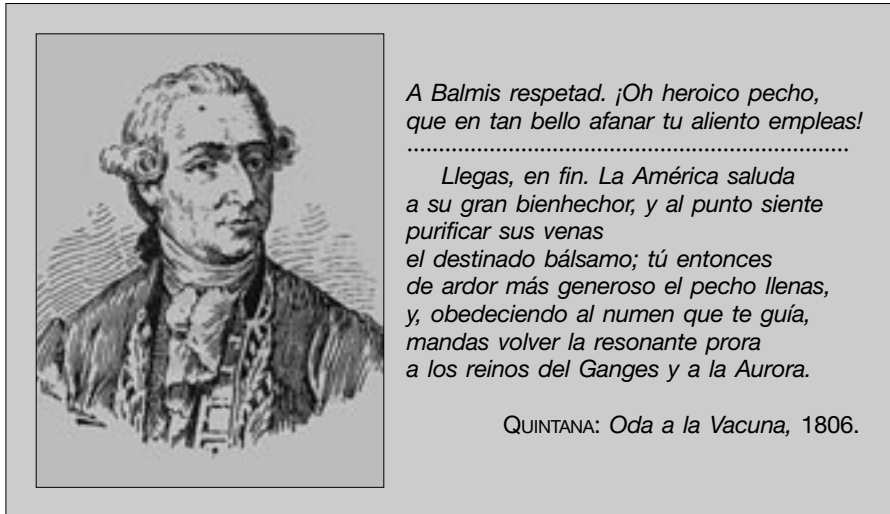


Figura 1. Retrato de Balmis y «Oda a la Vacuna» (Quintana, 1806).

En cierta manera, la Expedición de Balmis recoge algo de la tradición de las grandes expediciones científicas españolas, algunas anteriores pero otras contemporáneas; así, la expedición hispano-francesa a Perú, dirigida por Godin en la que La Condamine y Jussieu realizaron importantes trabajos botánicos, la botánica de Pehr Loeffling, el discípulo de Linneo a Venezuela en la expedición de límites al Orinoco para delimitar las fronteras hispano-portuguesas, dirigida por Iturriaga (1754-1761), la de José Celestino Mutis a Nueva Granada (1783 a 1808), la expedición a los «Reynos de Perú y Chile» de Hipólito Ruiz, José Antonio Pavón y el francés José Dombey (1777 a 1788), la cartográfica y zoológica de Félix de Azara (1781 a 1801), la expedición de Juan de Cuéllar a Filipinas (1786-1801), la Real Expedición Botánica de Nueva España de Sessé y Mociño (1787-1803), la expedición de Malaspina y Bustamante (1789-1804) y la Real Comisión de Guantánamo del Conde de Mopox (1796-1802) y enlaza con las siguientes, la última la de Marcos Jiménez de la Espada (1831-1898), y la nonata «Expedición Iglesias al Amazonas», frustrada por la Guerra Civil Española (Carlos III y La Ilustración, 1988; López Gómez, P., 2002).

Sin embargo, tenemos que considerar que al principio, como vemos reflejado en los versos satíricos de Gillray (1802), la vacuna fue muy controvertida en su época, no gozando siempre de aceptación unánime. Más bien, despertaba las sospechas de la gente, apreciándosela como peligrosa ya que amenazaba la separación entre los animales y el hombre. Conviene recordar que, salvo contactos sexuales con animales, no confesables, y los escasísimos y fallidos intentos de transplante de órganos, no se había puesto

en práctica ninguna medida que de forma más o menos extendida, introdujera materia animal en la especie humana. En esta línea de pensamiento, el propio Immanuel Kant se opuso a la vacunación, ya que la introducción de materia animal llevaría consigo introducir en el hombre un «factor de animalidad». El Papa, a su vez, prohibió su aplicación en los Estados Pontificios, porque no se aceptaba que hubiera algún tipo de comunidad entre el hombre, «el rey de la creación», y los otros tipos de animales.

La burla y el sarcasmo fueron, tal vez, las armas más eficaces de los grupos anti-vacunación. Así, la famosa caricatura de James Gillray «*The Cow-Pock – or – The Wonderful Effects of the New Inoculation*» (The Publications of the Anti-Vaccine Society, 1802) (Lámina 1).

Conviene también recordar, como recoge Porter (2001), que Edward Jenner, posteriormente immortalizado como el humanitario pionero de la vacunación antivariólica, promovía en su época el mercadeo de un tártaro emético de su propiedad, haciendo que su mentor, el famoso John Hunter, lo ridiculizara llamándolo el tártaro de todos los «tártaros», jugando con dos acepciones de la palabra. Una, el tartrato de antimonio y de potasio, de poderosa acción emética o purgante y otra, infierno, el lugar que habitan los espíritus de los muertos.

La época, finales del XVIII, principios del XIX es apasionante, precisamente por esa confrontación entre el escepticismo afianzado en siglos de empirismo, generalmente inútil, y el naciente conocimiento científico. Es época en que se realizaron numerosos descubrimientos, pero que, como en el pasado, se ofrecían en venta, hasta en la calle. La ciencia no tenía la aceptación que tiene hoy y las fronteras con la más pura especulación eran borrosas. Los pretendidos descubrimientos no se sabía si constituían avances en el conocimiento o pura charlatanería.

Por ejemplo, en 1710 cuando la epidemia de viruela en Londres, según comenta Carrell (2003), el Dr. Samuel Garth y el Dr. Richard Mead, ambos Médicos de la Casa Real y miembros de la Royal Society, así como sus colegas «*se agotaban en días y noches de pesadilla, rodeados de enfermos pestilentes, cuidando diez y hasta veinte mil enfermos*» (Podemos recordar a este respecto lo que dice Casal [1762] en su «*Historia Natural y Médica del Principado de Asturias*», escrita algunos años después: «*Se ha de notar, que en todo el Principado de Asturias, somos sólo cinco médicos; uno en Villaviciosa, otro en Gijón, otro en Avilés, y dos en esta ciudad de Oviedo: siendo constante, que por lo dilatado, y poblado de el país, se necesitaban más de doce, para que fuesen medio asistidos los que de ordinario están enfermos, aún en los años y tiempos saludables*»).

Como comentábamos, «*los londinenses temblaban en la Iglesia, lamentándose entre sermones que proclamaban el justo castigo de Dios, a un mundo impío. Se arrepentían de sus múltiples pecados y corrían a com-*

prar amuletos y signos astrológicos frente a este azote. Charlatanes y truhanes, pululaban por las calles aprovechándose del pánico, empapelando con anuncios de curas maravillosas cada esquina y cada casa»:

**PRESERVATIVO INFALIBLE FRENTE A LA INFECCIÓN
LICOR INFALIBLE FRENTE AL PUS
EL ÚNICO ANTÍDOTO VERDADERO CONTRA LA VIRUELA
Y TODAS LAS OTRAS INFECCIONES**

Es la época de las «casas de viruela», como la que existió en Swallow Street, en Londres, que servían como de refugio y cuarentena, fundamentalmente para los sirvientes de las grandes casas de St. James y Piccadilly, como recoge Carrell, ya citado. Por prejuicios clasistas y por pura epidemiología, se consideraba a los sirvientes como agentes de infección. Hay que considerar que en tiempos de epidemia, eran las personas que salían a la calle para hacer compras y servicios, contactando con la multitud en calles y mercados.

En esos años de miedos e incertidumbre, llegan a Londres las observaciones del Dr. Emanuel Timonius y de Jacobus Pylarinus que fueron comunicadas por John Woodward a la Royal Society, cuando Sir Isaac Newton era Presidente de la misma:

«An Account of History, of the Procuring of the SMALL POX by incision, or Inoculation; as it has for some time been practiced at Constantinople. Being an extract of a letter from Emanuel Timonius, Oxon. & Patav. M.D., F.R.S.. dated at Constantinople, December; 1713.

Communicated to the Royal Society by John Woodward, M.D., Professor of Medicine at Gresham College, and F.R.S.».

Aún cuando contiene una descripción detallada del procedimiento, añadiendo que se había practicado ya en Constantinopla, por al menos 40 años, tuvo poco impacto en la Inglaterra de la época.

Posteriormente, Giacomo Pilarini (1659-1719), cónsul veneciano en Esmirna, publica en Venecia en 1715 su «*Nova et tuta variolis excitandi per transplantationem...*» donde afirma que había variolizado a tres niños en Constantinopla en 1701, según citan Bel y Suñé (2002), tomado de Figuerola y Salgado (1996).

Más tarde, pero todavía en un ambiente de miedos y supersticiones y en contra de todo ello, Hunter, el maestro de Jenner, que fue mucho más que un cirujano práctico, se convirtió en el pionero de lo que posteriormente se denominó la ciencia experimental de la fisiología. Así, cuando en

una ocasión, Edward Jenner le escribió preguntándole por la conducta de los erizos, Hunter le respondió: ¿por qué especular?, ¿por qué no experimentar? Como comenta Paget (1897), tomado de Porter, ya citado, la aproximación científica, comenzaba a contar.

Finalmente, la experimentación se impone y siguiendo esta pauta, a través de experimentos realizados entre 1794 y 1796, Jenner pudo demostrar que las personas que habían sido inoculadas con un ortopoxvirus relacionado, «*cowpox* o virus de la viruela de las vacas», desarrollaban resistencia a la infección por el virus de la viruela, como publicó en 1798: «*An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae, a disease discovered in some of the western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox*». A partir de este momento se inicia el largo y fructífero camino de las vacunaciones, que culminaron en 1978, ciento ochenta años después, con la erradicación de la viruela, «*el monstruo moteado*», y se avanza con paso firme en la erradicación de otras enfermedades, como la poliomielitis y el sarampión.

Tras esta breve introducción voy a tratar de referirme a dos momentos en la historia de la viruela:

1. ¿Qué se hacía en España, en esos mismos años cercanos a 1798, año de la publicación de los experimentos de Jenner, considerados como el descubrimiento de la vacuna? *La Variolización y el Comienzo de la Vacunación*.
2. ¿Qué antecedentes tenemos de la exportación de la vacuna a América, anteriores a Balmis? ¿Cuáles eran las dificultades de transporte que hicieron concebir «la más grande hazaña que vieron los siglos»? *El ¿por qué? de una expedición tan compleja como la Expedición de Balmis*.

LA VARIOLIZACIÓN

La variolización, conocida y practicada probablemente desde antiguo en China, y por los proveedores de jóvenes para los harenes, entre otros, era en general, una medida alejada de la práctica quirúrgica y condenada por la medicina. Aparentemente hay algunos testimonios de su práctica ancestral en zonas montañosas, tanto en España (Jadraque, Mondoñedo), como en otros países, residuo de antiguas prácticas, en nuestro caso, asociadas probablemente a tradiciones islámicas. No obstante, se acepta generalmente a Lady Mary Wortley Montagu, Mary Pierrepont, como la introductora de esta práctica en Inglaterra. Lady Mary tuvo una breve estancia en Constantinopla cuando su esposo Edward Wortley, Lord Montagu (nombrado por Walpole y cesado poco después por Sunderland) fue Embajador Ex-

traordinario ante el Imperio Otomano, la Sublime Puerta, introdujo en Inglaterra la práctica de la variolización, extendiéndose posteriormente por Europa. Ya desde su privilegiada situación en Adrianópolis (Edirne) (Lámina 2) escribió a su amiga Sarah Chiswell el 1 de abril de 1718: «*En cuanto a enfermedades, te diré una cosa que te hará desear estar aquí. La viruela, tan fatal y común entre nosotros es aquí completamente inofensiva por la invención del injerto, que es como lo denominan...*».

Conviene tener presente que la propia Lady Mary había perdido a su querido hermano, y fue ella misma víctima de la viruela. Para indagar en la posible fuente del contagio, así como en los conocimientos que en la época se tenían sobre la persistencia del virus, podemos reproducir una carta dirigida por Lady Montagu a su marido el 6 de diciembre de 1714 (Montagu, M. W., 2003). En su deliciosa versión novelada, Jennifer Lee Carrell pone en mano de Lady Mary, inspirándose en las auténticas cartas que se conservan (*Early letters and classified paper*. The Royal Society), Montagu (1965-1967), la siguiente:

To Mr. Edward Wortley Montagu, to be left at Mr. Thonson's, Bookseller, at the Shakespeare's Head over against Catherine Street, in the Strand, London.

Pray let me know what house you have taken, for I am very much afraid it should be the one where Mr. George Montagu (su sobrino) lived and in which Mrs. Montagu and her child both died of the small pox, and nobody has lived in it since.

I know 'tis two or three years ago, but 'tis generally said that the infection may lodge in blankets, etc., longer than that. At least, I should be very much afraid of coming into a house from whence anybody died of that distemper, especially if I bring up your son which I believe I must, though I am in a great deal of concern about him.

En otra carta posterior y ya desesperada, Lady Mary, le dice a su marido:

I hope you'll take care to have the house all over very web aired, which I am sure is particularly dump in that situation. There should be fires made in all the rooms, and if it be the house Mrs. Montagu died in (which I hope is not) that all the bedding (at least) be changed. Lady Mary Montagu got the smallpox last year by lying in blankets taken from a bed that had been laid in by one ill of that distemper some months before».

Como se puede apreciar, se conocía ya y se asumía en el lenguaje coloquial, la infecciosidad de la viruela y su persistencia en los tejidos. Siguiendo a Carrell (ya citado) podemos consignar que a finales de 1714, mediados de diciembre, contrajo la viruela Lady Mary presentando una forma confluyente. Recordemos que se distinguían cuatro formas principales: la más benigna se denominaba «*distinta*» o «*discreta*», en la cual las

pústulas se mantenían separadas o «distintas», con zonas de piel normal entre ellas. En la «confluente» o «coherente», el exantema era tan denso por todo el cuerpo, especialmente en cara, manos y antebrazos que formaba una única llaga purulenta, denominándose en el lenguaje coloquial que estaban «muy llenos». Los otros dos tipos, «plana» y «hemorrágica» (temprana y tardía), eran muchas veces consideradas, junto con la «confluente», como la «viruela maligna». La viruela «plana» tenía una supervivencia del 3,5% y la «hemorrágica tardía», del 3,2%. La «hemorrágica temprana» no tenía supervivencia ninguna. Los que sobrevivían quedaban gravemente marcados por las cicatrices, como Lady Mary, quien recoge su angustia y desesperación en su poema Flavia:

*«How am I chang'd! alas, how am I grown
A frightful spectre to myself unknown!»*

pasando, en distintos versos a considerar los perjuicios ocasionados por la pérdida de la belleza

*«Now beauty's fled, and presents are no more!»
... Lovers are no more!»
... and dress is now no more!»
... and empire now no more!»
... and spirit is no more!»
... my beauty is no more!»*

Va a ser, posteriormente, en Constantinopla, en la mañana del 18 de marzo de 1718, dos meses después de dar a luz a su hija Mary, cuando hizo que bajo la atenta observación de Mr. Charles Maitland, el cirujano de la Embajada y del Dr. Emmanuel Timony, una vieja mujer griega, con experiencia, inoculara la viruela a su hijo Edward y el día 23 escribía a su esposo:

*To His Excellency Wortley Montagu, Ambassador at the Porte
Sunday, March 23, 1718*

The Boy was engrafted last Tuesday and is at this time singing and playing, and very impatient for his supper. I pray God my next may give as good an account of him.

*I cannot engraft the Girl; her Nurse has not had the smallpox.
LM*

A su regreso a Londres, hizo que Mr. Maitland, ya retirado, realizara la primera inoculación en Londres, en su hija, Mary, como hemos visto, nacida en Constantinopla. La operación se practicó en presencia de cuatro observadores, importantes médicos, enviados por el Gobierno a través del *Royal College of Physicians*. A raíz de ella, publicó, de forma anónima, un

artículo en septiembre de 1722 en el *Flying Post*, «*A Plain Account of the Inoculating of the Small Pox by a Turkey Merchant*», donde explica la forma de llevar a cabo la inoculación y los beneficios que de su práctica se derivan.

Este episodio dio lugar a la posterior inoculación de seis prisioneros de Newgate, entre ellos una mujer, a los que se les prometió la libertad si cooperaban, consiguiéndola ya que cinco de los seis padecieron una viruela ligera y el otro no presentó ninguna reacción. La mujer fue obligada luego a dormir y cuidar a un niño con la enfermedad, sin que tuviera ningún problema, demostrándose la eficacia del procedimiento y dando lugar a la posterior variolización de varios hijos de la aristocracia, entre ellos, dos hijos de la Princesa Carolina. Sin embargo, según recogen Aronson y Newman (2002), algunos miembros de la Iglesia Anglicana anatematizaron el procedimiento basados en que sólo Dios puede dar la enfermedad y que puesto que la inoculación desplazaba a una enfermedad más grave, era una práctica pecaminosa. La enfermedad según afirmaba en 1725 el Reverendo Edmund Massey, «*se debía a un designio de Dios, como castigo a nuestros pecados y el miedo a ella era un freno para el hombre. Si el hombre estuviera más sano sería más fácil que no fuera recto. Dejar al ateo y al que se burla de Dios, que se inocule*».

A pesar de todo y a medida que se difundía en las clases altas, la reacción fue apagándose, pero no penetró en las clases populares, por lo que no tuvo gran influencia en la transmisión de la enfermedad, aunque sirviera para la protección individual.

Variolización en América

En mi reciente trabajo, «*Viruela, el azote más terrible*», abogo por la idea, ciertamente sugestiva, de que la viruela *major* pudiera haber sido introducida en América, en Méjico en el siglo XVI, a partir del África Central, citándose una referencia repetidamente consignada, como es la del esclavo Francisco de Baguía (Eguía en otras referencias), uno de los cargadores negros de Pánfilo de Narváez (Bernal Díaz del Castillo, 1575). Parece ser que el primer caso se dio en Cempoallán, en la familia de la casa donde se alojó, extendiéndose rápidamente. Como recogemos en el trabajo citado, los siglos XVI y XVII son, aparentemente, el punto de partida de la viruela grave, muchas veces hemorrágica, la «*viruela negra*» de Sydenham, que ya en el siglo XVIII se va a transformar en la gran pandemia cuya tradición de azote llega hasta nosotros y que dio paso a la introducción y difusión en Europa y América de los métodos de variolización, posiblemente conocidos en ciertas partes del mundo desde tiempos antiguos y, posteriormente, al desarrollo de la vacunación.

A este respecto nos parece interesante comentar las referencias a la viruela, que encontramos en la obra *«La trata de esclavos»* de Hugh Thomas (1998). Describe la introducción de la viruela en América (La Española y Puerto Rico) en 1518, y cómo después Francisco de Eguía la introdujera en Méjico en 1519. Refiere algo de una gran trascendencia, esto es la frecuencia de su transporte en los barcos de la trata de esclavos, siendo una importante causa de morbilidad, aunque no producía gran mortalidad. Todo ello llevó a la instauración de estaciones de cuarentena, como el de la isla de Sullivan.

En algunas ocasiones, los barcos negreros se convertían en escenas sólo comparables al infierno de Dante. Así, *«... el capitán Matson describió un negrero, el Josefina, capturado tras varias horas de persecución en el que descubrió que muchos de los esclavos tenían viruela; los enfermos habían sido arrojados a un lado de la bodega y al mirarlos desde arriba parecían formar una sola masa viva, en la que apenas se distinguían los brazos de las piernas, o una persona de otra, o lo que eran; había hombres, mujeres y niños; era el montón más horrible y asqueroso que pueda imaginarse... si se descubría un caso de viruelas, los capitanes negreros seguían mostrándose implacables, y Canot explicó que cuando se encontraban a un esclavo con esta enfermedad se le asesinaba de noche, si se creía que con ello se podía salvar del contagio todo el barco»*.

En su otra obra *«La Conquista de México»* (1994), Hugh Thomas recoge también una serie de referencias a la viruela: *«Al llegar a Tlaxcala, Martín López encontró que el aliado y amigo de Cortés, Maxixcatzin, había contraído la viruela y se hallaba al borde de la muerte. Maxixcatzin era un hombre muy anciano, es cierto. Pero la enfermedad que padecía era desconocida hasta entonces allí... aunque la enfermedad no se convirtió en epidemia hasta su partida... fue considerable la devastación en el territorio de los mayas... por la descripción de la enfermedad que hace un cronista, diríase que no se trataba de la viruela, mas sus consecuencias fueron semejantes: primero, tos, hemorragia nasal y problemas de vejiga. Era horrible, hubo muchos muertos... Poco a poco las sombras y la obscuridad de la noche envolvieron a todos. Los muertos apestaban, la mitad del pueblo huyó a los campos donde los perros y los buitres devoraron sus cuerpos»*.

Como podemos apreciar, las referencias a Francisco de Eguía se repiten, pero a su vez se insinúa la duda sobre la etiología del proceso. En este sentido es importante constatar que en el *«Tratado breve de Medicina, y de todas las Enfermedades que à cada paffo fe ofrecen. Hecho por el Padre fray Aguftin Farfan, Doctor en Medicina, y religioso de la orden de S. Au-guftin en la nueva Epaña, editado en México, en cafa de Pedro Ocharte, De 1592 Años»* (Fig. 2), al hablar *«De las Viruelas y Saranpión. Capitulo, Octavo del Libro Primero»*, dice *«No es menos neceffario, faber curar las*

Viruelas, que las enfermedades graues, pues veemos cada dia, que fe mueren, los que las tienen. Determine hazer capitulo proprio de esta enfermedad, por que los que no tienen medicos, las fegan curar. Y los mas; aunque los tengan, no los llaman, por que tienen por leue esta enfermedad...».



Figura 2. Portada y lomo del libro: «Tratado breve de Medicina, y de todas las Enfermedades que à cada passo se ofrecen».

Claramente, en el México de finales del siglo xvi, no más de 80 años después de las mortíferas epidemias relacionadas con la conquista, se considera a la viruela como una enfermedad leve, en un Tratado de Medicina General. No es comprensible y nos hace dudar de que las espantosas epidemias mencionadas fueran realmente viruela, a pesar de las múltiples referencias a la misma. Los síntomas referidos por el cronista citado por Hugh Thomas, ciertamente no pertenecen a viruela.

En este sentido, es interesante constatar las dificultades para el diagnóstico de viruela en áreas no endémicas, en las épocas de la pre-erradicación como recoge recientemente Pennington (2003) en su interesante revisión «*Smallpox and bioterrorism*», donde hace referencia a un famoso incidente, el brote de Todmorden, donde en 1953 ocurrió un brote de viruela en una población de 19.000 habitantes, situada entre Manchester al oeste y Leeds-Bradford al este, que no había tenido muertes por esta enfermedad desde 1893 y cuyo último caso se remontaba a la década de 1920. No se pudo establecer el origen de la epidemia, siendo interesante la cita de Ricketts y Byles, «*The Diagnosis of Smallpox*» en 1906, que recoge Pennington, en la que observa, aún tratándose de principios del siglo xx: «en todas las epidemias de vez en cuando, aparecen casos en que el exan-

tema está tan modificado y el carácter de la lesión es tan anómalo, que no existe una base adecuada para el diagnóstico». El primer caso del brote de Todmorden se recuperó sin ser diagnosticado, infectando a su esposa y a tres compañeros de trabajo, de los cuales murieron dos, sin diagnóstico. Los otros dos fueron diagnosticados tardíamente, por una serología fuertemente positiva, sugestiva de viruela reciente. Mientras tanto los diagnósticos realizados fueron: «toxemia por enteritis aguda», «gripe», «bronconeumonía», «escarlatina grave», «herpes generalizado» y «leucemia aguda». Claramente, ninguno de viruela, y no se hubiese diagnosticado de viruela si no hubiese sido por los datos del laboratorio y la intervención de un virólogo que acudió a un experto en viruela.

Volviendo a nuestra referencia mejicana, y a favor de la duda planteada, es interesante constatar, como recoge Francisco Guerra (1999), en su *«Epidemiología Americana y Filipina, 1492-1898», «que la confirmación de los efectos de la viruela sobre los mexicanos, durante las luchas de la conquista de México, procede de uno de sus primeros criollos, familiar de Cortés, Juan Suárez de Peralta (1537-c. 1595) autor de las Noticias Históricas de la Nueva España, obra publicada muy tardíamente (1878)»*, lo que, dado el tiempo transcurrido, pudiera distorsionar la apreciación de la enfermedad en sí. La introducción de la viruela en Méjico, como recoge Guerra, tuvo lugar el 29 de mayo de 1520, ya que fue en esa fecha cuando Cortés asaltó el cuartel general de Pánfilo de Narváez en Cempoala, y no en 1519. De ahí se extendió, manteniéndose entre 1520 y 1522. Hernán Cortés la menciona en su *«Tercera carta de relación al Rey Carlos V»* (1522), pero la única crónica publicada en fechas cercanas a la conquista fue la de Francisco López de Gómara, el capellán de Hernán Cortés, quien en su *«Conquista de México»* dedica un capítulo a la mortandad por viruelas, pero no se publica hasta 1552. La crónica del franciscano Bernardino de Sahagún, probablemente, como analiza Guerra, el cronista más exacto, se modificó en 1585 en el *«Códice Florentino»* y la publicación de otras crónicas es también tardía, Motolinía, Bernal Díaz del Castillo, Juan Bautista Pomar, Diego Muñoz Camargo, Juan de Torquemada y Fray Agustín de Betancurt. Así vemos que las crónicas próximas y detalladas tardan entre 30 y 60 años en publicarse y en muchas ocasiones mucho más tiempo. Así, la *«Historia eclesiástica indiana»* de Jerónimo de Mendieta (1525-1604), no fue editada hasta 1870 por J. García Icazbalceta.

Variolización en América del Norte

En relación con la introducción de la variolización en América, creemos interesante citar las observaciones del Reverendo Cotton Mather, Doctor of Divinity (Glasgow), Fellow of the Royal Society of London and Mi-

nister of Boston's Old North Church. En 1716, escribe a la Royal Society, refiriendo, bajo el título de «*Curiosities of the Small-Pox*», la observación de que un esclavo suyo, Onesimus, llegado a Boston en 1706, le refirió haber sido «variolizado» en África, en la antigua Costa de Oro, hoy Ghana, constituyendo esto una práctica habitual en esa zona de África. Esto supondría, dirigir nuestra atención nuevamente al África Central, como posible origen de la viruela y de la variolización. Esta última práctica podría haber pasado con el comercio de esclavos al mundo occidental, a Grecia y al Imperio Otomano, de donde lo habrían aprendido Timonius y Pylarinus y, posteriormente, Lady Mary Montagu, sirviendo de introductora de la práctica en Europa. Hay que tener en cuenta que la variolización era, antes de su introducción en Europa, una práctica popular en manos de personas prácticas, pero no practicada ni por cirujanos ni por médicos, sino por «viejas brujas o hechiceras».

Es pertinente citar aquí a Sheldom Watts (1997), quien en su «*Epidemics and History. Disease, Power and Imperialism*», refiere la presencia de viruela en África antes del comienzo de la trata de esclavos en grandes proporciones, hacia el siglo XVII. Menciona, como recogíamos en nuestro trabajo «*La Viruela, el azote más terrible*», I y II, y en «*Los virus, patógenos olvidados*», la existencia en África de divinidades relacionadas con la viruela en el país Yoruba, Nigeria, Benin y Togo y en el país Kikuyu (Kenia). Esto explica la existencia de la práctica de la variolización en África desde tiempo inmemorial, recogida por los mercaderes árabes a lo largo de la costa oriental de África y que tomamos de Watts (1997). La práctica consistía en «*comprar la viruela*»:

«Las mujeres... desde tiempo inmemorial... son las que realizan la operación en la estación mejor y más seca del año. Cuando oyen de la existencia de viruela en cualquier sitio, acuden al sitio y cubren con un trozo de tela de algodón el brazo de un niño con pocas pústulas y que esté bien de estado general y lo dejan ahí hasta que llegan a un acuerdo con la madre, sobre el precio que les va a cobrar –una moneda de plata o más– vuelven a su casa y le aplican a su hijo la tira de tela. El niño infectado debe ir bien y presentar como mucho el mismo número de pústulas o una más, que el caso del que se tomó, número de pústulas por el que se había pagado».

Como recoge Watts, ya citado, esta compra de la viruela funcionaría desde el punto de vista epidemiológico, ya que el virus en las costras de enfermos de viruela, retenidas en la tela, puede permanecer infeccioso durante dos semanas o más.

Volviendo a la variolización en América, reproducimos a continuación algunos fragmentos de la carta atribuida a Cotton Mather, tomada de Carrel, ya citada, que aparentemente se basa en los documentos originales comentados por Silverman (1984):

To the learned Dr. John Woodward
Secretary of the Royal Society
July 12, 1716
Boston, in New England

Curiosities of the Small-Pox

Sir,

«The history of that grievous and wondrous disease, the Small-Pox, would no doubt be as grateful to the learner as the distemper itself is loath-some. However, I shall presume at this time to entertain you with no more than two or three American curiosities upon it».

«... I am willing to confirm you, in a favourable opinion of Dr. Timonius's communication; and therefore, I do assure you, that many months before I met with any intimations of treating the Small-Pox with the method of inoculation, anywhere in Europe; I had from a servant of my own, an account of its being practiced in África».

«Enquiring of my Negro-man Onesimus, who is a pretty intelligent fellow, whether he ever had the Small-Pox; he answered, both Yes and No; and then told me, that he had undergone an operation which had given him something of the Small-Pox and would forever preserve him from it; adding that it was often used among the Guramantese, and whoever had the courage to use it, was forever free from the fear of the contagion. He described the operation to me, and shew'd me in his arm the scar which it had left upon him; and his description of it, made it the same afterwards I found related unto you by your Timonius».

Cotton Mather, uno de los ejemplos más notables de la combinación americana de «pastores-médicos», conocía por tanto la variolización, desde 1706, al menos siete años antes de la comunicación de Timonius y Pylarinus a la Royal Society. A raíz de la llegada de la viruela a Boston, el 22 de abril de 1721, a bordo del buque británico HMS Seahorse, después de 19 años de ausencia (Fig. 3), el Reverendo escribió en su diario: «la cruel calamidad de la viruela ha llegado a la ciudad». Ante esta situación y dado su gran ascendiente familiar y social, trató de interesar a varios médicos sobre la introducción de la variolización, pero fue rechazada la idea por to-



Figura 3. Llegada del buque británico HMS Seahorse a Boston portando el virus de la viruela. Influencia de la trata de esclavos y de la variolización en África (caso de Onesimus).

dos, menos por Zabdiel Boylston (Fig. 4), quien tuvo el coraje de comenzar a practicarla. El lunes 26 de junio de 1721, la aplicó a su único hijo, Thomas, y a dos esclavos. Un día histórico que marca la introducción de la variolización en las colonias americanas por vez primera. A pesar de las protestas que originó, inoculó 244 personas de las que sólo fallecieron 6 (2,5%) en comparación a los 844 que fallecieron por la enfermedad natural, de 5980 afectados (14%). Como consecuencia de esta experiencia, la inoculación se generalizó en Nueva Inglaterra mucho antes de que lo hiciera en Inglaterra. En 1725 viajó a Inglaterra siendo admitido como «*fellw*», corresponsal, de la Royal Society.

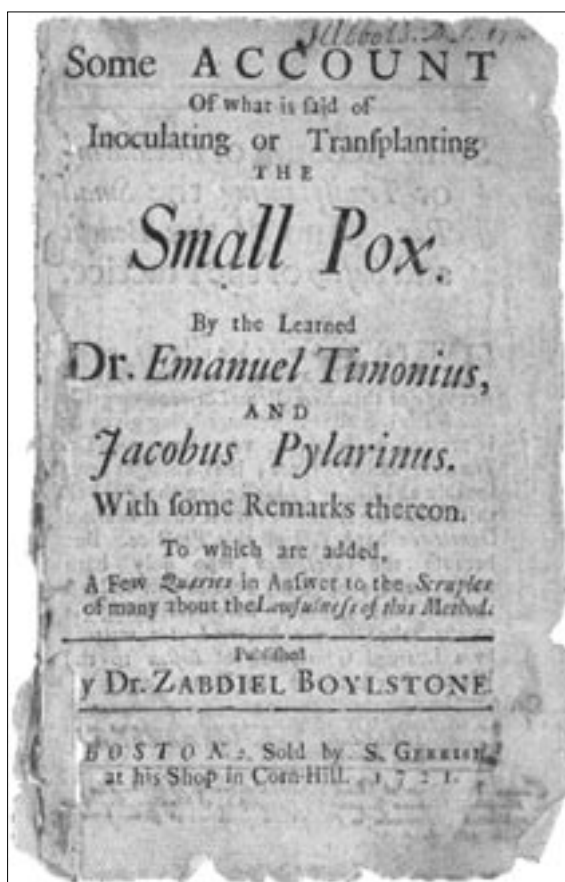


Figura 4. Portada del libro: «Inoculating or Transplanting of the Small Pox». Emanuel Timonius y Jacobus Pylarinus. Publicado por Zabdiel Boylstone, Boston 1721. John Carter Brown Library at Brown University.

Conviene tener en cuenta que anteriormente no había más posibilidades de luchar contra la epidemia, que a través de la cuarentena estricta y «*el ayuno, el arrepentimiento y la oración*». Con motivo de la epidemia de

1721, Cotton Mather escribió: «*Dado que el Angel Exterminador se encuentra sobre nuestra Ciudad, es necesario un día de oración para prepararnos a encontrar a nuestro Señor*».

En este contexto puede ser pertinente citar el primer tratado médico publicado en las colonias americanas. Se trata precisamente de una guía para el diagnóstico y tratamiento de la viruela. Fue publicada en 1677-1678 por el Reverendo Thomas Thacher, ministro en la Boston's Old South Church, a raíz de la epidemia de la enfermedad en la ciudad, en 1676-1677. En la siguiente epidemia, en el Boston de 1702, se reimprimió, usándose como un panfleto, distribuyéndose ampliamente. Conviene mencionar que 19 años después volvió a presentarse la viruela, esta vez traída por un barco, el «*Sea Horse*», como hemos mencionado, y que dio lugar a las actuaciones de Cotton Mather y Zabdyel Boylston (Thacher, T., 1702).

No obstante, la polémica continuó, como recogen Aronson y Newman (2002), siendo avivada por la reimpresión en Boston del famoso sermón londinense de Massey, que declaraba la inoculación como pecaminosa y la intervención médica como una invasión de las divinas prerrogativas: «*las enfermedades son materias de Dios, no de los hombres*». A esto, sin embargo, contestó el Reverendo William Cooper de Cambridge con: «*Dejadnos usar la luz que Dios nos ha dado y démosle gracias por ello*». El propio Benjamín Franklin, amargamente apesadumbrado se culpaba de no haber inoculado a su hijo Francis, que murió de viruela en 1736 a los cuatro años.

La variolización en España

Según recogen Ignacio María Barriola (1963) y Manuel Usandizaga Soraluze (1964), en sus documentadas monografías «*Los Amigos del País y la Medicina*» y «*Los Ruiz de Luzuriaga, eminentes médicos vascos «Ilustrados»*», publicadas respectivamente en 1963 y 1964, sería el Padre Feijoo el primero en escribir en España, en 1733, sobre la variolización y sus posibles ventajas, basado en las «*Memorias de Trevoux*», ya que él no tenía ninguna experiencia directa.

Como comentamos, previamente existen indicaciones de que la variolización se practicaba en España con anterioridad. Así, Fray Martín Sarmiento, recoge:

«A Don Juan Antonio Quiroga y Riomol, natural de las montañas de Lugo y cura actual de San Justo de Carargos en el Obispado de Mondoñedo, he tratado en Madrid, algunos meses. Este me dijo que en las aldeas de su país, que es montañoso, eran comunes las viruelas artificiales y la práctica de comunicarlás y transplantarlás. Singular como recóndita noticia, pues aún hoy se conserva su práctica; y me dijo el dicho sacerdote que el creía que sólo había te-

nido esas viruelas artificiales; pido que si algún médico inteligente, o algún físico curioso, pasare por aquel país montañoso se informe y nos informe de aquella práctica poco sabida con todas sus circunstancias; el informe se ha de extender a si esa práctica es segura y constante, si hay noticia de su antigüedad, de su origen y de donde vino».

Por otra parte, Timoteo O'Scanlan (1784), según recoge Usandizaga, transcribe un documento que se le comunicó por medio de D. Francisco Escarano (¿Escrivano?), oficial de la Secretaría del Estado y Secretario de la Embajada de Londres, que lo confirma.

«Hallándose en Londres por los años de 1770 y 1773 de Embajador de España el difunto príncipe de Maserano, escribió al Duque del Infantado, le enviase algún documento justificativo, con que pudiese hacer constar en Inglaterra que hacía mucho tiempo que se conocía la inoculación de las viruelas en el lugar de Jadraque. En efecto, el duque hizo tomar por mano de escribano público varias declaraciones a los vecinos ancianos de aquel lugar, y por ellas se vino en conocimiento, que un cirujano que debía haber leído el uso que se hacía de la inoculación en algunas partes de Europa, había empezado a practicarla más de cuarenta años antes del en que se hacía la averiguación y con buen suceso, y que desde entonces no había ningún padre que no hiciese inocular a sus hijos. El duque del Infantado envió al embajador este instrumento, y le presentó al caballero Pringle, médico de la reina de Inglaterra y presidente de la sociedad real de Londres, para que la leyese en una de sus juntas».

«Las más antiguas inoculaciones practicadas en España, de las que se tiene prueba testifical precisa, son las que se llevan a cabo en 1728 en pueblos de la Serranía de Segovia y Guadalajara».

«Tenemos noticia de ello porque en 1768 con ocasión de unos casos de viruela en el pueblo de Magadelrayo (actual Majaelrayo), el médico Manuel Serrano y varios practicantes vacunaron a mil cuatro vecinos, sin que tuviesen más que infecciones atenuadas, mientras que el pueblo inmediato de Campillo de Ranas, del que aquel era un anexo, fueron muchos los que murieron de la viruela».

«Francisco Rubio, médico de la familia real residente en la Corte, al tener noticia de tan extraordinario éxito escribió y presentó a la aprobación un libro titulado Disertación sobre la inoculación de las viruelas (1769). Cuando tuvo noticias de que el Protomedicato no iba a autorizar su publicación por no estar conforme con la inoculación, solicitó que se hiciese una información testifical en aquellos lugares a los que se acompañó, una vez realizada, el libro escrito por Manuel Serrano, el médico que practicó las inoculaciones, titulado “El mejor específico para las viruelas” (1768)».

«Tiene gran interés que en dicha información declararon varios testigos de que en 1728 se practicó a todos los vecinos de Magadelrayo (actual Majaelrayo) la inoculación de las viruelas».

En 1754, Rafael Osorio traduce al castellano la disertación de La Condamine sobre la inoculación, con anterioridad a que el Protomedicato denegara su publicación (dictamen de 4 de agosto de 1757), obra que mereció un informe favorable de Andrés Piquer, aún cuando después firmara la

denegación. Posteriormente y en un ambiente más relajado se realizan numerosas inoculaciones y a su vez se dan a conocer. Así, Espallarosa, entre 1766 y 1768 publica cuatro disertaciones ensalzando la inoculación. Capdevila dice haber practicado inoculaciones en Tovarra en mayo de 1765. O'Scanlan, Protomédico del Departamento Marítimo del Ferrol, en 1770 practica inoculaciones de la viruela (Fig. 5). Con posterioridad resumiría sus conocimientos y experiencias en tres libros que publica sucesivamente y una comunicación a la Academia Médica de Madrid, según recoge Usandizaga, referido por Luzuriaga. No obstante, como expresa Fernández Morujón (1850), en su *Historia Bibliográfica de la Medicina Española*, Madrid, 1850:

*
LISTA DE LOS INOCULADOS EN EL FERROL, CORUÑA,
Madrid, Algeciras, y Ceuta, desde el año 1771, hasta 1784.
POR EL DOCT. D. TIMOTHEO O-SCANLAN,
Proto-Médico del Hospital Real, y Departamento de Marías del Ferrol; Médico que ha
sido de los Hospitales Reales en Caspiska, Médico Consultor del Ejército, &c.

Años.		N.º	Obs.	Nombre.	Edad.	Profesión.	Hijos de
1771.							
p. Agosto	1.	28.		Vitorica	4.		Don Juan Bara.
p. Agosto	1.	29.		Micha	4.		De la misma.
p. Agosto	1.	30.		Alonso	4.		Juan Lago.
p. Agosto	1.	31.		Alonso	4.		Sancho Gago, Apoderado de Carlos-Moreno.
p. Agosto	1.	32.		Francisco	4.		Don Ramon Ximenes, Comandante de Marina.
p. Agosto	1.	33.		Francisco	4.		Criado del Proto-Médico D. Timotheo O-Scanlan.
p. Agosto	1.	34.		Francisco	4.		Don Estan Escobar, suceso de leproso.
p. Agosto	1.	35.		Francisco	4.		Del mismo.
p. Agosto	1.	36.		Francisco	4.		En casa del mismo.
p. Agosto	1.	37.		Francisco	4.		Juan, suceso de un torpido de Barrio.
p. Agosto	1.	38.		Francisco	4.		Don Juan Lagunas, Apoderado de Concepcion.
p. Agosto	1.	39.		Francisco	4.		Del mismo.
p. Agosto	1.	40.		Francisco	4.		Criado de Barrio.
p. Agosto	1.	41.		Francisco	4.		Criado del Administrador de Tabaco.
p. Agosto	1.	42.		Francisco	4.		En casa de Don Gago Valiente, de Torro.
p. Agosto	1.	43.		Francisco	4.		Huero.
p. Agosto	1.	44.		Francisco	4.		María Thel, Viuda.
1772.							

Figura 5. Aspectos del libro del protomédico O'Scanlan del Departamento Marítimo del Ferrol y lista de los inoculados con el virus de la viruela.

«... respecto a nosotros, podemos decir, que tardos en admitir nuevas doctrinas hasta no verlas bien justificadas, por la experiencia, no empezó su propagación hasta el año de 1771, cuando ya en Europa, Asia, África y en algunos puntos de la América se aprovechaban de tan benéfico preservativo».

«Sin embargo, preciso es justificar aquí esta tardanza, atendiendo a las reñidas disputas que se habían suscitado en Inglaterra, Alemania y Francia, en donde fue en gran manera combatida por muchos hombres científicos. No fuimos nosotros los menos hábiles en semejante controversia; los teólogos y los médicos se hicieron cargo de ella, e impugnaron y defendieron la inoculación desde mediados del siglo, y aún podemos añadir que las preocupaciones y las pasiones menos nobles se reunieron desde un principio para hacerla proscibir. Así, pues, se apeló a la religión; se predicó en público que era invención de Satanás, que al patriarca Job le había inoculado el demonio la viruela; y por último se la procesó. No nos detendremos en estos desvaríos de la imaginación: solamente indicaremos las principales objeciones que contra semejante práctica se opusieron, las únicas que la ciencia pudo ventilar juiciosamente en provecho del género humano».

Los anti-inoculadores objetaban:

- «1.º *Que la inoculación evitaba y propagaba el contagio varioloso.*
- 2.º *Que la inoculación no preservaba de las viruelas naturales á los inoculados, y por lo tanto era inútil exponer á nadie a semejante operación.*
- 3.º *Que con la inoculación se contraían enfermedades distintas de la viruela.*
- 4.º *Que el individuo no debe exponerse a peligro alguno, ni adoptar la inoculación, por más interés que en ella tenga el público.*
- 5.º *Que en conciencia ningún hombre debe exponerse ni exponer á sus semejantes á contraer enfermedades que Dios no le envíe.*
- 6.º *Que la inoculación era repugnante á la razón y al derecho natural».*

Así, por ejemplo, José Amar y Arguedas (1774) escribe su *«Instrucción curativa de las viruelas, dispuesta para los facultativos y acomodada para todos»*, publicada en Madrid por Joaquín Ibarra (Fig. 6) y no se refiere, para nada, a pesar de la fecha, a la inoculación, siendo Francisco Salvá y Campillo quien tuvo la gloria de ser, según Morejón, uno de los primeros



Figura 6. Portada del libro: «Instrucción curativa de las viruelas, dispuesta para los facultativos y acomodada para todos». Joachin Ibarra, Madrid, MDCCLXXIV.

inoculadores entre nosotros, publicando *«La inoculación presentada a los sabios: por el doctor en Medicina Francisco Salvá y Campillo, de la academia médico-práctica de Barcelona»*. Barcelona, 1777.

«Esta obra que también lleva el título de Proceso de la inoculación, la escribió el autor á consecuencia de la cruel perplejidad en que se encontraba un padre de inocular á su hijo, único heredero de su casa».

«Está dividida en catorce cuestiones, en las que se estiende bastante: Respuesta á la primera pieza que publicó contra la inoculación Antonio de Haen, médico de S.M. Imperial: su autor el Dr. Francisco Salvá y Campillo. Barcelona, por Francisco Rivas, 1777. En esta obra traduce Salvá la publicada por Antonio Haen contra la inoculación de la viruela, é indicando los párrafos del Proceso que satisfacen á sus argumentos rebate victoriosamente y con la mayor exactitud cuantas objeciones presentó aquel contra la referida inoculación».

Hay que tener en cuenta que también en España existió una gran oposición a la inoculación, como la representada por Amar, Lardizábal, Gil, Gorraíz, Menos y de Llena, Fernández de Castilla y Pinilla, según recoge Usandizaga. Este autor recuerda que

«en los libros de Menos y de Llena y de Gorraiz, apasionadamente contrarios a la inoculación, se mencionan múltiples casos desgraciados. La violencia de sus juicios muchas veces dejan dudas respecto a la verdad contenida en ellos. Muy especialmente Gorraiz, que no era médico, que llega a afirmar que la inoculación es inútil, ineficaz y perjudicial».

Sigue:

«La polémica trasciende a los periódicos de la época. En el Diario de Madrid de 1790 a 1795, se publicaron diversos artículos polémicos en estilo más o menos rimbombante. “Rugidos de León y su ganancia al juego de la veintiuna” se titula uno de ellos, cuyo autor firma Salanova, que contiene veintidós rugidos, que son otros tantos argumentos en pro y en contra de la inoculación, en los que intenta demostrar que la inoculación en general produce ventajas aunque también causa males, según cita Chinchilla».

Mención especial precisa la variolización en el País Vasco, donde José de Luzuriaga se erige como un gran defensor de esta práctica y donde se consigue una recomendación general de su uso por parte de las Juntas Generales, algo que no se va a conseguir en el resto de España hasta la Real Cédula de Inoculación de las Viruelas, de 1798. Así en la Junta General de la Real Sociedad Bascongada de Amigos del País, celebrada en Vitoria el 21 de septiembre de 1771, José de Luzuriaga presenta una comunicación sobre *«La inoculación para prevenir las viruelas»*. En la misma Junta General, citado de Usandizaga, se toma el siguiente acuerdo:

«Que respecto al gran beneficio que ofrece a la humanidad la práctica de la inoculación de las viruelas, se procure fomentarla en las tres naciones (pro-



*Cuántas maravillas nos tientan al pasar
La Vacuna, los Tractores, el Galvanismo, el Gas
Por momentos aparecen para al vulgo deslumbrar
No son más que burbujas de aire...al explotar!*

GILLRAY: *Cowpox caricature*, 1802

Lámina 1. Caricatura de James Gillray «The Cow-Pock – or – The Wonderful Effects of the New Inoculation». *The Publications of the Anti-Vaccine Society*, 1802.



Lámina 2. *Lady Mary Wortley Montagu, c. 1.725. Jonathan Richardson (1665-1745) (atr. a). Bridgeman Art Library.*



William Skelton
(1763-1848)

Robert A. Thom
(1965)

Vacunación de James Phipps por Jenner a partir
de las lesiones de la mano de Sarah Nelmes



Lámina 3. Vacunación de James Phipps por Jenner a partir de las lesiones de la mano de Sarah Nelmes. Robert A. Thom, 1965.



«Dr. Jenner has been to me what the sun is to the moon...»,
Waterhouse, 1802.

«From the Jenner of the Old World to the Jenner of the New
World», J. Ring.

Obsequio de la Sra. de William Roscoe Thayer a la Escuela de
Medicina de Harvard, 1933.

Lámina 4. Estuche de rapé en que Jenner envía la vacuna a Waterhouse.

Desastre del desembarco de Argel del General O'Reilly



*“Que por fin todo se errase,
que la función se perdiese,
que la gente pereciese,
porque Dios lo quiso así.
Eso sí.*

*Pero querer persuadirnos,
en cada error un acierto,
que no han muerto
los que han muerto
y que miente quien lo vió.
Eso no.”*

Canción popular.



Begonia Balmisiana
“... para la curación del vicio
venéreo y escrufuloso...”

Lámina 5. «Demostración de las eficaces virtudes nuevamente descubiertas en las raíces de plantas de la Nueva España, especies de Agave y Begonia, para la curación del vicio venéreo y escrufuloso». Madrid, 1794, y Canción popular referente al desastre de Argel del General O'Reilly.



Lámina 6. Monumento-Homenaje del pueblo de A Coruña a María Pita y a los niños de la expedición de Balmis.



“¿Doctor, me ha prendido la vacuna?”
“¡Ya lo creo, estas dos han prendido muy bien!”.

ABEL FAIVRE-ROUSSET, Colección Dr. Bazin.

Lámina 7. Caricatura sobre el control de calidad de la vacunacion.



26 octubre 1977... y homenaje de la OMS 10 años después.

Lámina 8. Ali Maow Maalin, el último caso de viruela natural.

vincias vascas), destinando a cada una de ellas 500 reales para emplearlos en el número de pobres nacionales correspondientes, que quieran aprovecharse de este ventajoso método... de cuya obra (la memoria de Luzuriaga, describiendo como realizarla)... se repartirá un ejemplar a todos los médicos de la Provincia».

Es importante consignar que ya en 1772 se habían inoculado en las tres provincias vascongadas 1.226 personas, sin que acaeciese otra muerte que la de un hijo del propio Luzuriaga. En carta de Luzuriaga a O'Scanlan se consignan 2.275 inoculados en 1774. Por otra parte existen numerosos informes de diferentes médicos sobre su experiencia en la inoculación, así como de mortalidad por la viruela. Por otra parte se consigna también el informe desfavorable a la variolización elevado al Ayuntamiento de Fuenterrabía por el médico de San Sebastián, Vicente Lardizábal en 1791.

Es interesante llamar la atención sobre el método de variolización, empleado en Vitoria a raíz de la epidemia de viruela de 1783-4 en que se afectaron por la enfermedad 670 personas, consignándose 136 muertes. Las inoculaciones se hicieron en su mayor parte:

«pasándoles un hilo muy delgado con una aguja por el pulpillo de la mano, entre el dedo pulgar y el índice, entre la epidermis y el cutis, dexandoles metido dentro como una línea de hilo (se empapaba antes en secreciones variolosas) y desando un poquito afuera por los dos lados, al tiempo que se cortaba con la tixera para sacarlo al tercer día».

En España, en su conjunto, se recomienda de forma generalizada, ya en 1786. Así:

Don Francisco Gil, Cirujano del Real Monasterio de San Lorenzo y su Sitio, e individuo de la Real Academia de Madrid en su «*Disertación Físico-Médica en la qual se prescribe un método seguro de preservar a los Pueblos de Viruelas hasta lograr la completa extinción de ellas en todo el Reyno*» (Fig. 7), publicada en Madrid en MDCCLXXXVI (1786) por la Viuda de Ibarra, Hijos y Compañía, con superior permiso. Se hallará en la Librería de Martínez, calle de las Carretas, presenta la historia de la introducción de la variolización y sus ventajas, como transcribimos en el Anexo 1, recogiendo aquí:

Es verdad, que una de las ventajas que se alegan á favor de esta invención, es el perderse muy poco de la natural belleza con que cada uno nace; y así el motivo que tuvieron los habitantes de la China para inventar este arbitrio, no fue otro que el ver que esta enfermedad era en los niños ménos perniciosa, y no los desfiguraba tanto como á los adultos; sobre cuyo conocimiento, y el que tenían de que era contagiosa, se dedicaron á procurar que nadie saliese de la niñez sin pasarla.

Comunicaban pues la materia variolosa de unos en otros, al principio por medio de hilas ó algodón retorcido y empapado en la materia de las Viruelas,

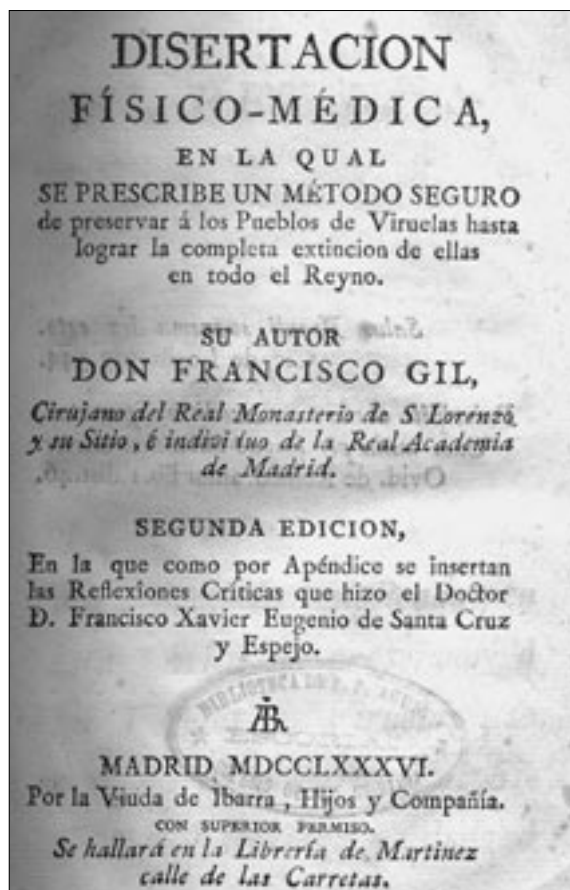


Figura 7. Portada del libro: «Disertación Físico-Médica en la qual se prescribe un método seguro de preservar a los Pueblos de Viruelas hasta lograr la completa extinción de ellas en todo el Reyno». Francisco Gil, Madrid, MDCCLXXXVI.

ó en los polvos de costras secas, que introducían por el cañon de la nariz, y después por medio de las incisiones; cuyo uso es el que se conserva como mas benigno en sus efectos.

Pero es interesante notar que aún cuando reconoce «No se puede negar, que la Inoculación ha producido muy buenos sucesos; pero aun sus mismos patronos es preciso confiesen, que no son aquellos tan completos como se ponderan», viene en otro momento a afirmar «y así en esta, como en todas las demas pestes el más seguro remedio preservativo es huir de ellas: el temor de Dios se da por supuesto en todas las ocasiones y observar para volver lo que se contiene en el siguiente dístico:

*«Haec tria tabificam tollunt adverbia pestem:
Mox, longè, tardè, cede, recede, redi».*

Que podría traducirse:

*«De la mortífera peste,
Tres diligencias libertan:
Pronta salida, remota
Distancia y muy larga ausencia».*

Con lo que concede, a pesar de todo lo dicho, el mayor peso a la cuarentena y al aislamiento. Posteriormente aparece, en 1798, en España, el mismo año de la publicación por Jenner de su *«An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccínea, a Disease Discovered in Some of the Western Counties of England, especially Gloucestershire, and Known by the Name of Cow Pox»*.

La Real Cédula de inoculación de viruelas

En 1798, el rey Carlos IV manda escribir y poner en práctica la Real Cédula aludida (Fig. 8), en San Lorenzo a treinta de noviembre, documento que por poco conocido, me ha parecido pertinente traer para su difusión y comentario, reproduciéndolo íntegramente en el Anexo II. En ella, se establece la introducción oficial de la inoculación en todas las instituciones sanitarias dependientes de la corona.

«REAL CEDULA DE S.M. Y SEÑORES DEL CONSEJO, POR LA CUAL SE MANDA PONER EN práctica en los Hospitales, Casas de Misericordia y de mas que inmediatamente dependen de la Real munificencia el método de inoculación de viruelas en la forma que se expresa».

*AÑO 1798
EN MADRID*

Y reimpressa en SORIA: En la Imprenta de Don Cosme Damián Delgado, Impresór de dicha Ciudad, de la Universidad de la Tierra de ella, y de la Provincia é Intendencia; &c.

Documento ciertamente interesante por cuanto supone la recomendación general de la inoculación de la viruela o variolización, probablemente la primera medida intervencionista oficial de medicina preventiva.

La variolización en la América Española

Aunque La Condamine cita la introducción en Brasil de esta práctica, hacia 1725 por un misionero, no se puede precisar si procede de Europa o de la práctica, al parecer habitual en África, especialmente para el transporte de esclavos por los portugueses.

A través de los datos aportados por Luzuriaga, podemos afirmar, basados en una carta del Marqués de Socorro, publicada en el Diario de Madrid de 3 de junio de 1790, que la variolización se introdujo en América, muy precozmente, en 1766 por el Dr. D. N. Perdomo, procedente de Ca-



Figura 8. Real Cedula de S.M. y señores del consejo, por la cual se manda poner en práctica en los Hospitales, Casas de Misericordia y demás que inmediatamente dependen de la Real munificencia el método de inoculación de viruelas en la forma que se expresa. Madrid, 1798.

narias. Transcribimos en el Anexo III, la carta original a partir de la obra de Luzuriaga.

Tomamos también de Usandizaga, cómo Vargas, en su «*Memoria acerca de la Medicina en Caracas y bosquejo histórico de sus médicos*», reconoce el gran prestigio que adquirió Perdomo, para terminar con este comentario estremecedor: «*los rigores del Tribunal de la Inquisición privaron de este padre a una familia honrada, de este útil vecino al público caraqueño*».

Como explicación, Gabaldón Márquez comenta:

«era también hasta cierto punto, peligrosa, la afición a tener muchos libros, pues la ignorancia de muchos funcionarios o su celo exagerado por el orden político existente, les hacía mirar muchas veces con desconfianza a las perso-

nas muy dadas a la lectura, especialmente si se trataba de libros extranjeros no tenían constancia de haber sido autorizados por las autoridades reales o eclesiásticas... tenía Perdomo, en efecto, para guardar algunas obras de cierto filósofo francés, llamado Juan Jacobo Rousseau, una viga de su casa artísticamente labrada, en cuyo interior escondía aquellos libros»,

lo que nos transporta al mundo terrible y a la vez fascinante del siglo XVIII, en que la pasión por el progreso se mezclaba con la cruel realidad de instituciones y mentalidades ancladas prácticamente en la Edad Media. Recoge también Usandizaga la cita de una serie de médicos o personas ilustradas que introdujeron la variolización en distintos países de América: José de Flores en Guatemala, Bautista Vargas en Santa Fe de Bogotá, Miguel Gorman en la Argentina, Juan Villalonga en Puerto Rico y Fray Domingo de Soria en Perú.

El comienzo de la vacunación

«El virus vacunal, sobre cuya naturaleza no es probable que la análisis química pueda jamás ilustrarnos...»

Jacques-Louis Moreau de la Sarthe, 1801

Frase profética ya que aún hoy, después de haber erradicado la viruela, la única enfermedad eliminada del mundo por la voluntad del hombre, no sabemos lo que es el «virus vacunal», a pesar de toda la «análisis química», incluyendo los avances en bioquímica y biología molecular y las numerosas cepas de poxvirus de las que se ha secuenciado su genoma completo.

Domingo y Contreras (2004) recogen en esta misma obra las observaciones anteriores a Jenner en relación con la «vacunación espontánea» de personas que habían estado en contacto con diversas infecciones por poxvirus animales, especialmente la viruela de las vacas, «*cowpox*» en Inglaterra y «picote» en Francia, y no contraían la viruela. Así, el granjero Jesty de Yetminster, en 1774 en Inglaterra, el pastor de la Iglesia de Marsella, Rabaut-Pommier, posteriormente en Montpellier en 1781, el Dr. Plett en Holstein (Dinamarca) en 1790 y 1792, así como las anteriores de Fewster en 1765 y 1774 en Inglaterra y las de Böse en 1769 en Alemania.

A partir del descubrimiento de la vacuna antivariólica y publicación por Jenner (1799) de su «*An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, a Disease Discovered in Some of the Western Counties of England, especially Gloucestershire, and Known by the Name of Cow Pox*» (Fig. 9), se multiplican las observaciones y se difunde por Europa y América del Norte, apareciendo una serie de publicaciones sobre el tema.

En cuanto al origen de la vacuna, el supuesto *cowpox*, Jenner la atribuye a la enfermedad de los caballos, «grease», inflamación del calcañal,



Figura 9. Cubierta del libro: «An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, a Disease Discovered in Some of the Western Counties of England, especially Gloucestershire, and Known by the Name of Cow Pox». Edward Jenner, 1799. Miembro de la Real Sociedad Económica Matritense.

gabarro, como bien traduce Balmis del tratado de Moreau, que a partir de los cuidadores de caballos que luego ordeñaban vacas, pasaba a las ubres de estos animales, donde se la denominó *cowpox*. De ahí pasaría a los ordeñadores, que estarían de esta forma protegidos frente a la viruela. Recoge específicamente 23 casos individualizados, entre ellos el de Sarah Nelmes, caso XVI, del que mandó hacer el grabado, por William Skelton (1763-1848), publicado en color en su libro y tantas veces reproducido, ya que «la pústula era tan expresiva del auténtico carácter del *cowpox*, como se presenta comúnmente en la mano que he incluido una representación de la misma en la lámina adjunta». De ella tomó el 14 de mayo de 1796, la «materia» para inocular un niño de 8 años... el que llegaría a ser el famoso James Phipps (Lámina 3).

Una observación curiosa, perfectamente descrita por Jenner en su famoso texto, previamente citado, es que la enfermedad *cowpox* era una dolencia de aparición reciente, ya que los viejos del lugar no recordaban que hubiese existido cuando ellos eran jóvenes. La explicación que aporta es que anteriormente el ordeño lo realizaban las mujeres, que no tenían contacto con los caballos, pero no los hombres. Desde hacía unos años, los hombres, que cuidaban los caballos, empezaron también a ordeñar vacas, con lo cual el contagio se produjo, apareciendo el *cowpox*. Describe también que ahora los granjeros son conscientes de ello y por tanto tienen cuidado de no ordeñar vacas, cuando se ha estado en contacto con los caballos, especialmente si éstos tienen «grease», «por lo que el *cowpox* desaparecerá». En la nota 16, menciona el caso de Irlanda, donde existiendo numerosas granjas lecheras, la enfermedad, el *cowpox*, es completamente desconocida, aduciendo que la razón es obvia, ya que el ordeño está exclusivamente en manos de mujeres.

Es interesante a este respecto consignar que en la edición de «An Inquiry...» en «The Harvard Classics. 1909-1914», al tocar el tema anterior, del origen equino del *cowpox* y ante la afirmación original de Jenner «thus

the disease makes its progress from the horse to the nipple of the cow and from the cow to the human subject» («así pues, la enfermedad progresa desde el caballo a los pezones de la vaca y de la vaca al hombre»), se introduce una nota del editor, Nota 3, en que con gran énfasis afirma que «la conclusión de Jenner de que «grease» y cowpox son la misma enfermedad se ha demostrado ser errónea, pero este error no invalida su conclusión principal, la de la relación entre cowpox y viruela».

Hoy podríamos decir que con mucha probabilidad, Jenner tenía razón y que lo que él usó como *cowpox* era realmente *horsepox* inoculado a la vaca (y no auténtico *cowpox*), que bien pudiera ser el virus actual de la vacuna antivariólica, del que no se conoce su origen y ciertamente no es *cowpox*, por lo que es probable que fuera el *horsepox* original, imposible de demostrar hoy, ya que hace tiempo se extinguió, como ciertamente predijo Jenner. Lo que no pudo predecir Jenner es que había otro virus, el auténtico *cowpox*, que afecta a las vacas, gatos, humanos y animales de zoológicos y con reservorio en roedores (Fig. 10), como conocemos hoy (Fenner, 1996). Por otra parte, hoy conocemos también la existencia de otros poxvirus, que producen una enfermedad similar a la determinada por el virus de la viruela o el *cowpox*, tales como el *monkeypox* en África y el *buffalopox* en la India y el sudeste asiático. Conocemos también otros, como los virus Cantagalo y Araçatuba en Brasil, muy similares al virus de la va-

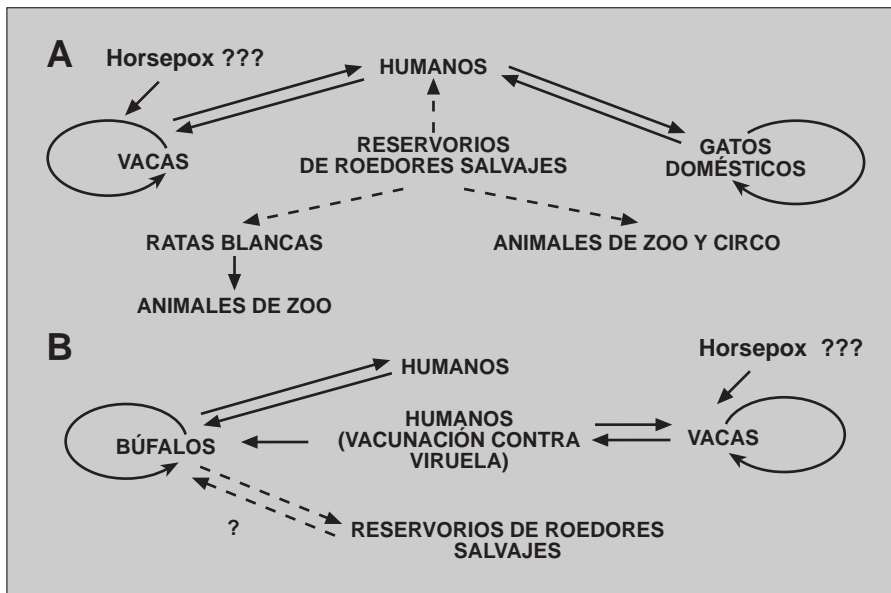


Figura 10. Epidemiología del cowpox y buffalopox. Vías de transmisión y en línea de puntos, las vías posibles. Modificado de Fenner, 1996.

cuna antivariólica, el virus vaccinia, especialmente el Cantagalo, por lo que se ha sugerido que éste pueda derivar del virus VACV-IOC, virus *vaccinia* usado en las vacunaciones antivariólicas en Brasil (Giliane de Souza Trindade y cols., 2003; Dámaso y cols., 2000). Su persistencia tantos años después de finalizar las campañas de vacunación antivariólica, podría explicarse a través del establecimiento de circulación del virus en algún huésped salvaje desconocido desde el que se pudiera transmitir eventualmente al ganado bovino y al hombre al entrar en contacto con animales salvajes, debido a la expansión agrícola.

Hace también Jenner, en su «An Inquiry...», una alusión interesante a la temperatura con respecto al modo de conservar la vacuna, mencionando a un «*medical gentlemen (now no more)*», que guardaba la vacuna impregnada en lino o algodón, «*en un bolsillo caliente, haciendo que se pudriera, no obteniendo la auténtica vacunación*», sino por el contrario una inflamación inespecífica, al haberse inactivado el virus por el calor.

Como hemos comentado, a partir de la publicación original de Jenner, se suceden una gran cantidad de publicaciones en toda Europa y América, obteniendo un éxito editorial desconocido en la época, especialmente si consideramos que no era una edición para el público general. En España se publican una serie de libros, la mayor parte, traducciones del francés. Entre ellos, el que comentamos a continuación del Dr. D. Pedro Hernández, traducción de la obra de F. Chaussier, es uno de los primeros (Fig. 11). Otro muy interesante es el de Moreau de la Sarthe, de 1801, traducido por Balmis en 1803 y que se divulgó por ser su traductor el propio Balmis (Fig. 12). El primero, el de Pedro Hernández, «*dedicado a los padres de familias, porque los Médicos encargados por el Gobierno de la república francesa, lo ponen tan claro y tan facil, que todos, tanto mugeres como hombres, lo pueden executar*», y el segundo, el de Balmis, dedicado «*a las madres de familia*».



Figura 11. Traducción de la obra de F. Chaussier por Pedro Hernández. Madrid, 1801.

padres de familia y párrocos de España, para el remedio de los niños, y exterminio de las viruelas de toda Europa, donde recoge:

«... La sencillez y simplicidad del remedio para precaver un mal tan grande, no debe intibiar á los españoles para ponerle en execución, muy léjos de esto, á imitación de los ingleses, que acaban de premiar con una medalla de oro al Dr. Jenner, autor é inventor de este admirable descubrimiento (a); y de la república francesa, deben fomentar la execucion del remedio, y repetir las experiencias que se han empezado á hacer en esta corte, señalándose entre todos el Doctor Don Ignacio de Luzuriaga, profesor bien conocido en ella por su vasta erudición, no solo en la medicina, sino tambien en las demas ciencias auxiliares, y por sus producciones leterarias, el qual lleva ya inoculados hasta el dia de la fecha mas de quarenta jóvenes de todas edades con la mayor felicidad.

Tambien ha hecho inocular á algunos con el mismo suceso el Dr. Don Francisco Zunzuñegui, Catedrático de la universidad de Salamanca, y Don Juan de Azaola, Cirujano del Hospital General de esta corte.

Igualmente se ha practicado y practica en Barcelona, según refiere el Dr. Don Francisco Piguillen en su librito intitulado: Ensayos sobre la inoculación de la vaccina, dedicado a los Médicos de España. (Nota: A dos nietos míos se les ha inoculado últimamente, y los efectos han correspondido á mis buenos deseos sin la menor alteración).

Yo dedico esta traducción á los padres de familias, porque los Médicos encargados por el Gobierno de la república francesa, lo ponen tan claro y tan fácil, que todos, tanto mugeres como hombres, lo pueden executar.

Espero se practicará este admirable descubrimiento y remedio en todas las provincias de España; y que los señores Curas Párrocos y demas Sacerdotes lo aconsejarán á todos para que lo hagan y practiquen, aunque sea en las casas de campo, supuesto que ya la experiencia ha demostrado que no exige preparación alguna, ni antes de la operación, ni después de ella: solo sí me parece será prudente y muy del caso el que no se haga en ocasión de que los niños esten enfermos; pues por lo demas, en todos parages, en todo tiempo, y por qualquier persona, puede hacerse como he dicho la inoculación de la vaccina, aunque en los lugares que se practique se carezca de Médico y Cirujano, supuesto que ni ántes ni después de la operación se necesita remedio alguno».

El libro mencionado es un tratado práctico de gran precisión para llevar a cabo la vacunación, ilustrando en los diferentes artículos de su Primera Parte las cuestiones generales, desde el origen y descubrimiento de la vaccina, las propiedades del fluido, origen, invención y progresos, seguridad inocente, historia y su carrera y señales y carácter de la vaccina o del grano vaccino. En su Segunda Parte se refiere a los aspectos prácticos, como el método de hacer la operación de la vaccina, las calidades del fluido vaccino, su elección, tiempo y modo de tomarlo, las variedades que suelen observarse y lo que debe hacerse en el curso de la enfermedad.

Contiene además una serie de ilustraciones de una gran calidad, lo que le convierte en un tratado de práctico de vacunación, que indudablemente facilitó la divulgación de esta medida preventiva en nuestro país (Fig. 13).

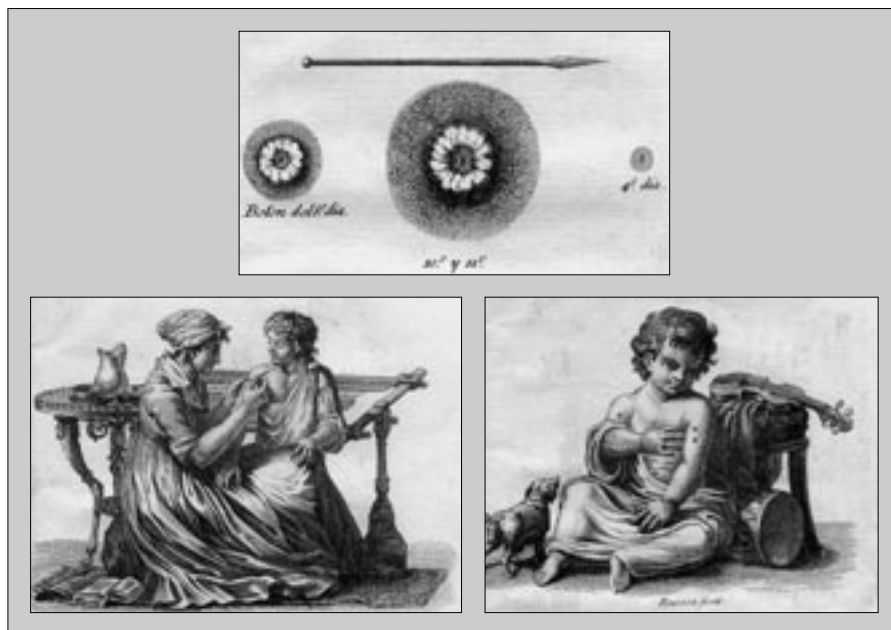


Figura 13. Ilustraciones de una gran calidad sobre los aspectos prácticos de cómo hacer la operación de la vaccina. «Origen y Descubrimiento de la Vaccina». Madrid, 1801.

Pero el tratado más importante en cuanto que sirvió de base para su distribución por la propia expedición de la vacuna, es el Moreau de la Sarthe, el cual recoge en su Primera Parte, en sucesivos capítulos: el tratado histórico del descubrimiento, la confirmación y propagación de la vacuna, la confirmación y feliz aplicación del descubrimiento de Jenner en Inglaterra, las indagaciones y experimentos de Jenner y Pearson, de que resultan muchos hechos que propagan y desarrollan el descubrimiento de la vacuna, los experimentos de Woodville y las observaciones adicionales de Pearson sobre algunas erupciones que han complicado la vacuna, y la continuación del desarrollo, confirmación y aplicación feliz del descubrimiento de Jenner en Inglaterra, la propagación de la vacuna en los continentes, y en su Segunda Parte, como el anteriormente citado de Chaussier, traducido por Pedro Hernández, los aspectos prácticos, como consideraciones relativas a la vacunación, de las nuevas propiedades que se han experimentado en la vacuna, de las ventajas de la vacunación y cuestiones relativas a diferentes experimentos sobre la vacuna, para darle mayor extensión médica.

EL ¿POR QUÉ? DE UNA EXPEDICIÓN TAN COMPLEJA. LA VACUNA EN AMÉRICA Y EL ORIGEN DE LA EXPEDICIÓN DE BALMIS

Llegada de la vacuna a América

La primera referencia que encontramos en relación con la llegada de la Vacuna a América, es la de John Clinch, un amigo de la infancia y compañero de Jenner, en la escuela del Reverendo Dr. Washbourn en Cirencester (Gloucestershire), ya que ambos habían nacido el mismo año de 1749, clérigo, misionero y médico, compañero también de Jenner cuando ambos fueron discípulos de John Hunter.

Estaba años después, como misionero, predicando en Trinity, el segundo asentamiento en importancia en Newfoundland (hoy Canadá), cuando recibió del propio Jenner, «*cowpox*» para proteger a sus propios hijos y a 700 personas de su congregación. Estas serían las primeras vacunaciones en América, probablemente en fecha cercana al final de 1798. La cepa aparentemente se perdió, ya que el mantenimiento de la misma, por paso de brazo a brazo, era laborioso y necesitaba un cuidado riguroso (Pruen, T., 1807, citado por Bazin, H., 2000; Davies, J. W., 1970).

Poco después, encontramos la referencia de Benjamín Waterhouse, quien el 8 de julio de 1800 vacunó a su hijo de 5 años, Daniel Oliver, y a un criado, Samuel Carter, con vacuna recibida también directamente de Inglaterra.

Waterhouse fue un médico de Cambridge, que llegó a Profesor de Teoría y Práctica de Física (Medicina), en la nueva Escuela de Medicina de Harvard. Nació en Newport, Rhode Island, el 4 de marzo de 1754, en el seno de una familia acomodada, siendo su padre un famoso ebanista (Fig. 14). Fue compañero de Gilbert Stuart, el luego famoso pintor, entre otros, del conocido retrato de George Washington, «El patinador», y de muchas otras obras que han pasado a la historia de la pintura. Su madre era prima del Dr. John Fothergill, el médico más eminente del Londres de la época, lo que explica que después de aprender la cirugía con John Halliburton, un antiguo cirujano naval y el líder médico de Newport, continuara su formación con el aprendizaje de la Medicina en las Universidades de Londres, Edimburgo y Leyden, donde recibió su graduación en Medicina en 1780. A su vuelta a América, en 1782 formó junto a John Warren y Aaron Dexter el triunvirato fundador de los estudios médicos de Harvard, tras ser elegido para el claustro, a pesar de ser un cuáquero no conformista. Los requisitos necesarios, además de unas cualificaciones de excelencia, exigían «*ser de religión Cristiana, como se mantiene en las iglesias de la comunión Protestante, y de estricta moral*».

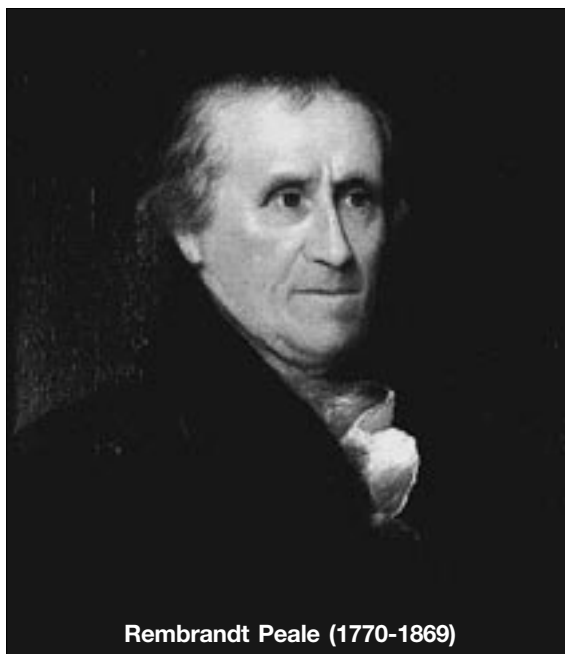


Figura 14. *Benjamin Waterhouse, Circa, 1833.*

Según la Exposición que la Francis A. Countway Library of Medicine realizó en el año 2000: «*To Slay the Devouring Monster*» y la detallada exposición de Aronson y Newman (2002) sobre «*The Vaccination Experiments of Benjamín Waterhouse*», a principios de 1799 un médico amigo, de Londres, John Coakley Lettsom, le envió una copia del trabajo de Jenner y, apreciando Waterhouse la importancia del descubrimiento y la proyección que como medida preventiva tendría su difusión, publicó el 16 de marzo en un periódico de Boston, el *Columbian Sentinel*, un artículo titulado «*Something Curious in the Medical Line*», acerca del trabajo de Jenner. Al mismo tiempo lo dio a conocer a la American Academy of Arts and Sciences, en presencia del Presidente John Adams.

En julio de 1800 recibió vacuna de los Dres. Creaser y Haygard, de Bath, que la habían obtenido directamente de Jenner, vacunando a su hijo, Daniel Oliver, y al criado Samuel Carter, como hemos consignado más arriba. Poco después vacunó a otros tres hijos suyos, Benjamín, Mary y Elizabeth y a otro criado, Kesiah Flag, «*para convencer a los escépticos y silenciar a los maliciosos*». Con este propósito, hizo que el Dr. William Aspinwall (1743-1823), el médico encargado del Hospital de Inoculación de Viruela, en Brookline, inoculara con viruela a Samuel Carter, el 2 de agosto de ese año. La variolización no produjo ningún efecto, comprobándose que la persona estaba protegida. Todos ellos fueron expuestos a la vi-

ruela, siete años después, sin presentar ninguna reacción, como prueba final de su protección duradera.

Enseguida, en septiembre de 1800, realizó su primera publicación sobre su experiencia con la vacunación, «*A Prospect of Exterminating the Small-Pox; Being the History of the Variolae Vaccinae, or Kine-Pox*», con un Apéndice en que se mostraba dispuesto a vacunar a otros, en base a su experiencia (Fig. 15).



Figura 15. Portada de la publicación: «*A Prospect of Exterminating the Small-Pox; Being the History of the Variolae Vaccinae, or Kine-Pox*» (Benjamin Waterhouse, Boston, 1800).

Aparentemente aquí comenzaron sus problemas, al iniciarse el tráfico de la vacuna, ya que varios fragmentos de las camisas usadas por los primeros vacunados se pusieron a la venta, comenzando una lucha por conseguirlos, a la vez que tanto médicos como charlatanes vieron la posibilidad de beneficiarse económicamente de la vacuna. Waterhouse trató de

monopolizar la vacuna y venderla a sus colegas, obligándoles a pagar una tasa de 150 dólares de la época, unos 1.000 de hoy, o un 25% de los beneficios, lo cual no es extraño, ya que, como recoge Bazin (2000), «*había estudiado principalmente en Gran Bretaña y Holanda, donde Sutton, Dimsdale y Tronchin, habían hecho una fortuna con la variolización sin que chocara a nadie*». Por otra parte, Carro, el médico ginebrino, famoso por su consulta vienesa, tampoco ocultaba sus intereses económicos en la vacunación. Esto contrasta con la clara actitud generosa de Jenner, desligada de cualquier beneficio personal y que era acorde con sus ideas humanitarias, así como con el comentario que en relación con Romay veremos más adelante.

Este estado de cosas hizo que un marinero, procedente de Londres, que llegó a Marblehead a finales de 1800, un pueblecito al norte de Boston, facilitara la «vacuna». A raíz de esa vacunación se produjeron 58 muertes, ya que el marinero estaba infectado de viruela y no por el virus de la vacuna.

Ante este incidente, los otros médicos de la zona rompieron su acuerdo con Waterhouse y pidieron la vacuna directamente a Londres. Waterhouse, por su parte, perdió a su vez su vacuna, pidiendo un nuevo lote (Lámina 4), recomendando la vacunación en marzo de 1801. En seguida comprobó que la vacunación no iba a constituir un negocio y cambió rápidamente su postura, abogando por una vacunación gratuita.

De esta forma envió vacuna, el 22 de mayo de 1801 a Nueva York, mediante la vacunación de un criado del Gobernador Sargeant, que, a su llegada, sirvió como simiente para nuevas vacunaciones, llevadas a cabo por el Dr. Valentine Seaman. Realizó 242 entre el 22 de mayo de 1801 y el 31 de agosto de 1802, variolizando posteriormente a 58 de ellos, mostrando todos protección. A partir de enero de 1802 se creó un establecimiento para proporcionar la vacuna a los pobres de forma gratuita y mantener un depósito, mediante la técnica de pase de brazo a brazo, extendiéndose su uso por varias poblaciones y enviándola al Caribe. Previamente había llegado a Barbados, en julio de 1801 (Bazin, 2000) transportada por H. E. Holder, desde Liverpool, consiguiendo que de nueve niñas vacunadas, prenda en una, a partir de la cual la difunde a más de 1.000 personas. Comenta que llevó el material protegido entre cristales, cerrados con una tira de vejiga, para protegerla del aire, «*ya que sobre hilos, el calor del clima la hace rápidamente inerte*».

Conservación y transporte de la vacuna

Hemos visto la preocupación por la conservación de la vacuna ya que de ella dependía su eficacia. Con facilidad, se inactivaba, no «prendiendo»

y, por tanto, haciendo la operación inútil. En general y siguiendo la tradición china y posteriormente otomana, se enviaba bien en costras o desecada, bien directamente o en hilas de algodón, transportándose en vidrios cerrados con cera. Ya Moreau de la Sarthe, en su tratado ya mencionado, recoge en su Capítulo V, Libro I de la Segunda Parte, «De la manera de transportar y conservar el pus vacunal», que creemos especialmente interesante, ya que en el transporte y conservación de la vacuna, van con toda probabilidad a residir las raíces que explicarían la Expedición de Balmis.

En él comienza con la ya mencionada, profética y maravillosa frase: «*El virus vacunal, sobre cuya naturaleza no es probable que la análisis química pueda jamas ilustrarnos*», frase de Moreau de la Sarthe, que inexplicablemente no se ha mencionado en las numerosísimas alusiones que se han hecho sobre el desconocimiento de la «naturaleza» del virus vacunal.

En cuanto al tema que nos interesa especialmente, el de la conservación y transporte, comenta: «*Se debe pues conservar con suma atención el humor vacunal; pero quando á pesar de todos los cuidados se lleguen a agotar sus manantiales, ó que la vacuna no se naturalizase aun en alguna parte, seria necesario recurrir á diferentes medios para obtenerla, y para formar ó establecer de nuevo los reservorios, de donde se pudiese continuar sacándola*».

A este respecto, reproduce un artículo de un médico joven, el Ciudadano Husson, que ha tratado el tema con «*grande exâctitud*» y ha publicado los resultados de sus experimentos en el «*Diario de París*» de 14 de enero de 1800. En él indica la distinta susceptibilidad del virus de la viruela y del virus de la vacuna, «*caracteres absolutamente diferentes de los de las viruelas ordinarias en las alteraciones que padece, ó que hace padecer á las substancias sobre que se aplica para transportarle...*».

Pasa a continuación a analizar las distintas fuentes de virus: humor vacunal fresco, vacunar de brazo a brazo y con el seco. «*En el segundo caso no puede conservarse el humor vacunal, sino 1.º empapado en hilas; 2.º en lancetas; 3.º en vidrios; y éste ha sido el medio con que se envía á largas distancias*».

Hace otra observación importante, como es la de la disminución de la potencia del virus cuando se usa el resecado en vidrios. «*He observado que tarda mas en desarrollarse la vacuna inoculada con el pus vacunal resecado en el vidrio, que no quando la vacunación se ha hecho brazo a brazo. Este efecto dimana de la mayor energía que tiene el humor vacunal puro y líquido recién sacado del grano, que no quando ha sido mezclado con agua, y guardado algun tiempo*».

Estas observaciones se refieren al hecho de la desecación del virus y su reconstitución con agua destilada. Luego veremos el otro efecto, más im-

portante aún, el de las altas temperaturas y su influencia directa sobre la inactivación del virus.

Existen numerosos ejemplos en la literatura de la pérdida de potencia o la inactivación del virus cuando era enviado en cristales u otros procedimientos. Tal vez uno de los mejor documentados y que merece la pena relatar es el experimentado en los intentos de introducción de la vacuna en La Habana por el médico ilustrado Dr. Tomás Romay Chacón (Romay, C., 1850).

Romay (Fig. 16), miembro de la Real Sociedad Patriótica de Amigos del País, de La Habana, había inaugurado la literatura médica cubana con un discurso sobre la fiebre amarilla, leído en la docta institución el 5 de abril de 1797: «*Disertación sobre la fiebre amarilla, llamada vulgarmente Vómito Negro, enfermedad endémica de las Indias Occidentales*».



Figura 16. Retrato del Dr. Tomás Romay Chacón.

Por ello, cuando llega la primera noticia de la vacuna a través del libro del Dr. Pedro Hernández, la Real Sociedad, en sesión de 4 de febrero de 1802, la da a conocer por boca del Censor D. Andrés de Jáuregui y encarga a Romay un informe al respecto, que emitió, siendo el mismo favorable a la vacunación. Tras él, se ordena que se reimprima la obra y que se busque el virus en las vacas de Cuba y «*más si acaso no se encontrase en nuestra Isla este virus podrá traerse de países muy distantes sin enervarse*».

su actividad y energía» y que si «se encuentra en algún paraje de la Isla el referido vaccino, no se haga la colección de él en el rigor del estío».

La vacunación, como comenta José López Sánchez en su libro *«Vida y Obra del Sabio Médico Habanero, Dr. Tomás Romay Chacón»*, publicado en La Habana, en 1950, *«no fue sólo un arma de lucha contra la viruela, sino que fue el primer gran propósito social de la Medicina. La base de la prevención de las enfermedades y un antídoto contra el espíritu mercantilista que animaba a los médicos. Se vacunaba gratuitamente, es decir, que sin costo alguno para el hombre se le libraba de una enfermedad, y ésta dejaba de ser fuente de ingreso para los médicos».*

Conviene tener en cuenta que con gran probabilidad, según hemos comentado anteriormente, el origen de la «Expedición de Balmis», una expedición tan compleja y cara, se deba buscar en la dificultad del transporte del virus vacunal en las temperaturas cálidas de España, el Caribe y América del Sur. Por ello, en contraposición al fácil envío que se hizo en el caso de Clinch (Newfounland) y Waterhouse (Boston), en el caso español, como lo ilustra la introducción en La Habana, la vacuna en cristales llegaba inactivada y fue preciso que llegara «brazo a brazo».

Así, comenta Romay en su *«Memoria sobre la Introducción y Progresos de la Vacuna en la Isla de Cuba»*, leída en Juntas Generales celebradas por la Sociedad Económica de La Habana el 12 de diciembre de 1804, que en este tiempo (Fig. 17), *«el Sr. Presidente, Gobernador y Capitán General me proporcionó tres veces el virus vacuno entre cristales herméticamente cerrados, y aunque le apliqué inmediatamente con todas las debidas circunstancias, no sé por qué fatalidad jamás produjo el menor efecto; aún habiendo llegado una ocasión á los veinte y tres días de haberse tomado en Filadelfia. Con el propio tiempo le recibió igualmente el Dr. D. Bernardo Cózar, y sin embargo de concebir en los primeros días de su inserción algunas esperanzas de que prendiera en un niño, se frustraron estas como otros ensayos que anteriormente había ejecutado con diferentes cristales que remitieron de Inglaterra y de España».*

En una nota, el propio Romay recoge cómo Redman Cose (1802) *«confiesa haberse encontrado ineficaz el virus vacuno a los dos o tres días de tomado. Lo mismo observó el C. Odier, por lo cual concluye, que sin embargo de las mayores precauciones, la inoculación y hecha con el pus vacuno seco, es menos segura que cuando se ejecuta del mismo modo con el virus varioloso».* Prosigue Romay haciendo una observación que es clave en el proceso de envío y por tanto de eficacia en la conservación, así como en el planteamiento de la Expedición de Balmis... *«Si el más leve calor es capaz de enervarlo, como dice Jenner, sin duda el que experimentamos en el verano y estío, que ha llegado hasta los 28 grados en el termómetro de Reaumur, pueda ser la causa de su pronta ineficacia».*



Figura 17. «Memoria sobre la Introducción y Progresos de la Vacuna en la Isla de Cuba». Tomás Romay Chacón, 1804.

Todas estas citas y consideraciones demuestran que, así como la vacuna viajó entre cristales en el Atlántico Norte, llegando tanto a Newfoundland como a Boston en buenas condiciones, haciendo posible la vacunación de los primeros niños y su difusión posterior, en el Atlántico Sur y en el Caribe, el transporte entre cristales falló en varias ocasiones, haciendo esencial el concebir la forma en que pudiera llegar por pase de brazo a brazo, como se consiguió finalmente mediante la imaginativa expedición dirigida por Balmis, con los niños vírgenes de haber pasado la viruela.

Como hemos visto, Romay fue encargado de buscar el virus «*vaccino*» en Cuba y como recoge su biógrafo oficial, Ramón F. Valdés en su «*Tomás Romay. Noticias Histórico-Biográficas de su vida y escritos*», publicado en La Habana en 1858, en forma de exagerada admiración romántica, «*así el benéfico y sensible Romay se abandona por los fragosos caminos a la ventura y sin rumbo cierto, en busca del fluido vacuno... Ora tiene que atravesar nuestros caudalosos ríos en momentos de furiosa creciente, ora sufre los martirios del viaje en malas cabalgaduras, sin noticias siquiera de equitación, que jamás tuvo; ya se ve privado del más grosero*

alimento a las veces; ya sufre resignado la ardiente sed que provoca en nuestros campos el ardiente sol de los trópicos; a veces sumido en los pantanos, bajo el diluvio de las tempestades meridionales; a veces también parece desafiar las nubes en la cumbre de nuestras altas montañas... nada le detiene; su sed de ciencia, su amor a la humanidad le arrebatan... todo por la gloria... ¡la vida de tantos es su premio...» (Fig. 18).

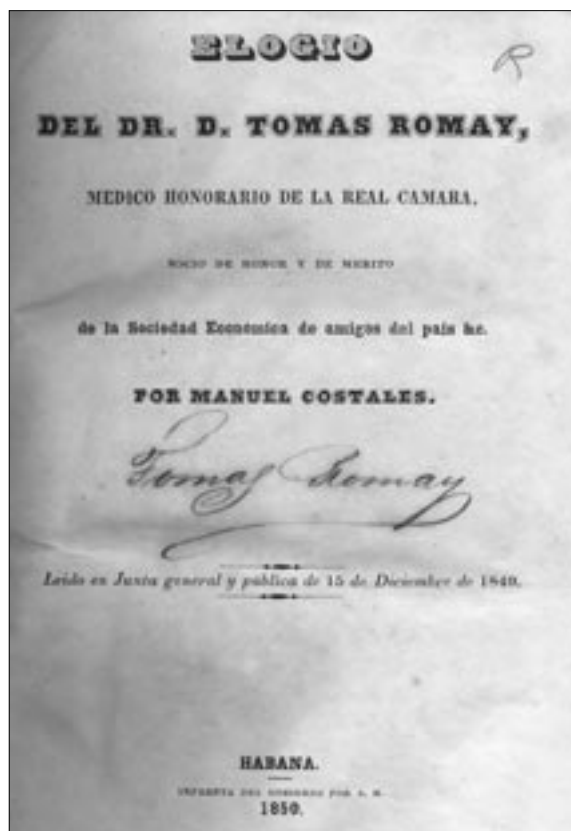


Figura 18. *Elogio del Dr. Tomás Romay por el Dr. Manuel Costales. La Habana, 1850.*

Tras esta infructuosa búsqueda se pretende traer de otros países, encargándose el «fluido vaccino» por el Real Consulado, a todo el continente americano y al Consulado de Cádiz, como manifiesta Francisco Arango y Parrego. Sin embargo, pasa el año 1802 y no se consigue, lo que hace que la Junta Económica del Real Consulado instituya dos premios: uno de 400 pesos para quien consiga el «fluido» en las vacas de la Isla y otro de 200 pesos para quien lo traiga del extranjero. En esta búsqueda, el 22 de marzo de 1803, el Marqués de Someruelos entrega a Romay tres cristales que contenían el «pus vaccinoso», tomado en Filadelfia el 22 de enero y el 7 de

febrero, conducidos a La Habana por D. Felipe Facio. Recordemos la figura del Dr. John Redman Cose, ya citado, el primero en practicar la vacuna en Filadelfia con vacuna enviada por el propio Presidente Jefferson (1801), fiel promotor de la vacuna, recibida a su vez de Waterhouse y autor de un tratado sobre «*Vacunación*» en la temprana fecha de 1800. El virus no prendió, continuándose la búsqueda... «*y cuando una epidemia de viruelas había empezado a arrancar del regazo de los padres a sus tiernos hijos, cuando más aterrado preveíamos que en la próxima estación serían generales y funestos sus estragos; y cuando en este conflicto mirábamos muy distante de nuestras costas la expedición que por orden de S.M. debe traernos la vacuna se presenta en fin en nuestro suelo ese preservativo tan anhelado y tantas veces ensayado ineficazmente por nosotros*».

En este estado de cosas, aparece la vacuna, debido a la coincidencia de llegar a La Habana, el 7 de febrero de 1803, D.^a María Bustamante, procedente de la Aguadilla de Puerto Rico, la cual había hecho vacunar a su único hijo, de diez años y a dos mulaticas, sus criadas, el día anterior. «*Reconocidos estos granos el día 12 y encontrándolos legítimos y en perfecta sazón, vacuné inmediatamente á mis cinco hijos y a otras treinta y una personas de diferentes edades sexos y condiciones. Sólo en nueve de ellas se verificó la erupción; pero fueron suficientes para que la Junta Económica del Real Consulado informada por mí de una adquisición tan importante, adjudicase á dicha Señora el premio de trescientos pesos que había ofrecido*» (la cita es correcta, pero la cantidad, como es obvio, no coincide con ninguno de los dos premios constituidos, sin que se conozca cuál fue la causa). A partir de este momento y mediante la colaboración de numerosos médicos, la vacuna se extendió por toda la isla.

El virus vacunal que se introdujo en Puerto Rico procedía del pedido en noviembre de 1802 por el Dr. Francisco Oller, residente en la ciudad de San Juan, al Dr. Mondeher, vecino de la isla danesa de St. Thomas, distante únicamente 70 millas, que se lo envió en hilas, pero a pesar de la poca distancia, llegó inactivado, «*tan enervado, que fueron inútiles los primeros ensayos*». Repitió el encargo, recibéndolo por segunda vez entre cristales, vacunó a sus dos hijos, prendiendo en uno, pero está consignado que «*al mismo tiempo su Gobernador y Comandante General consiguió que el Gobernador de Santómas le enviase otros cuatro cristales cargados con dicho virus y una niña vacunada. Con ella y con las personas á quienes ya la había comunicado el Dr. Oller empezó sus vacunaciones públicas...*». No queda claro, planteándose la duda de si realmente el virus llegó activo en los cristales o fue a partir de la niña vacunada, pero de cualquier forma, así se difundió en Puerto Rico, de donde lo recibieron el hijo de D.^a María Bustamante y sus criadas, y como refiere Romay «*... saliendo de este puerto al día siguiente y tanto el frío de la estación* (insistiendo en

la observación del efecto deletéreo de las altas temperaturas), *como las alteraciones que causa la navegación especialmente en unas naturalezas tier-nas y delicadas, contribuyeron á retardar el desarrollo y progresos del vi-rus vacuno, de suerte que el día 12 estando sus granos en perfecta sazón, tomé el pus de uno de ellos...»*.

Así pues, cuando llega Balmis a La Habana el 26 de mayo de 1804, portando la vacuna con seis niños venezolanos, como recoge Esparza (2004), ya estaba establecida la práctica de la vacunación en Cuba, pero a pesar de ello, su estancia fue importante para consolidar el prestigio cien-tífico de su práctica y trabajar con Romay, sentando las bases para el es-tablecimiento de la Junta Central de Vacuna en La Habana, *«para que con-servase inalterable el fluido vaccino»* y recomendó al Gobierno, y éste aceptó, a Romay como el más indicado para que se le confiara *«como un depósito, el más precioso e importante: la conservación del virus vacuno en esta ciudad»*. Según el propio Romay, con la actividad de Balmis *«de-cidió la opinión vacilante de algunos profesores, ilustró y rectificó las ideas de otros, confundió las imposturas y maquinaciones de los antivacunistas, dispó la desconfianza y triunfó por último de la obstinación con que va-rias personas habían rehusado tenazmente vacunarse»*.

Hemos visto la introducción precoz de la vacuna en La Habana a par-tir de St. Thomas, vía Puerto Rico; sin embargo, en Santiago de Cuba se introdujo un mes antes que en La Habana, el 12 de enero, por el Sr. Vig-nard, cirujano francés procedente de Santómas, quien vacunó a una niña con el virus que trajo entre cristales desde aquella isla, según recoge el pro-pio Romay.

En el *«Tratado histórico y práctico de la vacuna»*, de J.L. Moreau, tra-ducido por Balmis, en su Parte Segunda o Parte Fisiológica y Médica, y en su Capítulo V, *«Modo de transportar y conservar el humor vacunal»*, se incluye el artículo publicado en el diario de París, el 14 de enero de 1800, por el joven médico C. Husson, *«para que no se lleguen a agotar los manantiales... y para formar ó establecer de nuevo los reservatorios»* y que por su gran interés reproducimos en el Anexo V. Aquí, como hemos mencionado previamente, se hacen consideraciones sobre la naturaleza y conservación del fluido vacunal, bien el humor vacunal fresco o el seco, pudiendo éste conservarse *«empapado en hilas, en lancetas o en vidrios»*, anotándose ya que, con la vacuna conservada en vidrios, tarda más en des-arrollarse la vacuna inoculada, que cuando la vacunación se ha hecho brazo a brazo, observándose que *«este efecto dimana de la mayor energía que tiene el humor vacunal puro y líquido recién sacado del grano, que no quando ha sido mezclado con agua, y guardado algún tiempo»*.

Sin embargo, creemos que la prueba más contundente sobre la influen-cia de las condiciones de conservación de la vacuna, especialmente la tem-

la época y organizar una acción sanitaria internacional con el criterio y los medios adecuados para su éxito, como se consiguió finalmente.

Podemos también preguntarnos por la elección de Balmis para dirigir la expedición, y probablemente en su elección, además de otros motivos más pragmáticos, influiría su experiencia en viajes marinos, como la expedición de O'Reilly en Argel, su experiencia y trabajos en Méjico y su acendrado espíritu humanitario, generoso y solidario (Lámina 5 y Fig. 20).

EL ESPÍRITU HUMANITARIO Y SOLIDARIO DE BALMIS

“Yo vine a España no como los charlatanes y curanderos, que vendiendo sus drogas, sacrificaron a los pueblos para engrosar sus bolsillos, sino como un profesor instruido en la materia, deseoso del bien público y de cumplir la misión importante que se me había dado, para ser útil al Rey, a la Patria y a la salud de los hombres, con menoscabo de mis intereses, de mi tranquilidad y de bien estar”.

Introducción a la obra de Balmis en la que desahoga su amargura a la vuelta de Méjico.

“Demostración de las eficaces virtudes nuevamente descubiertas en las raíces de plantas de la Nueva España, especies de Agave y Begonia, para la curación del vicio venéreo y escrufuloso”. Madrid, 1794.

Figura 20. *Escritos de Balmis. Madrid, 1794.*

En la ciudad de La Coruña, como en muchas otras ciudades, especialmente en Alicante, su tierra natal, se han brindado a Balmis, numerosos homenajes, colocación de un busto en la Universidad de Alicante, una plaza en esta misma ciudad, una placa en el Puerto de A Coruña, colocada por los médicos mexicanos de la promoción de 1919 a 1924, poco conocida, y que se halla en el actual edificio de los «Prácticos del Puerto» (Fig. 21). Existen también numerosas referencias en diversos países de Iberoamérica, especialmente en Méjico y, ahora, con motivo de este bicentenario, acaba de inaugurarse un monumento, obra del escultor Acisclo Manzano, en el paseo del Parrote, viendo el mar, en A Coruña, a los 200 años de la salida de Balmis (Lámina 6).

Uno de los retos importantes, como hemos visto desde el principio, es que la vacuna llegara en buenas condiciones, no inactivándose, especialmente por el calor. Para ello, afortunadamente, se contaba con un indicador bastante seguro, como el que «prendiera o no», que además se podía apreciar en pocos días. No obstante, existía el problema de la «falsa vacuna», esto es, la reacción que se producía tras la vacunación pero que no era debida al virus de la vacuna, sino por el contrario a fenómenos infla-



Figura 21. Edificio de los «Prácticos del Puerto» donde se encuentra una placa conmemorativa de la Expedición Balmis.

matorios inespecíficos. Desde el principio fue claramente apreciado y se menciona en numerosos textos. En el libro de Moreau de la Sarthe, se dedica el Capítulo III del Libro II de la Segunda Parte, precisamente a lo que en la «Tabla de los Capítulos» se define como «De la falsa vacuna», pero que en el sitio se nombra como «De la vacuna bastarda o falsa». Hay que reconocer que el control de la eficacia de la vacuna supuso el comienzo del primer control de calidad de los productos biológicos, que llevó a la fundación de institutos para la conservación de la vacuna y que fueron la base de los institutos nacionales de sanidad. El tema llegaba hasta el público, por la facilidad de apreciar si prendía o no la vacuna, pasando al lenguaje popular y siendo motivo de hasta bromas y caricaturas (Lámina 7).

La historia posterior de la conservación de la vacuna, la podemos seguir apoyándonos en H. Bazin (2000). La «vacuna animal» comenzó muy pronto. Fue inoculada en terneras ya en 1805 por un napolitano de nombre Troja, como fuente de virus vacunal. El procedimiento levantó una gran controversia, pero a pesar de ello siguió con él hasta su muerte. Luego fue continuado por Galbiati, pero éste se desquició, probablemente por las críticas que recibió, suicidándose y descontinuándose el procedimiento hasta que fue adoptado por Negri, discípulo de Galbiati, en 1840, usando *cow-pox* de Calabria y empleando el método de Troja, consiguiendo finalmente su aceptación, a pesar de la gran oposición inicial.

En 1864 en el Congreso de Medicina de Lyon, el Dr. Viennois dio detalles sobre la «vacuna animal», siendo aceptada, y posteriormente se difundió por Europa. De ello tuvo noticia Chambon, un estudiante de medicina en París, y con un amigo, el Dr. Lannoix, después de aprender la técnica con Negri en Nápoles, fundaron el Instituto de Vacuna Animal, en París. Al aprender la técnica con Negri, compró una ternera, la inoculó y se la llevó a París en el mismo tren, instalándola luego en su casa en Saint-Mandé en los suburbios de París, hasta que fundaron el Instituto, que por cierto sirvió de modelo a muchos países, ya que se dedicaron a mejorar la técnica y el producto, introduciendo técnicas lo más asépticas posibles. Estas instituciones sirvieron como semilla, en muchos casos, para el posterior desarrollo de los Institutos de Sanidad, como laboratorios especializados, en la nascente necesidad de proveer vacunas adecuadas y controladas, agua de calidad, asimilar y aplicar los avances en la virología y bacteriología y todos los desarrollos posteriores como Laboratorios de Salud Pública. Recordemos el Instituto Nacional de Vacunación fundado en España, Madrid, 1871, origen de nuestro posterior Instituto de Vacunación y Sero-terapia, del Alfonso XIII, del Instituto Nacional de Sanidad y finalmente del actual Instituto de Salud Carlos III.

La experiencia sobre la «vacuna animal» demostró que la mayor eficacia se producía cuando se vacunaba con la vacuna animal en fresco, directamente del animal, «prendiendo» en un porcentaje significativamente más alto. Por ello se organizaban viajes con la ternera y se vacunaba en cualquier sitio, en las calles, en los mercados y en los campamentos. Una anécdota curiosa es la referente a «La Floride», un barco de la Compagnie Transatlantique, que en el viaje de Méjico a Saint-Lazaire, habiendo embarcado un pasajero con viruela dio lugar a 8 muertes por esta enfermedad. Diez días después de su llegada, otro barco, la «Nouveau Monde», salía para Méjico, y los pasajeros, ante la experiencia anterior, quisieron vacunarse, por lo que se pidió al Dr. Lannoix 200 viales de vacuna. Ante la imposibilidad de enviarlos, por falta de tiempo, mandó una ternera inoculada, que llegó justo el día de la salida del barco, 8 de febrero de 1869, por lo que la embarcaron y realizaron las vacunaciones durante el viaje, a partir de la ternera, rememorando, en cierta manera, la expedición de Balmis, de 66 años antes, pero esta vez con una ternera a bordo en vez de los niños del hospicio. A partir de entonces, la Compagnie Transatlantique adoptó esta práctica cuando tocaba en puertos infectados.

El uso de la vacuna de ternera supuso un gran avance, al eliminar las infecciones frecuentes de hepatitis y sífilis, que se produjeron con cierta frecuencia. Sin embargo, hasta la década de 1880 no se generalizó su uso, ya en animales jóvenes y sanos, libres de glosopeda y tuberculosis y en establos limpios y bien cuidados. Posteriormente, se introdujo la glicerina

como bactericida. Más tarde se introdujo la liofilización, que sirvió de base tecnológica para la conservación durante largo tiempo en climas cálidos, siendo una de las tecnologías fundamentales, junto con la aguja bifurcada, para la erradicación de la viruela. Podemos decir que ésta comenzó en 1950, con la campaña iniciada por la Organización Panamericana de la Salud, con objeto de erradicar la viruela de América. En 1958, Zhdanov, ministro de Sanidad de la URSS, propuso a la OMS una campaña de erradicación mundial, que comenzó al año siguiente y que fue potenciada en 1966, comenzando en 1967 el gran esfuerzo global del Programa Intensificado de Erradicación, consiguiendo diez años después la total erradicación de la enfermedad (Henderson y cols., 2004), gracias a los esfuerzos de muchas personas, a lo largo de la historia, pero siendo Jenner y Balmis dos de sus más destacados protagonistas, que, junto con la OMS y figuras como Fenner y Henderson, consiguieron finalmente que Ali Maow Maalin fuera el último caso de viruela natural en el mundo (Lámina 8). Desgraciadamente un año después, en 1978 se produjeron dos nuevos casos a raíz del escape del virus de la viruela del laboratorio del Profesor Henry Bedson, que abrumado por el incidente se quitó la vida, siendo, aunque indirecta, la última víctima de esta enfermedad. Como discípulo y amigo de Henry Bedson, quiero dedicar este trabajo a su memoria.

Quiero no obstante, cerrar este capítulo presentación con el homenaje que Quintana dedicó a Balmis en la última estrofa de su poema a la vacuna, combinado con la medalla que realizó Friedrich Wilhelm Loos en homenaje a Jenner y que reproducimos en la (Fig. 22). Quisiera aprovechar asimismo esta ocasión, para agradecer y rendir tributo de admiración

*“Un pueblo, por ti inmerso, en
dulces himnos, con fervoroso celo
levantará tu nombre al alto cielo; y
aunque en los sordos senos tú ya
durmiendo de la tumba fría no los
oirás, escúchalos al menos en los
acentos de la musa mía”.*

QUINTANA, *Oda a la Vacuna*, 1806.



Figura 22. Medalla de Friedrich Wilhelm Loos en homenaje a Jenner, Cirsa, 1800.

al Excmo. Sr. D. Darío Villalba, artista consagrado, Académico de Número de la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando, que diseñó la Medalla del Instituto de Salud Carlos III, inspirada en la Expedición de Balmis y que fue ofrecida en su día a los Profesores Robert Gallo y Luc Montagnier, descubridores del Virus de la Inmunodeficiencia Humana, el virus del SIDA, y que ha donado desinteresadamente a la Comisión de Homenaje a Balmis, para ser usada como logo de la misma (Fig. 23).



Figura 23. Medalla del Instituto de Salud Carlos III usada como logotipo por la Comisión de Homenaje a Balmis.

ANEXO 1

Don Francisco Gil, Cirujano del Real Monasterio de San Lorenzo y su Sitio, é individuo de la Real Academia de Madrid en su «Disertación Físico-Médica en la qual se prescribe un método seguro de preservar a los Pueblos de Viruelas hasta lograr la completa extinción de ellas en todo el Reyno», publicada en Madrid en MDCCLXXXVI(1786) por la Viuda de Ibarra, Hijos y Compañía, con superior permiso. Se hallará en la Librería de Martínez, calle de las Carretas.

«31. Es cierto, que al ver tan desmedidos estragos como por todas partes ha ido causando siempre esta enfermedad, no han faltado quienes hayan hecho quantos esfuerzos les han sido posibles para disminuir su fuerza, y aun precaver su daño: mas como sus esperanzas solo se fundaron en la débil actividad de algunos específicos, fue tan poco feliz el suceso, que esta terrible epidemia se halla hoy día tan dominante como siempre en unos países; y en otros, en donde con la inoculación han querido hacer, digámoslo así, del ladron fiel, aunque es cierto

que consiguen debilitar su fuerza, es en verdad á costa de concederla involuntariamente mas extension en su dominio; y de traer tal vez forzados (siempre que no se tomen las debidas precauciones) á que paguen mortal tributo á esta tirana peste á los que acaso quedarían libres; ó á que marcados con el sello de alguna deformidad, publiquen para siempre haber sido sus esclavos.

Pero ya que hemos empezado a hablar de este plausible invento, parece razonable apuntarnos, no solo su origen, sino también los progresos y estados que tiene en el día.

32. *Apenas pusieron por obra los Chinos lo que les dicataba la razón sobre el fundamento de lo mismo, que la atenta observación les enseñaba, quando vieron correspondian los sucesos aun mas felizmente de lo que ellos esperaban. No se sabe el principio de esta invención en aquel Imperio: lo más que se ha podido averiguar es, que ha doscientos años que la adoptaron los Circasianos, pais del Asia, á diez leguas del mar Caspio.*

Entre estos pueblos, como se tiene por uno de los principales comercios el tratar en esclavos, hay la costumbre de vender los padres pobres sus hijas, ramo de tráfico el mas seguro que se ha conocido hasta el presente, por quanto estriba sobre el gusto de la pasión mas dominante, y que no se sujeta á la veleidad de la moda. Por lo mismo les fue muy importante el hallazgo de un medio, que conducia á conservar tan preciosa mercancía; pues multiplicaban notablemente sus intereses con la conservación del género y la hermosura en el bello sexo. A esta invención se dice, que deben las mugeres de la Circasia y Georgia el ser las mas hermosas de todo el mundo; pero creo que hay exageración en esto. El famoso Botánico Joseph Pitón de Tournefort, hombre erudito y exactísimo en referir quanto vió en el viage, que hizo de orden de Luis el Grande á Levante, tuvo la curiosidad de quererse informar de esta vulgaridad por sus sentidos; y habiéndolas visto y tratado con cuidado, dice, que no son desgraciadas; pero de ningun modo hermosas, ni de la agudez de nuestras ciudadanas; y el motivo de parecerlo, añade él mismo, es por los muchos adornos, afeytes y ungüentos con que se aderezan; decuyo abuso, por mas que los padres Capuchinos Misioneros las han predicado, no han podido apartarlas.

33. *Desde la Circasia tardó muy poco en comunicarse este método á la Georgia y Provincias comarcanas, hasta que llegó su uso á Constantinopla en el año de 1673 por medio de una vieja de Tesalia, que le habia exercido muchos años en Circasia. Esta fue fingiendo, que la Virgen la había revelado el método de inocular, con la circunstancia de hacer las incisiones en forma de cruz, á cuya diligencia se debia el buen éxito; y como la práctica favorecia su método, inmediatamente le adoptó el populacho Griego, como gente dada á la superstición. Luego le abrazaron los Armenios y Europeos; y finalmente los Turcos, que por mucho tiempo le rehusaron, porque su religión no les permitia procurarse otros males que los que el cielo envia, pero por último se acomodaron á la costumbre en fuerza de los buenos efectos que observaban. Esto no obstante se ignoraba en la mayor parte de la Europa qué cosa fuese la inoculación, hasta que en el año de 1713 Mr. Timón, Médico de Constantinopla, el qual habia estudiado en Inglaterra, se lo comunicó á Mr. Woodward, Médico del Colegio de Londres.*

34. *Pero ya fuese que este Médico y sus colegas no lo aprobasen, ó que á ellos se les ofreciesen grandes obstáculos en su establecimiento, lo cierto es, que fue repudiada por entonces, y que se consideró su uso por bárbaro é inhumano.*

35. *Finalmente en el año de 1721 comenzó la época de su establecimiento en esta parte de la Europa por la diligencia de Madama Wortley Montaigu, Camarera de Inglaterra. Esta Señora, siendo Embaxadora en Constantinopla, inoculó á un hijo suyo con una felicidad poco acostumbrada; y luego que se restituyó á Londres, agradecida al beneficio, trabajó quanto pudo para persuadir en la corte las ventajas que se lograrían con la admisión de este apreciable descubrimiento».*

ANEXO II

«REAL CEDULA DE S.M. Y SEÑORES DEL CONSEJO,
POR LA CUAL SE MANDA PONER EN práctica en los Hospitales, Casas de Misericordia y demas que inmediatamente dependen de la Real munificencia el método de inoculación de viruelas en la forma que se expresa.

AÑO 1798

EN MADRID

Y reimpresa en SORIA: En la Imprenta de Don Cosme Damián Delgado, Impresor de dicha Ciudad, de la Universidad de la Tierra de ella, y de la Provincia é Intendencia; &c.

DON CARLOS POR LA GRACIA DE DIOS, Rey de Castilla, de León, de Aragón, de las dos Sicilias, de Jerusalén, de Navarra, de Granada, de Toledo, de Balencia, de Galicia, de Mallorca, de Menorca, de Sevilla, de Cerdeña, de Córdoba, de Córcega, de Murcia, de Jaen, de los Algarbes, de Algecira, de Gibraltar, de las Islas de Canaria, de las Indias Orientales y Occidentales, Islas y Tierra-firme del mar Océano, Archiduque de Austria, Duque de Borgoña, de Brabante y de Milan, Conde de Abspurg, de Flandes, Tirol y Barcelona; Señor de Vizcaya y de Molina &c. A los del mi Consejo, Presidente y Oidores de mis Audiencias y Chancillerías, Alcaldes, Alguaciles de mi Casa y Corte, y á todos los Corregidores, Asistente, Intendentes, Gobernadores, Alcaldes mayores y ordinarios, y á otros qualesquiera Jueces y Justicias de estos mis Reynos, así de Realengo, como de Señorío, Abadengo y Ordenes, tanto á los que ahora son, como á los que serán de aquí adelante, y demás personas de cualquier estado, dignidad ó preeminencia que sean de todas las Ciudades, Villas y Lugares de estos mis Reynos y Señoríos, á quienes lo contenido en esta mi Real Cédula tocar pueda en cualquier manera,

SABED: Que por imposición de D. Francisco de Saavedra, mi primer Secretario de Estado, dirigió D. Mariano Luis de Urquijo al mi Consejo con fecha veinte de este mes una Orden mia del tenor siguiente. “La reciente enfermedad de viruelas que ha padecido S.A.R. la Señora Infanta Doña María Luisa, Princesa de Parma, y de la que S.A. felizmente ha convalidado, habiendo llamado la piadosa atención de los Reyes nuestros Señores á considerar los funestos progresos de un mal que tanto aflige á la humanidad, y tan tristes memorias ha dexado en su amada Real familia, movió desde luego sus paternales ánimos, no menos ocupados de asegurar la tranquilidad de sus vasallos, que de salvar las vidas precio-

sas de sus augustos hijos, á adoptar para con el Príncipe nuestro Señor, y los Serenísimos Señores Infantes Don Carlos, y Don Francisco el medio mas probable de disminuir los riesgos de una calamidad que casi se ha hecho inevitable. Y no ofreciéndose otro que el de la inoculación, acreditada por la experiencia, y generalmente admitida en todas las naciones cultas; oído el dictamen de su primer Médico de Cámara D. Francisco Martínez Sobral, se resolvieron SS.MM. á consentir se hiciese la inoculación de las viruelas á los tres referidos Príncipes sus amados hijos, confiando esta delicada operación á la notoria inteligencia y práctica de Don Antonio Gimbernat, y Don Ignacio la Caba, Cirujanos de Camara de S.M., baxo la dirección y asistencia de dicho sabio profesor Sobral, y fiando el éxito en la bondad de la Providencia. Ha premiado el cielo las piadoses y paternales intenciones de los Reyes, salvando del peligro al Príncipe nuestro Señor y á los Serenísimos Señores Infantes sus hermanos, que con la mas tierna satisfacción de sus augustos padres, nuestros amados Soberanos, de toda la Real familia, y para júbilo de toda la Monarquía se hallan ya en la mas perfecta convalecencia. Para celebrarla mandaron SS. MM. que se vistiese la Corte de gala el veinte del corriente, y que en su Real Capilla se cantase el Te Deum en accion de gracias al Todo poderoso por tan grande beneficio. Pero como las mayores satisfacciones no son completas para SS. MM., sino trascienden en beneficio de sus amados vasallos; para que puedan estos participar de la que resulta á sus paternales corazones del feliz éxito de esta operación, han resuelto que se ponga en práctica en los Hospitales, Casas de Expósitos, Misericordia, y demas que inmediatamente dependen de su Real munificencia: mas no siendo el ánimo de SS. MM. obligar a todos sus vasallos á seguir este método, deseando por otra parte vivamente que aprovechándose del exemplo que con tanta felicidad acaban de dar en su propia Real familia, se adopte generalmente, y puedan disminuirse los desastres que tan comúnmente causa esta calamidad en sus dominios, me manda comunicar á V. E. Todo, como lo executo, para inteligencia y gobierno del Consejo, y á fin de que disponga se expida la Real Cédula correspondiente, para que en las Casas de Expósitos, Hospitales y demas que llevo indicadas se ponga en práctica el referido método de la inoculación. “Publicada en el mi Consejo la antecedente Real Orden, acordó su cumplimiento, y para ello expedir esta mi Cédula. Por la qual os mando á todos y á cada uno de vos en vuestros lugares, distritos y jurisdicciones veais la expresada mi Real Orden, y la guardéis, cumplais y executeis, y hagais guardar, cumplir y executar según y como en ella se contiene en la parte que respectivamente os corresponda; á cuyo fin dareis las órdenes y providencias quese requieran: que así es mi voluntad; y que el traslado impreso de esta mi Cédula, firmado de D. Bartolomé Muñoz de Torres, mi Secretario, Escribano de Cámara mas antiguo y de Gobierno del mi Consejo, se le dé la misma fe y crédito que á su original. Dada en San Lorenzo á treinta de Noviembre de mil setecientos noventa y ocho. = YO EL REY. = Yo D. Sebastián Piñuela, Secretario del Rey nuestro Señor, lo hice escribir por su mandado. = Gregorio de la Cuesta. = D. Juan Antonio Pastor. = El Marques de Casa García del Postigo. = D. Antonio Villanueva. = D. Francisco Policarpo de Urquijo. = Registrada, D. Joseph Alegre. = Teniente de Canciller Mayor, D. Joseph Alegre.

Es copia de su original, de que certifico. = D. Bartolomé Muñoz».

ANEXO III

Carta del Marqués de Socorro, publicada en el Diario de Madrid de 3 de Junio de 1790, en que da cuenta de la introducción de la variolización en América, en 1766 por el Dr. D. N. Perdomo, procedente de Canarias

«El año de 1766, hallándome de gobernador y capitán general de las provincias de Caracas, padecía aquella capital, desde el de 64, una epidemia rigorosísima de viruelas, tanto que de ellas moría el 36 por 100; en vista de este estrago hice venir de la isla francesa La Martinica, un médico francés acreditado en la inoculación, pero vino enfermo y sin poder practicar aquel remedio, fue preciso que se retirase. Luego llegó en un navío del comercio de las Canarias D. N. Perdomo, médico muy conceptuado en aquellas islas, y de especial conocimiento en la inoculación. Al cuidado de éste hice hacer un primer ensayo de nueve muchachos de cuatro a nueve años, el segundo en doce de nueve a diez años, que presentaron sus padres o amos; y el tercero en veintitrés personas de diez y ocho a cuarenta, y todos salieron con la mayor felicidad: vistos estos buenos sucesos de la inoculación, la permití en la provincia por mano de aquel médico dando principio por cuatro de mis hijos; en efecto, recibieronla hasta cinco mil personas, y con tanta dicha, que no sé que muriese otra que una señora que se arriesgó a la operación, ocultando cierto mal que padecía, y D. N. Aponte, que se hizo vacunar clandestinamente por un cirujano francés. Se inocularon inmediatamente los Marqueses del Toro y toda su dilatada familia con el más feliz suceso: el Maestre de Campo D. Juan Nicolás de Ponte y su muger, que tendrían sesenta años, con sus hijos y esclavos en número de veinticinco personas: se inocularon tres señoras hermanas, Doña María, Doña Luisa y Doña Josefa Bolívar, de edades de sesenta y ocho a setenta y cinco años; en fin, el buen suceso general dio tanta confianza a aquel numeroso vecindario, que los que para evitar el contagio de viruela natural vivían dispersos en el campo, habían vuelto a la ciudad, y los amos llevaban la inoculación a los esclavos de sus haciendas, y aún los padres pobres inoculaban a sus hijos por sí mismos, todo con el más feliz suceso, cuando deje aquel mando en principios del año 1771. El Marqués de Socorro».

ANEXO IV

NOTA MANUSCRITA SOBRE LA INTRODUCCIÓN DE LA VACUNA EN MAHON.

*Procedente de los papeles del legado del Dr. Luis Nájera Angulo**

«se refiere que el día 10 de abril del año 1800 un comerciante se trajo de Lyon (¿) vacuna y un médico inglés la aplicó a dos hijos del referido comerciante. Los Jurados de Mahón, temerosos de que se propagara entre los vecinos de esta ciudad la viruela, protestaron y con aprobación del Gobierno, obligaron a aislar a la madre, a dichos niños y a una criada, confinándolos a una pequeña finca o huerto de Mr. Bryman».

Y continúa: «El día 7 de septiembre de 1800 llegaron a Mahón dos médicos ingleses, Dr. Marshall y Dr. Wallker que eran, enviados por el Duque de York para

vacunar a los hijos de las fuerzas de guarnición en esta ciudad con una nueva vacuna. Dichos médicos se presentaron a los Jurados de esta localidad y convocado a los facultativos de la misma, para exponerles las grandes ventajas que ha de proporcionar a la humanidad esta vacuna».

«Se inoculó dicha vacuna a las chicas de la Casa de Misericordia de esta ciudad».

«El día 22 de Noviembre se da cuenta al Dr. Marshall, médico del L^a Keith (¿), del resultado de la inoculación de la vacuna. Según aparece los resultados fueron negativos porque a juicio del facultativo ya mencionado el producto para la vacuna ya habría perdido su virtud. Ahora trae consigo uno muy reciente que lo utilizó con un nieto del Dr. Antonio Pons, en presencia de los Doctores Portilla y Ramís. El día 7 de diciembre de 1800 del resultado positivo de esta inoculación sin haberle producido fiebre».

* Tomada, posiblemente, al menos a partir del segundo párrafo, del folleto editado en 1814 por el médico de Mahón, Rafael Hernández, que Usandizaga cita, pero que advierte que no le fue posible consultar.

ANEXO V

«Tratado histórico y práctico de la vacuna», de J. L. Moreau, traducido por Balmis

CAPÍTULO V

Modo de transportar y conservar el humor vacunal

El virus vacunal, sobre cuya naturaleza no es probable que la análisis química pueda jamás ilustrarnos, es susceptible de una pronta alteración, y una hila impregnada de esta substancia apenas puede servir al cabo de algunos días para una inoculación, á pesar de los cuidados que se empleen para mantenerla debaxo del epidermis, ó en una llagueta preparada para recibirla.

Así es que si el humor vacunal no llega á degenerar, nos debemos prometer el que venga una época en que la vacuna extinga enteramente el veneno varioso. Esta es la razón por que en el día se tiene tanto cuidado en mantener sus focos, y conservarlos quanto sea posible por medio de una sucesión bien dirigida de vacunados, para poder continuar la vacunación con pus bien acondicionado, y someter á ella á todos los niños recién nacidos, á fin de que continúen la carrera de la vida con mucho menos peligro.

Se debe pues conservar con suma atención el humor vacunal; pero quando á pesar de todos los cuidados se lleguen á agotar sus manantiales, ó que la vacuna no se neutralizase aun en alguna parte, seria necesario recurrir á diferentes medios para obtenerla, y para formar ó establecer de nuevo los reservorios, de donde se pudiese continuar sacándola.

Un médico joven, que se ha distinguido entre sus compañeros que han escrito sobre la vacuna, es decir, el C. Husson, ha tratado con una grande exâctitud, y según los resultados constantes de los experimentos, este punto de práctica, sobre el qual es tan importante no engañarse, por lo que creo deber insertar aquí lo que él publicó sobre este punto en el diario de Paris de 14 de enero de 1800,

y concluir con este excelente artículo el que he dedicado al exámen de los diferentes objetos relativos á las principales circunstancias de la vacunación.

A los redactores del diario de París

En la época en que la inoculación de la vacuna dexa de ser una cosa dudosa, y en que se la proclama como una de las verdades más auténticas de la medicina, he creído que algunas reflexiones sobre el mejor modo de transportar de un país á otro el humor vacunal, podrían interesar á los médicos que se ocupan en este útil descubrimiento, y á las personas que de él quieren aprovecharse.

El humor vacunal presenta unos caracteres absolutamente diferentes de los de las viruelas ordinarias en las alteraciones que padece, ó que hace padecer á las substancias sobre que se aplica para transportarle, según me lo han dado á conocer los muchos experimentos que he practicado en la casa de inoculación de Reims, de que me hice cargo por la comision con que la junta médica me honró en el mes de setiembre de 1800.

La inoculación de la vacuna se hace con humor vacunal fresco, y con el seco. En el primer caso, luego que se ha picado el grano vacunal, quando la areola roxa que le rodea está suficientemente extendida, se ve salir una gotita de humor que se recoge en la punta de una lanceta, para emplearlo en el momento mismo en la vacunación de un individuo que debe estar presente. Esta operación se llama vacunar de brazo á brazo, y no puede efectuarse sino en los sitios en que la vacuna esté naturalizada, ó que se ha conducido á un vacunado. Este medio es el que ha empleado con tan buen suceso el ciudadano Colon en San Quintín.

En el segundo caso no puede conservarse el humor vacunal, sino 1.º empapado en hilas: 2.º en lancetas: 3.º en vidrios; y este ha sido el medio con que se envia á largas distancias.

1.º El humor vacunal se secan en las hilas en términos que se desquebraja quando se las llega á tocar, y expone al médico á que comunique una falsa vacuna, ó á que no produzca efecto alguno, dexando en ambos casos al vacunado en el peligro mismo de poder padecer las viruelas.

2.º El pus vacunal resecado sobre la punta de una lanceta se halla en dos estados muy distintos: 1.º por lo comun suele oxídar la lanceta, padeciendo por consiguiente una descomposición que le hace mudar de naturaleza, y produce la falsa vacuna, del mismo modo que lo hace la hila empapada en el humor vacunal seco, ó dexa de causar efecto alguno: 2.º si la lanceta no se oxída, adquiere el humor una consistencia vítrea transparente y cortante por sus bordes; y quando se le ha introducido dentro de la cutis, obra como un cuerpo extraño, causa una irritación muy pronta, y ocasiona la falsa vacuna, sin que en ninguno de ambos casos se deba esperar que produzca el efecto preservativo contra las viruelas.

3.º Si el humor vacunal se coloca entre vidrios, puede conservar mucho tiempo sus propiedades, sin padecer alteración alguna, con tal que se observen las precauciones siguientes: luego que la vexiguilla circular del grano se ha picado en toda su extensión, se recoge en un vidrio chato y liso el fluido que se derrama, y al instante que contiene ya una cantidad proporcionada, se aplica otro vidrio de igual magnitud; y quando ambos estan igualmente cargados de pus, se juntan los

dos vidrios por las superficies humedecidas, cerrando exâctamente sus bordes con un poco de lacre. Luego que estos vidrios han llegado al lugar destinado, se les despega fácilmente con arrimarles un carbon encendido; y en queriendo vacunar, se echa en uno de los dos vidrios una gota de agua destilada, removiéndola bien con la punta de la lanceta, hasta que haya adquirido el correspondiente grado de liquidación, es decir, una consistencia oleosa: y con este pus se puede vacunar con tanta seguridad como si se hiciese de brazo á brazo. Si no obstante esto resultare una falsa vacuna, debe atribuirse á alguna porcion de humor vacunal que no se haya diluido bien, ó á que la lanceta enmoheciéndose tal vez sobre el vidrio habrá producido una irritación.

He observado que tarda mas en desarrollarse la vacuna inoculada con el pus vacunal resecao en el vidrio, que no quando la vacunación se ha hecho brazo á brazo. Este efecto dimana de la mayor energía que tiene el humor vacunal puro y líquido recién sacado del grano, que no quando ha sido mezclado con agua, y guardado algun tiempo.

Resulta pues de estas observaciones, que el mejor modo de transmitir el pus vacunal es el que el médico que va á vacunar lleve consigo un sugeto vacunado, del que pueda sacar el humor, para inocular brazo a brazo. Este medio es difícil, porque por mas confianza que se tenga en el médico, será muy raro el vacunado que quiera salir de su pais para ir lejos á hacer este servicio; por consiguiente á falta de este recurso doy la preferencia á los vidrios unidos como he dicho, y herméticamente cerrados. Las hilas y lancetas son por lo comun medios muy inciertos, porque alteran el virus que se deposita en ellos, y le comunican propiedades que le desnaturalizan. He remitido al C. Thouret varios vidrios cargados de pus vacunal para que lo remitiese á Nantes, Bordeaux, Dunquerque, Nevers, Génova y Sthockolmo, y me prometo que en todas estas partes habrán salido bien los vacunados.

Dignaos pues, ciudadanos, de insertar en vuestro diario estas reflexiones, supuesto que las ciencias hallan en vosotros una fácil acogida, y teneis grandes conocimientos de los descubrimientos útiles y benéficos, por lo qual espero dareis á mi carta la publicidad que requiere la importancia del objeto que trato en ella.

Recibid mi mas sincera volunta &c.&c.

REFERENCIAS

- ACADEMIA MÉDICA MATRITENSE (1734-1934): *Academia Nacional de Medicina. Exposición de libros y documentos. Catálogo*. Imp. de J. Cosano, Madrid, 1934.
- ALFONSO, E. (1950): *... Y llegó la Vida. Estampas del Descubrimiento y Difusión de la Vacuna Antivariólica*. Colección Austral, n.º 964. Espasa-Calpe Argentina, S.A., Buenos Aires.
- AMAR, J. (1774): *Instrucción Curativa de las Viruelas dispuesta para los Facultativos y acomodada para todos*. Por D. Joachin Ibarra, Impresor de Cámara de S.M., Madrid, MDCCLXXIV.

- ARONSON, S.M., and NEWMAN, L. (2002): *God have mercy on this house: Being a brief chronicle of Smallpox in colonial New England. Smallpox in the Americas 1492 to 1815: Contagion and Controversy*. John Carter Brown Library. Brown University News Service.
- BALAGUER PERIGÜELL, E., y BALLESTER AÑÓN, R. (2003): *En el nombre de los niños: La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna (1803-1806)*. Monografías de la Asociación Española de Pediatría, n.º 2. Asociación Española de Pediatría, Wyeth.
- BALMIS, F.J. (1987): Prólogo y Traducción castellana del *Tratado Histórico y práctico de la Vacuna*, de J. L. Moreau (1803). Edicions Alfons el Magnànim. Institució Valenciana d'Estudis i Investigació. Institut d'Estudis Juan Gil-Albert, Valencia.
- BARRIOLA, I.M. (1963): *Los Amigos del País y la Medicina*. Monografías Vascongadas. Monografía, n.º 18. Biblioteca Vascongada de los Amigos del País, San Sebastián.
- BAZIN, H. (2000): *The Eradication of Smallpox. Edward Jenner and the First and Only Eradication of a Human Infectious Disease*. Academic Press, San Diego.
- BEHBEHANI, Abbas M. (1991): *The Smallpox Story: Historical perspective*. ASM News, 57: 571-577.
- BEL PRIETO, E., y SUÑÉ ARBUSSÀ, J.M. (2003): «Real Cédula de S.M. de 30 de Noviembre de 1798 por la que se manda poner en práctica...». En: *La Historia de la Farmacia Hoy: proyectos y perspectivas de futuro*. Madrid.
- CARLOS III Y LA ILUSTRACIÓN (1989): Exposición en el Palacio de Velázquez. Madrid, noviembre 1988-enero 1989.
- CARRELL, J.L. (2003): *The Speckled Monster*. Dutton. Penguin Group, New York.
- CASAL, G. (1762): *Historia Natural y Médica del Principado de Asturias*. Prólogo de Gregorio Marañón. Excma. Diputación Provincial de Oviedo, Oviedo, 1959.
- CHASTEL, C. (1992): *Histoire des Virus. De la Variole au Sida*. Boubée. París.
- COCKBURN, A. (1963): *The Evolution and Eradication of Infectious Diseases*. The Johns Hopkins Press, Baltimore.
- COWNTWAY LIBRARY OF MEDICINE (2000): *To Slay the Devouring Monster. The Vaccination Experiments of Benjamin Waterhouse*. Rare Books and

Special Collections. Francis A. Countway Library of Medicine. A Catalog of the Exhibit.

- DÁMASO, C.R.A.; ESPÓSITO, J.J.; CONDIT, R.C., y MOUSSATCHÉ, N. (2000): «An emergent poxvirus from humans and cattle in Rio de Janeiro state: Cantagalo virus may derive from Brazilian smallpox vaccine». *Virology*, 277: 439-49.
- DATOS HISTÓRICOS ACERCA DE LA VACUNA EN ESPAÑA (1903): *Leyes y Decretos contra la Viruela. Publicaciones de la Dirección General de Sanidad*. Serie Legislativa, volumen V. Madrid. Imp. Católica, La Prensa de Madrid, Madrid.
- DAVIES, J.W. (1970): «A historical note on the Reverend John Clinch, first Canadian vaccinator». *Can. Med. Assoc. J.*, 102: 957-961.
- DIAMOND, J. (1997): *Guns, Germs and Steel. The Fates of Human Societies*. W.W. Norton & Company, New York and London.
- DÍAZ DE IRAOLA, G. (2003): *La Vuelta al Mundo de la Expedición de la Vacuna (1803-1810)*. Biblioteca de Historia de América. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Facsímil de la edición de 1948 y Versión inglesa traducida y editada por Catherine Mark. Madrid.
- DÍAZ DEL CASTILLO, B. (1575): *Historia verdadera de la conquista de la Nueva España*. Edición de Miguel León-Portilla. Crónicas de América. Historia 16, Madrid, 1984.
- DOMINGO, C., y CONTRERAS, G. (2004): «Reseñas históricas y personales de la Variola versus Vacunación». En: *La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna. Doscientos años de lucha contra la Viruela*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid.
- ESPARZA, J., y YÉPEZ, G. (2004): «Viruela en la Venezuela Colonial. Epidemias, Variolización y Vacunación». En: *La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna. Doscientos años de lucha contra la Viruela*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, 4 de diciembre de 2003. Libro de Ponencias. Madrid.
- FARFÁN, A. (1592): *Tratado breve de Medicina, y de todas las enfermedades, que à cada paffo se ofrecen. Hecho por el Padre fray Auguftin Farfan, Doctor en Medicina, y religioso de la orden de S. Auguftin Farfan, Doctor en Medicina, y religioso de la orden de S. Auguftin é eſta nueva Eſpaña. En México, Con priuilegio en caſa de Pedro Ocharte. De 1592 Años*.
- FENNER, F. (1996): «Poxviruses». En: *Fields Virology*, Third ed. (B.N. Fields, D.M. Knipe, Howley, P.M., et al., eds.). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia.

- FIGUEROLA, I., y SALGADO, I. (1996): «Se cumple el segundo centenario de la primera vacunación. Jenner y la vacuna antivariólica». *Offarm*, 15: 84-89.
- GIL, F. (1786): *Disertación Físico-Médica, en la qual se prescribe un método seguro de preservar á los Pueblos de Viruelas hasta lograr la completa extinción de ellas en todo el Reyno*. Segunda edición. Por la Viuda de Ibarra, Hijos y Compañía. Madrid, MDCCLXXXVI.
- GILIANE DE SOUZA, T.; GUIMARAES DA FONSECA, F.; TRINDADE MARQUES, J., et al. (2003): «Araçatuba Virus: A Vaccinialike virus associated with infection in humans and cattle». *Emerging Infectious Diseases*, 9: 155-160.
- GILLRAY, J.: *The Cow-Pock – or – The Wonderful Effects of the New Inoculation! 1802*: Vide. The Publications of the Anti-Vaccine Society» (tomado de Roy Porter).
- GONZÁLEZ GUITIÁN, C., y GALDO FERNÁNDEZ, F. (1996): *A Coruña en la Historia de la Viruela*. Vía Láctea Editorial. Biblioteca Coruñesa, A Coruña.
- GUERRA, F. (1999): *Epidemiología Americana y Filipina. 1492-1898*. Ministerio de Sanidad, Madrid.
- HERNÁNDEZ, P. (1801): *Origen y Descubrimiento de la «vaccina»*. Segunda edición. En la oficina de Don Benito García, y Compañía. Madrid. Año de 1801.
- HENDERSON, D.; BORIO, L., y LANE, J.M.: «Smallpox and Vaccinia», 2004. En: *Vaccines*, 4th ed. Stanley A. Plotkin and Walter A. Orenstein, Eds. Saunders, Philadelphia.
- HERNÁNDEZ MOREJÓN, A. (1852): *Historia Bibliográfica de la Medicina Española* (7 tomos). Madrid.
- HOPKINS, D.R. (2002): «The Greatest Killer. Smallpox in History. With a new Introduction». The University of Chicago Press. Chicago and London. Originalmente publicado como *Princes and Peasants: Smallpox in History*. The University of Chicago Press, 1983.
- HUNTING, P. (2002): *The History of The Royal Society of Medicine*. The Royal Society of Medicine Press, Londres.
- JACK, M. (1993): *Turkish Embassy Letters, Pickering's Women's Classics*.
- JEFFERSON, T. (1801): *Autograph Letter Signed: Monticello, Virginia, to Benjamin Waterhouse, Cambridge, Massachusetts, August 21, 1801* (<http://www.countway.med.harvard.edu/rarebooks/exhibits/stones/stones2.html>).

- JENNER, E. (1799): *An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae, a Disease Discovered in Some of the Western Countries of England, Particularly Gloucestershire and Known by the Name of Cow-pox, printed by the autor by Sampson Low*, London.
- LAVEDAN, A. (1802): *Tratado de las enfermedades epidémicas, pútridas, malignas, contagiosas y pestilentes*. Madrid en la Imprenta Real. Año de 1802.
- LÓPEZ GÓMEZ, P. (2002): *La Expedición Iglesias al Amazonas*. Organismo Autónomo Parques Nacionales. Ministerio de Medio Ambiente. Serie Histórica.
- LÓPEZ SÁNCHEZ, J. (1950): *Vida y Obra del sabio médico habanero Dr. Tomás Romay Chacón*. Editorial Librería Selecta, La Habana.
- MEMOIRES DE TREVoux (1701-1767): *Mémoires pour l'Histoire des Sciences et des Beaux-Arts*.
- MONLAU, P.F. (1847): *Elementos de Higiene Pública* (2 tomos). Imprenta de D. Pablo Riera, Barcelona.
- MONTAGU, Mary Wortley, Lady (2003): *Complete Letters of Lady Mary Wortley Montagu*. Ed. Robert Halsband (3 vols). Oxford: Clarendon Press, 1965-1967 (citado por Carrell, 2003).
- NÁJERA ANGULO, L. (1952): «Criteriología de la Investigación Epidemiológica». *Anales de Medicina Pública*. Santa Fe, Argentina, IV, 3-4: 415-484.
- NÁJERA MORRONDO, R. (2003): «Viruela, el azote más terrible». *Mundo Científico*, 245: 38-45 y 247: 26-27.
- NÁJERA MORRONDO, R. (2003): «Los Virus, patógenos olvidados». *Mundo Científico*, 247: 18-21.
- OLDSTONE, M.B.A. (1998): *Viruses, Plagues and History*. Oxford University Press, New York and Oxford.
- PAGET, S. John H. (1897): London (citado por Roy Porter).
- PENNINGTON, H. (2003): «Smallpox and bioterrorism». *Bulletin World Health Organization*, 81, 10: 762-767.
- PÉREZ DE ESCOBAR, A. (1776): *Avisos Médicos populares, y domésticos. Historia de todos los contagios*. Por D. Joachin Ibarra, Impresor de Cámara de S.M. Madrid, MDCCLXXXVI.
- PORTER, R. (2001): *Bodies Politic, Disease, Death and Doctors in Britain, 1650-1900*. London: Reaktion Books.
- PRUEN, T. (1807): *A Comparative Sketch of the Effects of Variolous and Vaccine Inoculation Being an Enumeration of Facts not Generally*

Known or Considered, but Which will Enable th Public to Form its Own Judgment on the Probable Importance of the Jennerian Discovery, printed for Phillips, Crosby, Murray, Dwyer and other booksellers, by H. Ruff, Cheltenham, 1807, 102 plus VI pages.

QUINTANA, M.J. (1994): *A la Expedición Española para propagar la vacuna en América bajo la dirección de Don Francisco Balmis*. Quintana. Poesías. Clásicos Castellanos. Espasa-Calpe, S.A., Madrid.

RAMÍREZ MARTÍN, S.M. (1999): *La Mayor Hazaña Médica de la Colonia. La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna en la Real Audiencia de Quito*. Abya-Yala, Quito.

RAMÍREZ MARTÍN, S.M. (2002): *La Salud del Imperio. La Real Expedición Filantrópica de la Vacuna*. Fundación Jorge Juan, Madrid.

RAZZELL, P. (1997): *The Conquest of Smallpox. The Impact of Inoculation on Smallpox Mortality in Eighteenth Century Britain*. Caliban Books. Firlie, Sussex.

Real Cedula de S.M. y Señores del Consejo por la qual se manda poner en practica en los Hospitales, Casas de Misericordia y demas que inmediatamente dependen de la Real munificencia el método de la inoculación de viruelas en la forma que se expresa. Año 1798. En Madrid. Y reimpressa en Soria: En la Imprenta de Don Cosme Damián Delgado.

REDMAN COXE, J. (1802): *Observations on Vaccination, or, inoculation for the Cow-Pock*. Philadelphia, printed and sold by J. Humphreys.

RICKETTS, T.F., y BYLES, J.B. (1908): *The Diagnosis of Smallpox*. London, Cassell.

ROMAY, T. (1850): *Obras escogidas* (2 tomos). La Habana, 1858, con Notas de Ramón Valdés y Elogio de Manuel Costales. La Habana.

SILVERMAN, K. (1984): *Life and Times of Cotton Mather*. New York. Harper & Row.

TARDIEU, Ambrosio (1885): *Diccionario de Higiene Pública y Salubridad*. Traducción de D. José Sáenz y Criado. Segunda edición. Madrid.

THACHER, T. (1702): *A brief Rule to Guide the Common People of New-England How to Order Themselves & Theirs in the Small-pocks, or Measels*. Boston: reprinted for Benjamin Eliot.

THOMAS, H. (1994): *La Conquista de México*. Planeta, Barcelona.

THOMAS, H. (1998): *La trata de esclavos. Historia del tráfico de seres humanos de 1440 a 1870*. Traducción de Víctor Alba y C. Boune. Planeta, Barcelona.

- TUCKER, J.B. (2001): *Scourge. The Once and Future Threat of Smallpox*. Atlantic Monthly Press, New York.
- USANDIZAGA SORALUCE, M. (1964): *Los Ruiz de Luzuriaga. Eminentes médicos vascos ilustrados*. Cuadernos de Historia de la Medicina Española. Monografías II. Universidad de Salamanca, Ediciones del Seminario de Historia de la Medicina Española, Salamanca.
- VALDÉS, R. (1858): *Tomás Romay. Noticias Histórico Biográficas de su vida y escritos*. La Habana.
- VILCHIS, J., y ARIAS, V. (1992): *Ciencia y Técnica entre Viejo y Nuevo Mundo*. Ministerio de Cultura. Catálogo de la Exposición. Palacio de Velázquez. Retiro. Madrid, mayo.
- VILLALBA, J. de (1802): *Epidemiología Española o Historia Cronológica de las Pestes, Contagios, Epidemias y Epizootias que han acaecido en España desde la venida de los Cartagineses hasta el año 1801* (2 tomos). Madrid, en la Imprenta de D. Mateo Repullés.
- WATERHOUSE, B. (1800): *A Prospect of Exterminating the Small-Pox; Being the History of the Variolae Vaccinae, or Kine-Pox*. Cambridge.
- WATERHOUSE, B. (1801): *On the Difficulty of Preserving the Vaccine Virus on Thread or Glass in Very Hot Weather. Manuscript, circa July 1801*. Ver Countway Library of Medicine.
- WATTS, S. (1997): *Epidemics and History. Disease, Power and Imperialism*. Yale University Press, New Haven and London.
- WOODWARD, J. (1716): *The Royal Society of London*. Philosophical Transactions, 1714-1.716; 29: 72-82.

LA VACUNACIÓN EN ESPAÑA DURANTE LA SEGUNDA MITAD DEL SIGLO XIX. PROBLEMAS INSTITUCIONALES, CONTROVERSIAS Y ACTITUDES POPULARES¹

RICARDO CAMPOS MARÍN
Instituto de Historia. CSIC. Madrid

INTRODUCCIÓN

En líneas generales la historia de la vacunación en España está por hacer. Existe una relativa concentración de trabajos sobre su introducción en la península² y sobre la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna que se encargó de difundirla en los territorios ultramarinos de la Corona³. Sin embargo, el desinterés historiográfico por el resto del siglo XIX es importante y parece ir unido al creciente descuido que la vacunación sufrió por parte de la administración tras el entusiasmo inicial. No obstante, desde mediados de siglo hubo una cierta reactivación de la vacunación debida tanto a la acción del Instituto Médico Valenciano (Teruel, S., 1974), como a los intentos de la administración central desde 1871 de poner en marcha un Instituto de Vacunación Nacional (Campos, R., 2004).

En las páginas que siguen, mi propósito es relatar de manera somera la organización de la vacunación antivariólica en España en la segunda mi-

¹ Trabajo realizado en el marco del Programa de Contratación de Doctores Ramón y Cajal del MCYT. Cofinanciado por los fondos FEDER.

² Sobre la introducción de la vacuna en España pueden consultarse: RUMEU DE ARMAS, A. (1940); OLAGÜE, G. (1994); OLAGÜE, G., y cols. (1994); OLAGÜE, G., y cols. (1995); DANÓN, J. (2000).

³ Sobre la expedición de Balmis puede verse: DÍAZ DE YRAOLA, G. (1948); BALLESTER, R. (1986); BALAGUER, E. (1987); FRÍAS, M. (1992). El trabajo más completo hasta el momento sobre dicha expedición es el de RAMÍREZ, S. (1999).

tad del siglo XIX, resaltando los principales problemas con los que tropezó. En la primera parte, analizaré los avatares de las más importantes instituciones vacunadoras del país, así como los conflictos que surgieron entre ellas. Finalmente describiré los fallidos intentos de crear una especialidad médica, la vacunología, así como las actitudes populares frente a la vacunación.

EL ECLIPSE DE LA VACUNACIÓN

En 1798 el médico inglés E. Jenner dio a conocer públicamente su descubrimiento de la vacuna antivariólica (Jenner, E., 1798). Las enormes expectativas que la vacuna abría para dobligar la viruela favorecieron su rápida propagación por Europa. En España la primera noticia de su existencia data de 1799 y las primeras vacunaciones las practicó Francisco Piguillem en diciembre de 1800 en Puigcerdá, extendiéndose enseguida por Cataluña y desde allí al resto del país. En líneas generales, la vacuna tuvo una excelente acogida entre los profesionales sanitarios y «un nutrido ejército de burgueses, funcionarios del Estado, aristócratas, sacerdotes, etc.», que tomaron claro partido por su difusión, empleando para ello «dinero, tiempo y relaciones personales» (Olagüe y cols., 1995) (Fig. 1).



Figura 1. E. Jenner vacunando a un niño.

Fruto del interés por el nuevo remedio contra la viruela, fue la proliferación entre 1799-1805 de escritos y noticias sobre los progresos de la vacuna y la conveniencia de que la población se vacunara. Asimismo, hubo una intensa relación epistolar entre los individuos empeñados en esta tarea científico-filantrópica, en la que se intercambiaban información sobre sus respectivas experiencias. El objetivo de esta intensa actividad editorial era

doble. Por un lado, se trataba de convencer a las instancias políticas de la necesidad de garantizar la propagación de la vacuna entre la población así como de establecer algún tipo de institución que velara por la conservación, difusión y correcta administración del fluido. Por otro, se exhortaba a la población a vacunarse, pregonando sus beneficiosos efectos sobre salud (Olagüe, G., 1994; Olagüe y cols., 1995).

El resultado de esta intensa actividad fue desigual y resulta difícil de explicar por las contradicciones que entraña. En todo caso, al principio todo parecía transcurrir por el sendero deseado, si bien muy pronto, hacia 1805-1806, comienzan a apreciarse los primeros síntomas de lo que en pocos años será un frenazo a las expectativas generadas desde 1799. En primer lugar, el número de vacunaciones parece que fue importante durante este periodo, llegándose sólo en Cataluña a practicar en el primer año 7000 operaciones, lo que sin duda abría unas expectativas razonables de éxito. Sin embargo, éstas parecen haberse estancado al poco tiempo por la confluencia de factores científico-técnicos, sociales y políticos (Olagüe y cols., 1995). En segundo lugar, la monarquía tomó conciencia de las posibilidades de la vacunación favoreciendo en 1803 la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna capitaneada por Francisco Javier Balmis (1753-1819), cuya misión era su propagación en las colonias de la Corona (Ramírez, S., 1999). En tercer lugar, pese a la voluntad y medios desplegados para que la Expedición fuera un éxito, resulta muy significativa la ausencia de una legislación encaminada a extender la vacunación. La única medida legislativa adoptada en este sentido, fue una Real Cédula de 1805 que obligaba a todos los hospitales a tener una sala de vacunación. En 1815, ante su reiterado incumplimiento se promulgó una Real Orden para que se cumpliera la Real Cédula (Dirección General, 1903; Santamaría, E., 1990; Olagüe, G., 1994). Por otra parte, hubo una falta de iniciativa y voluntad de la Corona y de los médicos para crear un dispositivo institucional que garantizara la existencia de vacuna y su aplicación.

Mientras la mayoría de los países europeos se dotaron de un entramado de este tipo, en España sólo hubo algunas voces aisladas, como la de Ignacio María Ruiz de Luzuriaga, secretario de la Real Academia de Medicina, que demandaron la creación de una Comisión Central de Vacunación que coordinase todo el proceso. Todo fue en vano y los progresos de la vacunación quedaron en manos del voluntarismo de médicos y cirujanos y de otros agentes sociales que desde la filantropía y la fe en la ciencia hicieron lo que buenamente pudieron (Olagüe, G., 1994).

No voy a analizar aquí las posibles causas de esta inhibición. Tan sólo señalaré que la coyuntura política y sanitaria del país, marcada por la crisis del Antiguo Régimen, las guerras, las epidemias de fiebre amarilla en el sur del país, las persistencia del paludismo en el este y centro peninsu-

lar, así como la confusa e inoperante reorganización de las profesiones sanitarias, fueron elementos que se entrecruzaron en este periodo y resultaron decisivos en la falta de iniciativa del Estado a la hora de tomar medidas legislativas y crear instituciones eficaces capaces de articular la extensión de la vacuna (Peset y cols., 1972; Olagüe, G., 1994).

A partir de 1806 el entusiasmo inicial por la vacuna parece apagarse en los territorios peninsulares, aunque no en los coloniales, donde la expedición de Balmis supone un revulsivo. Las publicaciones disminuyen y las vacunaciones, a juzgar por los testimonios de los médicos, no resultan tan sencillas de llevar a cabo, pues las resistencias populares y la falta de fluido comienzan a ser una rémora en el proceso. Ni siquiera cuando pasen los trágicos acontecimientos de la Guerra de la Independencia la Corona mostrará su disposición a tomar la iniciativa, o al menos a apoyar firmemente a los grupos vacunistas. El eclipse en el que la vacunación se sumerge se prolongará durante años y la inestabilidad política y económica del país contribuirá a que ni siquiera el naciente Estado liberal tome la iniciativa. Ese eclipse tiene también su reflejo en la producción historiográfica que se ha concentrado mayoritariamente en el análisis de la introducción de la vacuna en España y en su difusión en las colonias. Apenas tenemos estudios que aborden y esclarezcan los avatares de la vacunación a lo largo del siglo XIX, creándose la falsa sensación de que prácticamente desde 1800 la viruela dejó de ser un problema sanitario. Sin embargo, sirva como dato que Madrid sufrió entre 1870 y 1903 seis embates epidémicos que ocasionaron 15.000 muertos. Semejantes cifras demuestran la existencia de importantes dificultades en la extensión de la vacuna (Monmeneau, J., 1904).

La principal consecuencia de la falta de iniciativa del Estado en la lucha contra la viruela fue la carencia de un modelo centralizado de vacunación durante la mayor parte del siglo XIX, favoreciendo la dispersión de los esfuerzos de las diferentes instituciones públicas y privadas. A ello habría que añadir la tibieza legislativa de los sucesivos regímenes políticos que se limitaron a recomendar la difusión de la vacunación, sin adoptar medidas que la hicieran efectiva. De hecho, todo parece indicar que en España la difusión de la vacunación corrió a cargo de los municipios, las diputaciones provinciales y los institutos privados. Estos últimos proliferaron desde la década de 1870, gracias a la liberalización del mercado y de los convenios con instituciones locales, llegando en muchos casos a liderar las campañas de vacunación en distintas poblaciones (Teruel, S., 1974; Perdiguero y cols., 1992; Moral, A., 1992; Campos, R., 2001).

Finalmente en 1871, el Estado intentó organizar, implantar y coordinar la difusión de la vacuna, creando el Instituto Nacional de Vacunación. No obstante, éste tuvo un accidentado comienzo, hasta el punto de ser refundado en varias ocasiones entre 1871 y 1876. Sin embargo, una vez estabi-

lizado, nunca llegó a ser la institución de referencia nacional y tuvo que competir tanto con los institutos privados de vacunación como con los municipales, siendo en más de una ocasión actor de amargas polémicas que contribuían muy poco a la difusión de la vacunación entre la población⁴ (Campos, R., 2001).

PRIMEROS INTENTOS DE CREACIÓN DE UNA RED NACIONAL: EL INSTITUTO MÉDICO VALENCIANO Y EL INSTITUTO NACIONAL DE VACUNACIÓN

Ante la falta de una organización sólida que garantizara la vacunación de la población, el Instituto Médico Valenciano, fundado en 1841, tomó la iniciativa y creó en mayo de 1851 la Comisión Central de Vacunación (Teruel, S., 1974). Esta nacía con carácter local, y tenía como objetivo organizar y propagar gratuitamente la vacuna entre las diferentes clases sociales de Valencia y las poblaciones de los alrededores. Asimismo se proponía estudiar científicamente la evolución de los vacunados y la conservación de la vacuna con el objeto de establecer una norma fija de actuación. Por otra parte, desde el inicio de sus actividades publicó periódicamente las estadísticas de las vacunaciones practicadas, rindiendo cuentas de sus trabajos y avances. En cuanto al suministro de linfa, el Establecimiento Nacional de Vacuna de Inglaterra remitía cada año a la Comisión las cantidades solicitadas de *cow-pox* original. Su conservación y propagación la llevaban a cabo con la técnica del brazo a brazo, lo que implicaba un control severo de los vacunados con el fin de extraerles la linfa. Con el objeto de reforzar la propagación se fueron creando diversos depósitos de cristales, que en la década de 1860 estaban distribuidos por todo el país. Severino Teruel ha calculado que entre 1851 y 1880 el número de personas vacunadas con linfa procedente del Instituto ascendería a un millón cuatrocientas mil (Teruel, S., 1974).

Con independencia de que este dato sea o no exacto, es innegable que la labor vacunadora del Instituto fue durante ese periodo la más importante que se desarrolló en España, hasta el punto de recibir numerosas peticiones de linfa de Gobernadores civiles, Alcaldes, Academias de Medicina, de la Dirección General de Beneficencia y Sanidad e, incluso, de la Casa Real.

Sin embargo, a partir de la década de 1870 la Comisión Central comenzó a tener dificultades originadas por las primeras tentativas estatales de crear su propio centro vacunador y por la proliferación de instituciones

⁴ En la actualidad estoy llevando a cabo un estudio sobre la fundación del Instituto Nacional de Vacunación, cuyos primeros resultados pueden verse en el artículo La creación del Instituto Nacional de Vacunación (1871-1877), *Asclepio*, 2004, LVI-1.

privadas de vacunación. Esta última fue impulsada por la Real Orden de diciembre de 1872, que contemplaba que los médicos no necesitaban la autorización del Gobierno para establecer Institutos de vacunación por ser «industria libre y lícita para los Profesores de la ciencia de curar» (Dirección General, 1903)⁵.

Surgió así un nuevo escenario, caracterizado por una fuerte competencia entre los diferentes centros, públicos y privados, por abrirse un espacio en el mercado vacunífero. Además, a los aspectos mercantiles habría que sumar otros de carácter técnico y profesional como fueron la introducción de la vacuna animal, que paulatinamente sustituyó al tradicional sistema del brazo a brazo, así como el intento de crear una nueva especialidad médica –la vacunología– que desencadenó una fuerte ofensiva para desalojar y perseguir a otros colectivos que también vacunaban (Campos, R., 2001).

El 24 de julio de 1871 el Ministerio de Fomento promulgaba un Decreto que fundaba el Instituto Nacional de Vacuna. Dependiente del Ministerio de Fomento, sus objetivos eran estudiar y difundir los conocimientos sobre la viruela, conservar y propagar la vacuna, dirigir la vacunación y revacunación y formar una estadística general de variolosos (Parte Oficial, 1871). ¿Qué había sucedido para que el Estado intentara por fin tomar la iniciativa en la vacunación de la población? Factores de diferente orden convergieron entre 1870 y 1871 para que surgieran propuestas y medidas legislativas encaminadas a constituir un centro estatal de vacunación. El cambio de régimen político en septiembre de 1868 indudablemente influyó en la actitud de los Gobiernos, pero la experiencia de la epidemia de viruela que asoló Francia en 1870 durante la guerra contra Prusia fue un elemento de primer orden en la concienciación de la administración.

Pero la creación del Instituto Nacional de Vacunación fue un proceso largo y lleno de tensiones. La falta de voluntad política del Estado, los problemas técnicos para obtener y conservar la vacuna así como los enfrentamientos entre diferentes estamentos médicos para hacerse con su control, y de éstos con la administración, impidieron que comenzara a funcionar con regularidad antes de 1876. Los primeros enfrentamientos comenzaron con la publicación del Decreto de 1871 que, por diferentes motivos, provocó el descontento de la Academia de Medicina de Madrid y del Instituto Médico Valenciano (Porrás, I., 1998; Campos, R., 2004).

La Academia acogió con frialdad el Decreto a pesar de que el Ministerio de Fomento le encomendaba la dirección del recién creado Instituto. El motivo de esta actitud era que la fundación del Instituto interfería el proyecto de la Academia de organizar su propio centro de vacunación, cuestión

⁵ El prólogo de esta recopilación lo firmaba el entonces Director General de Sanidad, Carlos María Cortezo.

sobre la que había informado al Gobierno con anterioridad a junio de 1871 (Instituto de Vacunación, 1871)⁶. A cambio de aceptar la dirección, la Academia exigió la redacción de su Reglamento, consiguiéndolo tras varios meses de enfrentamientos con el Ministerio. A finales de año el Reglamento estaba redactado, pero nunca fue efectivo porque los problemas presupuestarios y administrativos impidieron el funcionamiento del Instituto.

Tampoco el Instituto Médico Valenciano reaccionó con entusiasmo ante la iniciativa ministerial. El problema en este caso residía en que, en el preámbulo del Decreto del 24 de junio, se justificaba la fundación del Instituto estatal con varios ejemplos de instituciones extranjeras, omitiendo cualquier mención a la experiencia de la entidad valenciana. Semejante laguna mereció un extenso artículo en el *Boletín del Instituto Médico Valenciano*, en el que se apuntaba dicha conducta como una muestra de desprecio del Ministerio de Fomento a su larga trayectoria vacunadora, recordándole que el Instituto había suministrado linfa a diversas instituciones estatales, entre ellas a la Casa Real (Ferrer, E., 1871).

El silencio ministerial ante el Instituto Médico Valenciano y su actitud hacia el proyecto de la Academia de Medicina de crear un Centro de vacunación propio formaban, a mi juicio, parte de una estrategia encaminada a obviar la existencia de cualquier otro organismo vacunador, para imponer como única institución legitimada para producir, distribuir y vacunar al Instituto Nacional de Vacuna.

Transcurridos dos años y medio desde el Decreto de 1871, el Instituto Nacional no había comenzado a funcionar por la inoperancia administrativa y la inestabilidad política del país. Pero la pervivencia de las epidemias de viruela impelió a la I República (1873-1874) a impulsar de nuevo la creación de una estructura estatal de vacunación. El 30 de diciembre de 1873 el Gobierno, por medio de una orden-circular, mandaba comprar 100 tubos de linfa vacunal a los institutos de vacunación de Nápoles y París. Asimismo, ordenaba que se trasladaran desde la capital francesa a Madrid «tres terneras inoculadas, con destino a la escuela de Veterinaria para la conservación y propagación de la vacuna en otros animales» (Decreto, 1874) (Fig. 2).

El interés por importar vacuna animal respondía a la necesidad de garantizar tanto la existencia de reservas suficientes de fluido vacuno como las condiciones higiénicas de la vacunación. Tradicionalmente en España la vacuna utilizada era la jennariana o de brazo. Este tipo de vacuna, ante

⁶ Desde el 18 de marzo de 1870 la Academia de Medicina de Madrid acariciaba la idea de crear su propio centro de vacunación. Este proceso puede seguirse en MÉNDEZ, F. (1871), y en la documentación conservada en el ARAM (Archivo de la Real Academia de Medicina de Madrid): ARAMM, legajo 113. Documento 5106; ARAMM. Legajo 107. Documento 4723 (II). También en Más sobre Vacunación, 1871.



Figura 2. *Ternera preparada para extraer la vacuna.*

la inexistencia del *cow-pox* original en nuestro país, normalmente se importaba de Londres, pero su eficacia a comienzos de la década de 1870 estaba en entredicho. Dos problemas de difícil solución se atribuían a este tipo de vacuna: su degeneración y pérdida de eficacia por el constante paso de brazo en brazo y la asociación a la misma de diversas enfermedades, especialmente la sífilis. Negados ambos inconvenientes por los partidarios de la vacunación y utilizado como argumento de peso por sus detractores, la experiencia fue dulcificando la posición de los primeros, que admitieron la posibilidad de que ambos fenómenos se produjeran en determinadas situaciones. Ahora bien, la mayoría de los autores consideraban que ambos hechos eran normalmente el fruto de errores o del empleo de una mala técnica de vacunación. Con todo, la opinión favorable a introducir la vacuna animal fue ensanchándose en el periodo estudiado.

Su origen se remontaba a 1804, cuando en Nápoles Troja y Galbiati abandonaron la vacunación de brazo a brazo al constatar la existencia de sífilis vacunal. En años sucesivos la técnica se iría perfeccionando hasta que en 1840 Negri popularizó y mejoró el cultivo en las terneras. En 1864 en el Congrès médical international de Lyon se propuso el abandono definitivo de la linfa humana en favor de la vacuna animal. Los doctores Chambon y Lanoix recogieron el mensaje y tras un viaje del último a Nápoles, donde se ilustró sobre la técnica de la vacunación animal, regresó a París con una ternera inoculada, introduciendo así la nueva modalidad de vacuna en Francia (Fasquelle, A., 1932; Darmon, P., 1986; Pontecorvo, M., 1991) (Fig. 3).

A comienzos de 1874, la llegada de las tres terneras procedentes de París desató una nueva polémica. La causa fue que Lanoix, con el beneplácito de la Dirección General de Sanidad, decidió viajar a Madrid para enseñar el método de la vacunación animal a los médicos españoles, formándose



Figura 3. Obtención de vacuna animal.

una comisión de especialistas para seguir las operaciones. Desde las páginas de *El Siglo Médico*, Carlos María Cortezo⁷ emprendió una campaña contra la complacencia de la Dirección general de Beneficencia y Sanidad, acusándola de despreciar la capacidad científica de los facultativos españoles (Carlán, D., 1874a, y Carlán, D., 1874b). Poco después el médico alavés Gerónimo Roure envió una carta a *El Siglo Médico* en la que mostraba su indignación por el desconocimiento que las autoridades sanitarias españolas tenían sobre la realidad de la vacunación en el país (Roure, G., 1874). En ella, recordaba que esta técnica de vacunación ya había sido introducida en España gracias a los trabajos de Luis Vicente Ferrer, que desde 1868 dirigía el *Instituto práctico de vacunación animal de Cuba y Puerto Rico*, y por J. Letamendi, que en 1872 había fundado la *Sociedad Barcelonesa para la vacunación animal*. Además señalaba que en Vitoria él mismo vacunaba con linfa animal, gracias al envío de cuatro pústulas de linfa por parte de Ferrer en 1873. Los argumentos de Roure eran ciertos. La vacunación animal no era desconocida por los médicos españoles. En 1871, Méndez Álvaro, en su célebre *Discurso acerca de la preservación de las viruelas*, había resumido los conocimientos existentes sobre la misma y la Academia de Medicina había intentado en 1872 organizar un Instituto de Vacunación Animal, inoculando dos terneras con unas pústulas que envió el mencionado Dr. Ferrer desde Cuba⁸.

Por lo que respecta a los experimentos potenciados por la administración en 1874, estos marcaron profundamente el futuro inmediato del Insti-

⁷ Carlos María Cortezo firmaba sus artículos en *El Siglo Médico* como Decio Carlán.

⁸ La información detallada sobre este proceso puede seguirse en los siguientes documentos del Archivo de la Real Academia de Medicina de Madrid: Legajo 109. Doc. 4779; Legajo 105. Doc. 4692 (I) Legajo 109. Doc. 4781. ARAMM. Legajo 109. Doc. 4783; Legajo 109. Doc. 4782.

tuto Nacional por los malos resultados obtenidos y la degeneración del fluido extraído. La Restauración de la monarquía borbónica, trajo aparejado un nuevo esfuerzo para fundar un Instituto estatal de vacunación. El 17 de abril de 1875 un Real Decreto volvía a refundarlo como Centro provisional de vacunación, devolviendo el protagonismo a la Real Academia de Medicina a la que encomendaba su «inspección y dirección inmediata», si bien la prosecución del mismo quedaba supeditada a los resultados que obtuviese en un año (Ministerio de la Gobernación. Reales Órdenes, 1875). Finalmente el 24 de enero de 1876, una Real Orden creaba definitivamente un Centro General de Vacunación dirigido por la Academia de Medicina, «cuya comisión permanente de vacuna», presidida por Méndez Álvaro, ejercería «la autoridad delegada del Gobierno en todo cuando se relaciona con la vigilancia, orden, servicio, y práctica de vacunación dentro y fuera del establecimiento» («Parte Oficial. Ministerio de la Gobernación», 1876) (Fig. 4).

Los principales problemas con que se enfrentó el Centro desde 1875 fueron la provisionalidad de sus instalaciones, la falta de material, el alejamiento del centro de Madrid, las dificultades para obtener y conservar la vacuna, así como la existencia de una temporada de vacunación a cargo de



Figura 4. Francisco Méndez Álvaro fue el Director del Instituto Nacional de Vacunación desde 1876 hasta 1883.

las Casas de Socorro, dependientes del Ayuntamiento, lo que constituía un elemento de competencia difícil de superar⁹. Por otra parte, en su nueva andadura tuvo serios problemas de implantación en el territorio nacional, tropezando con la presencia del Instituto Médico Valenciano. De ahí que en la Memoria de 1876 sobre las actividades del Centro Nacional de Vacunación, Méndez Álvaro cuestionara la calidad de la vacuna del *Instituto Médico Valenciano* y le acusara de falsear los resultados obtenidos, provocando un nuevo enfrentamiento entre instituciones vacunadoras (Memoria, 1876). La respuesta del Instituto Médico Valenciano no se hizo esperar y apuntó a posibles intereses personales de los dirigentes del Centro General de Vacunación» (Teruel, S., 1974).

Es muy probable que los intereses particulares denunciados no fueran más que una estrategia del Centro para introducirse en el mercado vacunífero y desplazar a su principal competidor. Sin embargo, desde el Decreto de 1871 el Instituto Médico Valenciano pasaba por importantes dificultades tanto de orden económico como administrativo. Entre éstas últimas fueron especialmente importantes los constantes desplazamientos físicos que su Comisión de Vacunación sufrió por orden del Ayuntamiento de Valencia, porque dificultó enormemente su tarea. Otros obstáculos con los que tropezó desde entonces, fueron su reticencia a utilizar la vacuna animal, y la multiplicación desde mediados de la década de 1870 por toda España de centros vacunadores que producían su propia linfa o la adquirían en otros lugares (Teruel, S., 1974).

El Centro Nacional de Vacunación, que desde 1877 pasó a denominarse Instituto de Vacunación del Estado, no tuvo una trayectoria muy boyante, ni siquiera cuando el Instituto Médico Valenciano se eclipsó¹⁰.

Un ejemplo ilustrativo es el caso de Madrid, donde el Instituto de Vacunación del Estado tuvo que competir hasta final de siglo con el Instituto del Dr. Balaguer y el Instituto de la Calle Valverde, ambos de titularidad privada. En 1887, se creó el Servicio Municipal de Vacunación de la ter-

⁹ Esta información se encuentra recogida en las diferentes memorias que elaboró el Centro: Informe sobre la estadística general de las vacunaciones y consideraciones de la Academia de Medicina firmado por Gabriel Usera, en ARAMM, legajo 140, Doc. 7042; Memoria que eleva al Gobierno el Centro General de Vacunación correspondiente al primer semestre del año de 1876, Establecimientos Tipográficos de M. Minuesa, 1876; Memoria que eleva al Gobierno el Instituto de Vacunación del Estado correspondiente al año económico de 1876-1877, Madrid, Establecimiento Tipográfico de M.M. de los Ríos 1877; Memoria que eleva al Gobierno el Instituto de Vacunación del Estado correspondiente a los cinco años de 1880 a 1884, ARAMM, Legajo 149, Documento 7706.

¹⁰ En 1879 en un escrito remitido por el Ayuntamiento de Alicante al Gobierno Civil se señalaba: «La linfa vacuna, que procedente del Instituto de Vacunación del Estado se facilita a esta Alcaldía por el Gobierno de la provincia, no ha ofrecido resultado alguno, en absoluto, siendo estériles todas las operaciones practicadas». La cita corresponde al Archivo Municipal de Alicante, Legajo 5/172 y está tomada de PERDIGUERO y BERNABEU (1992).

nera, cuya gestión fue concedida al Instituto Balaguer, truncando la aspiración del Instituto de Vacunación del Estado de suministrar en exclusiva la vacuna a las Casas de Socorro y de vacunar masivamente a la población madrileña en su propia sede. Como consecuencia, surgió una disputa entre el Ayuntamiento y el Instituto estatal durante la epidemia de viruela que azotó Madrid en 1890 y 1891. El 20 de agosto de 1890, el Gobernador Civil de Madrid, apelando a la situación epidémica que padecía la capital, ofreció al Alcalde la posibilidad de que el Instituto del Estado extendiera su acción más allá de su sede vacunando gratuitamente en las Casas de Socorro (Campos, R., 2001), a lo que se negó el Ayuntamiento, arguyendo que los servicios encomendados al Dr. Balaguer eran suficientes.

Esta situación mereció una dura reprobación del Dr. Cortezo hacia la política municipal de vacunación, al considerar que los servicios oficiales sólo debían competir al Instituto de Vacunación del Estado: «... En ningún país medianamente organizado se consentiría, habiendo un Instituto oficial de Vacunación, que vacunara otro en las dependencias oficiales» (Carlán, D., 1890).

En el contexto madrileño, las disputas entre institutos fueron la tónica general. Así, el Instituto Balaguer y el de la Calle Valverde protagonizaron un duro conflicto desde 1890 por hacerse con el liderazgo del mercado vacunífero de la capital (Moral, A., 1992; Campos, R., 2001). Los centros de vacunación públicos también disputaron entre sí. En este caso la pugna no se caracterizó exclusivamente por los intentos de controlar el mercado vacunífero en el sentido estrictamente económico. Había también un elemento propagandístico consistente en demostrar la supremacía de la calidad de la vacuna utilizada o producida por la institución vacunadora con el objetivo de hacerse con el monopolio de la vacunación. El prestigio de los vacunadores y de los centros de vacunación jugaba en este caso un papel primordial (Fig. 5).

Un buen ejemplo de esta conducta fue el pulso que mantuvieron en septiembre y octubre de 1900 el recién creado Servicio de vacunación a domicilio del Ayuntamiento de Madrid (Chicote, C., 1904), y el Instituto de Sueroterapia, Vacunación y Bacteriología de Alfonso XIII, fundado un año antes y en el que se había integrado el disuelto Instituto de Vacunación del Estado (Porras, I., 1998). Las gravísimas acusaciones del Servicio municipal contra la calidad de la vacuna y la capacidad profesional de los médicos del Instituto Alfonso XII, provocaron una tremenda polémica en la prensa cotidiana y profesional, que escondía, una vez más, un ensayo de obtener prestigio y relevancia social por medio de la descalificación del adversario (Campos, R., 2001).

Evidentemente estas conductas de los médicos y de la administración fomentaban la desorientación y la desconfianza en la opinión pública, po-



Figura 5. *Vacunación de pobres en Madrid en presencia del Gobernador Civil. Comienzos del siglo xx.*

niendo de manifiesto el palpable desajuste entre la retórica legitimadora de la vacunación, basada en proclamas filantrópicas, y la práctica real de la misma.

LA FRUSTRADA CREACIÓN DE LA VACUNOLOGÍA COMO ESPECIALIDAD

Pese a la incapacidad de la administración sanitaria por erigir una estructura centralizada que coordinase la vacunación y a los constantes enfrentamientos entre institutos, los médicos vacunadores estuvieron de acuerdo en la necesidad de crear una nueva especialidad: la vacunología¹¹.

Desde la introducción de la vacuna los médicos y cirujanos mostraron su interés por controlar las operaciones, estableciendo patrones científicos con el fin de evitar vacunaciones fallidas que, según su opinión, repercutían en la desconfianza de la población hacia la nueva técnica (Olagüe, G., 1994; Olagüe y cols., 1995; Ramírez, S., 1999). Sin embargo, otros colectivos jugaron un papel primordial, no sólo en la propaganda a favor de su

¹¹ Los términos vacunólogo, vacunología o vaccinologo fueron los más utilizados para referirse a la supuesta especialidad y especialistas que la practicaban. Otro ejemplo del uso de esta terminología lo encontramos en SIERRA, A. (1885); SIERRA, A. (1886); SERRET, R. (1887); BALAGUER, G. (1885), y GONZÁLEZ, G. (1898).

difusión sino en la práctica de la misma vacunación. En este sentido, diversos estudios han demostrado que, a comienzos del siglo XIX, funcionarios del estado y clérigos habrían vacunado con cierta frecuencia (Olagüe y cols., 1995; Ramírez, S., 1999). Incluso, uno de los primeros vacunadores en España fue el ingeniero de origen irlandés Juan Smith. También ahonda en esta hipótesis el hecho de que la traducción española de *Decouverte de la vaccine et de l'innoculation* incluyera un grabado donde aparecía una madre practicando la incisión en el brazo de su hijo (Olagüe y cols., 1995).

Pero los embates más fuertes para medicalizar definitivamente la vacunación y fundar una especialización llegaron en el último cuarto de siglo. La vacunación compartía algunos elementos que caracterizaron el desarrollo de las especialidades médicas. En primer lugar, existía una oferta de una mercancía claramente distinguible –la vacuna– sobre la que determinados médicos reclamaban el monopolio. En segundo lugar, se configuró un discurso de legitimación de la vacunación con el doble objetivo de ilustrar sobre las ventajas individuales y sociales de la misma y de captar el mayor número de voluntades a la causa vacunista¹². En tercer lugar, los pretendidos vacunólogos reivindicaban la necesidad de poseer unos conocimientos científicos y técnicos específicos para su correcta práctica.

No obstante, la realidad era mucho más compleja. En la mayoría de los casos vacunaban los médicos que no poseían especiales conocimientos sobre la materia, como eran los subdelegados de medicina o los médicos rurales, pero cuya labor era absolutamente necesaria en la lucha contra la viruela. De hecho, este nivel de «especialización» sólo se daba entre los vacunadores de los diferentes institutos, que eran los verdaderamente interesados y comprometidos con la expansión de la vacuna con fines no exclusivamente filantrópicos. La creciente influencia de estos vacunadores «institucionalizados» a partir de la década de 1870, impulsada por el florecimiento de centros de vacunación, incidió notablemente en la conversión de una sencilla técnica, basada en el empirismo, en un corpus científico.

Ahora bien, donde sí quedó clara la delimitación del monopolio fue frente a los intrusos que vacunaban. Contra ellos se aplicó con contundencia la descalificación por carecer de formación médica e incluso se convirtieron en el chivo expiatorio de los fracasos de la vacunación. Por tanto, los defensores de la nueva especialidad, que nunca llegó a constituirse como tal, llevaron a cabo una activa campaña dirigida a combatir tres aspectos

¹² Un análisis lúcido sobre el establecimiento de monopolios de servicios que me ha sido de gran utilidad es el de Medina DOMÉNECH, R. (1996). También ha sido útil la lectura de GONZÁLEZ LEANDRI, R. (1999).

que entorpecían su desarrollo: el intrusismo, la persistencia de médicos antivacunadores y los prejuicios populares contra la vacunación.

En 1887, Ramón Serret, médico del Instituto de Vacunación del Estado, defendió el carácter de especialidad médica de la vacunología, al considerar que los vacunadores debían conocer la clínica de la viruela, las técnicas de producción y aplicación de la vacunación y los efectos secundarios, complicaciones e iatrogenias que ésta podía ocasionar (Serret, R., 1887).

La reivindicación de este conjunto de conocimientos tenía como objetivo demostrar que la vacunación era algo más que una sencilla técnica al alcance de cualquier persona que la dominase. Con este fin, los principales fracasos de la vacunación (elevados índices de vacunas sin efecto, la transmisión de enfermedades como la sífilis, degeneración de la vacuna, etc.) que tenían su correlación en las reticencias populares hacia la misma, se tomaron como argumentos en favor de la especialización. Sólo el médico estaba capacitado para controlar un proceso muy complejo que requería la experiencia y los conocimientos científicos suficientes para garantizar su éxito. Este discurso legitimador achacaba los fracasos de la vacunación a las condiciones acientíficas en que se realizaba y a los prejuicios que la rodeaban. En este sentido, la acusación de intrusismo fue un argumento recurrente para justificar la complejidad de la vacunación y combatir a otros colectivos como sangradores, barberos y comadronas que también la practicaban. A finales de siglo un médico madrileño expresaba este punto de vista con contundencia:

«Cuando la operación la hace persona inteligente y dotada de cuantas condiciones necesita conocer de esta especialidad, no hay peligro alguno, puesto que sabrá recoger con esmero y escrupulosidad la *vacuna* que haya de emplear; pero desgraciadamente no sucede esto, sino que se dedican a vacunar muchas personas poco conocedoras del asunto, como sucede con infinidad de barberos y comadronas, que toman la linfa de niños sin saber apreciar los antecedentes *patógenos* de los mismos, sacando linfa para doce o catorce criaturas que tenían avisados, sin cuidarse de limpiar, y mucho menos, esterilizar la lanceta, y no es difícil encontrar madres, que para probar la excelente salud de su hijo, dicen que el comadrón *tomó vacuna* para todos los demás niños de la vecindad; por eso vemos muchos niños que han fallecido a consecuencia de erisipelas, flemones y grangrenas que adquirieron con el *pus* que les inocularon en vez del *profiláctico Jenneriano*» (González, G., 1898).

Serret, por su parte, insistía en que la vacunación la practicaban gentes inexpertas, lo que tenía consecuencias fatales:

«La vacuna en manos imperitas, la vacuna en manos ignorantes que no saben de ella más que el rudimentario procedimiento para inocularla a la especie humana, ha sido sin duda la causa de que se atribuyeran a ella duelos y quebrantos en los que virginal pureza no podía tener la más pequeña parte» (Serret, R., 1887).

Una cuestión central en la legitimación de la vacunación como especialidad fue la transmisión de la sífilis por la vacuna. Sus múltiples implicaciones conectaban con las resistencias populares a la vacunación y con los argumentos de los médicos antivacunistas.

La transmisión de la sífilis por la vacuna fue negada durante años por los partidarios de la misma, que atribuían la circulación de este bulo a la imaginación e ignorancia popular y a la mala fe de los médicos antivacunadores. Sin embargo, la existencia de epidemias de sífilis vacunal fue finalmente admitida, pero, lejos de reconocer que podía ser un hecho consustancial a la vacunación de brazo a brazo, atribuyeron su presencia a la impericia y falta de preparación de muchos vacunadores. Para demostrar esta tesis, Serret describía prolíficamente casos de vacunaciones practicadas con linfa extraída de individuos sifilíticos en los que no se produjo la transmisión de dicha enfermedad, debido a la profesionalidad del vacunador. Por el contrario, en los minoritarios casos positivos, concurrían diferentes factores, que eximían a los verdaderos vacunólogos de responsabilidad, y apuntaban al desconocimiento científico-técnico de la operación por parte de vacunadores inexpertos o intrusos que, como «las comadres y «otras gentes que en todos tiempos y lugares se han dedicado a inocular la vacuna», tomarán por «pústulas de ésta las pústulas del ectima sifilítico» (Serret, R, 1887). Los argumentos de Serret eran desde luego ampliamente compartidos por los médicos dedicados a la vacunación.

Durante todo el siglo XIX los médicos señalaron como una de las principales causas de la persistencia de la viruela la actitud refractaria de la población hacia la vacuna. La apatía popular y los prejuicios, fruto de la ignorancia y la miseria, fueron esgrimidos como los argumentos que justificaban las renuencias a vacunarse (Olagüe, G., 1995; Ramírez, S., 1999; Perdiguero y cols., 1992). Pero más allá de las denuncias genéricas, la mayoría de las quejas se concretaban en unos pocos aspectos, algunos de los cuales no eran exclusivamente fruto de la ignorancia, sino que respondían a otros elementos. Una de las acusaciones más importantes fue contra la resistencia que mostraban muchos padres a que sus hijos, una vez vacunados, volvieran a los pocos días para que se les extrajera del brazo el fluido que garantizara la continuidad de las remesas de vacuna. Otro motivo de preocupación que apuntaban, era que ciertos sectores de la población preferían la antigua práctica de la variolización frente a la vacunación. También se lamentaban de la creencia popular de que la vacuna no preservaba contra la viruela, pues existían algunos casos de vacunados que la contraían. El temor a que la vacunación transmitiera otras enfermedades fue objeto de la crítica de los médicos. Por último, achacaban a la propaganda de los médicos antivacunistas ciertas conductas de la población.

Pese a estas críticas, no parece que siempre la resistencia fuera contra la vacunación como tal, sino que en muchos casos era contra las condiciones en que se desarrollaba y contra la manera de actuar de los médicos. O. Faure ha insistido para el caso francés en que la idea de la resistencia ofuscada de las clases populares a la vacunación es un mito creado por los mismos médicos. En su opinión, la cuestión fue mucho más compleja, y los propios médicos, con ciertas actitudes, contribuyeron a sembrar la desconfianza entre la población.

Así, por ejemplo, plantea que el hecho de que los padres no acudieran con sus hijos para que se les extrajera la linfa o se comprobara la evolución de las pústulas, no puede considerarse una prueba de resistencia a la vacunación. El problema estribaba, más bien, en una cuestión de disponibilidad, pues la vuelta al médico pasados unos días, suponía una molestia para la familia y una pérdida de tiempo no indemnizada (Faure, O., 1993).

Aún a falta de estudios sobre estas cuestiones, a la luz de las fuentes consultadas podemos aventurar algunas hipótesis. Ciertos prejuicios o malentendidos se originaron por los cambios de opinión de los médicos ante determinados hechos. Así, por ejemplo, los temores de la población a la transmisión de otras enfermedades, especialmente la sífilis, fueron negados durante mucho tiempo por los médicos vacunadores, imputándoselos a la imaginación popular. No obstante, a finales del siglo XIX, se comenzó a admitir este hecho, hasta que se convirtió en verdad científica y la vacunación de brazo fue relegada por la vacuna animal (Campos, R., 2001).

Otra cuestión interesante fueron las reticencias populares a revacunarse. Durante años los médicos pregonaron las excelencias de la vacunación y la seguridad en su carácter inmunizador absoluto, para luego, tras comprobarse sus efectos limitados, intentar convencer a la población de la necesidad de revacunarse (Faure, O., 1993; Campos, R., 2001). En este sentido, hay informaciones que señalan que a finales del XIX existía una cierta disposición popular a vacunarse, pero una enorme indiferencia a la revacunación¹³.

Con todo, la información de los médicos en ocasiones era muy contradictoria. En el caso de Madrid era habitual encontrar testimonios resaltando los temores del pueblo a vacunarse en épocas de epidemia, y otros que señalaban que precisamente cuando existía un brote epidémico los ciudadanos acudían en masa a los diferentes institutos de vacunación de la capital, provocando serios problemas de suministro de linfa¹⁴ (Fig. 6).

¹³ «Bien conocidas son las prácticas de nuestra población en lo que atañe a vacunarse: mientras constituye la regla general entre la clase pobre, que es la que acude al Hospital, la vacunación durante la primera infancia, es en cambio rarísima la revacunación desde los cinco o seis años en adelante» (CODINA, J., 1900).

¹⁴ A este respecto véanse los siguientes ejemplos: «No hay quien convenza –y cuidado que la cosa es seria– a los individuos en cuyas casas ocurren casos de viruelas que deben



Figura 6. Caricatura de la vacunación que ilustra las reticencias de la población a la misma. Inglaterra comienzos del siglo XIX.

Además, las constantes quejas contra los colectivos sin formación médica que vacunaban nos hace pensar que la vacuna estaba más extendida de lo que señalaban los galenos. Es muy posible que existieran redes alternativas de vacunación que merecieran más confianza a la población debido a su proximidad cultural y a su disponibilidad. Los barberos y las comadronas parecen ser los principales implicados, pero también hay casos en que se apunta a las madres como vacunadoras. Así, la respuesta del subdelegado de medicina del Partido de Granollers (Barcelona) a la encuesta que organizó la Real Academia de Medicina a finales de 1862 para conocer la realidad de la vacunación, ilustra sobre la complejidad de las resistencias populares hacia la misma:

«A pesar del apoyo que la vacunación hallaba en las principales familias de cada localidad, hasta el año 1845 había hallado una fuerte oposición en el pueblo; en el día todo el distrito pide la vacunación de sus hijos, con tal que no sea en la estación cruda del invierno, ni en la más calurosa del verano; en tanto creen en la virtud preservativa de las viruelas que en las poblaciones que no tienen facultativo las mismas madres inoculan la vacuna a sus hijos valiéndose para ello de un alfiler, y no de aguja por haber entre ellas la preocupación que esta es venenosa»¹⁵.

Por su parte, los subdelegados de Barcelona informaban de la imposibilidad de realizar una estadística fidedigna de la vacunación, entre otros

vacunarse o revacunarse al instante, en primer lugar para preservarse de la epidemia y en segundo para no dar pábulo a la enfermedad» (DECIO CARLÁN, 1890). Sin embargo, otros médicos opinaban lo contrario: «Apenas hay bastante [vacuna] para abastecer a Madrid, en donde, a pesar de tener bastantes centros de vacunación, no se acuerdan (...) de Santa Bárbara hasta que truena, llamando extraordinariamente la atención el considerable número que acude a los Institutos de vacunación desde que ha empezado la epidemia, lo cual implica un censurable abandono, difícil de corregir con solamente el consejo médico» (PAZ, S., 1890).

¹⁵ ARAMM. Leg 96. Doc. 4356 (8).

motivos, por la existencia de un entramado de vacunadores no médicos que jamás declararían las operaciones realizadas:

«... se opondrán siempre al logro completo del objeto propuesto las circunstancias innatas y consecutivas al modo de verificarse la vacunación. Preciso es atender a que esta operación, sencilla en sí, se ejecuta en este país y probablemente en todo el reino, no solo por los facultativos de título elevado, sino también por los de último grado, por ministrantes puros, por comadronas y por gentes extrañas a la facultad, por mugercillas en fin, muchas veces, a quienes el vulgo fía fácilmente, su desempeño no calculando sus consecuencias naturales que desconoce por completo»¹⁶.

En todo caso, los médicos interpretaron estas actitudes ante la vacunación como signos inequívocos de indolencia, resignación, incultura y resistencia popular a la misma y, como uno de los principales obstáculos para la implantación y legitimación social de la nueva especialidad.

Otro escollo a la vacunología provenía de las filas de la medicina. Lejos de ser marginales, los antivacunistas fueron activos desde los inicios mismos de la vacunación y estuvieron presentes en los círculos científicos¹⁷. Entre los argumentos de los detractores de la vacuna destacan tres por la adhesión que suscitaron: la transmisión de enfermedades, su dudosa eficacia y las reminiscencias de la teoría de los humores.

La vacuna era considerada por algunos médicos fuente de contagio de diversas enfermedades. Ya se ha señalado la importancia que tuvieron las discusiones sobre la existencia o no de la sífilis vacunal, pero no está de más recordar que los médicos antivacunistas encontraron en ella uno de sus principales caballos de batalla. Por otra parte, la vacuna, según este colectivo, también podía transmitir las enfermedades hereditarias e incluso la propia viruela o, al menos, favorecer su desarrollo (Serret, R., 1887).

La dudosa efectividad de la vacuna tuvo importantes defensores entre sus enemigos, que esgrimirán el dato de la elevada mortalidad por viruela entre los vacunados, la degeneración de la vacuna o la existencia de vacuna falsa (Monmeneu, J., 1900).

Por último, había quien, dentro de la tradición de la medicina de los humores, defendía que la viruela purgaba el organismo de todos sus vicios, lo que convertía a la vacuna en un acto antinatural, especialmente peligroso en tiempo de epidemia¹⁸. Aunque algunas cuestiones de la polémica, como

¹⁶ ARAMM. Leg 96. Doc. 4356 (9).

¹⁷ Sobre los médicos antivacunistas véase: MÉNDEZ, F. (1871); SERRET, R. (1887). En *El Siglo Médico* de 1900 (números 2.411, 2.413, 2.414, 2.417, 2.418, 2.419, 2.422) se encuentra parcialmente resumida la discusión que sobre la viruela se desarrolló en la Sociedad Española de Higiene. En ella se mencionan todavía resistencias médicas a la vacunación. Sobre el movimiento médico antivacunista véase DARMON, P. (1986).

¹⁸ MÉNDEZ, F. (1871); DARMON, P. (1986); CARLÁN, D. (1890c).

la existencia de sífilis vaccinal, la degeneración y existencia de falsa vacuna, fueron reconocidas como verdades científicas por los partidarios de la vacunación, las diferencias entre unos y otros estribaron en las explicaciones del mismo hecho. Los partidarios de la vacuna normalmente trataron de demostrar que tales incidencias se debían a factores técnicos relacionados con la operación de la vacunación, su producción y conservación, y no a su naturaleza¹⁹. Las soluciones de estos problemas pasaban normalmente por cambios o perfeccionamientos técnicos. Ahora bien, estas discusiones académicas, al establecer los límites de la ortodoxia científica, eran también un elemento importante en el desarrollo de la especialidad y de la profesionalización de su práctica.

Para los partidarios de la vacunación la actitud refractaria de algunos colegas alimentaba las reacciones negativas de la población hacia la vacuna, ralentizando su extensión. Sin embargo, no es evidente que hubiera una influencia unívoca de los antivacunistas sobre la población, sino que más bien hubo elementos compartidos entre éstos y las capas populares.

Un último aspecto que merece ser subrayado, es la acusación a las autoridades políticas de falta de voluntad para imponer las medidas adecuadas para el normal desarrollo de la vacunación. Las denuncias se centraban normalmente en mostrar la improvisación de las instituciones políticas ante las epidemias y su indolencia frente a la implantación de la vacunación y revacunación como principal medida profiláctica. En este sentido, es ilustrativa la demanda de una parte de los médicos de promulgar una ley que hiciese obligatorias ambas operaciones. Obligatoriedad que, si bien estaba fundada en motivos higiénicos y humanitarios, es indudable que también supondría un definitivo espaldarazo a los profesionales que se dedicaban a la vacunación. De hecho, las críticas al proceder de las autoridades eran parte de una labor pedagógica que tenía como objetivo ilustrarlas y atraerlas a la causa de la vacunación, con el fin último de que legislaran en el sentido deseado por sus partidarios. Finalmente, tras arduas polémicas, el 15 de enero de 1903, bajo el impulso del entonces Director general de Sanidad Carlos María Cortezo, se promulgó la ley de vacunación obligatoria (Fig. 7).

La acción relativamente homogénea en torno a la definición de la especialidad y la arrogación del monopolio sobre la misma, tenía su contrapartida en las luchas entre supuestos especialistas e institutos de vacunación por hacerse con su control. Los conflictos entre vacunadores e institutos tenían además de un innegable componente mercantil, muy acusado en el caso de los privados, otro de prestigio personal. Cabe preguntarse hasta qué punto la vacunación antivariólica no era una lanzadera profesional para mu-

¹⁹ Véase a este respecto: SIERRA, A. (1885); SIERRA, A. (1886).



Figura 7. Carlos María Cortezo fue el artífice del Real Decreto del 15 de enero de 1903 que instauraba la vacunación obligatoria en España.

chos médicos condenados a la mediocridad. Guillermo Olagüe y Mikel As-train han puesto de relieve que, durante el periodo 1799-1801, la mayoría de las obras en pro de la vacunación fueron escritas por médicos ajenos a la élite profesional y cuya pretensión era «capitalizar la distribución del fluido vacuno en aras de incrementar su prestigio socio-científico»(Olagüe y cols., 1995). Salvando las distancias temporales, es factible aventurar que entre 1870-1900 una parte importante de los médicos propietarios de institutos de vacunación o que trabajaban en los públicos no destacaron en la profesión y encontraron en la vacuna la manera de resaltar y aumentar su prestigio. Un trabajo interesante que puede arrojar luz sobre esta cuestión sería el análisis socio-científico de los médicos vacunadores.

REFERENCIAS

- BALAGUER Y BALGAÑÓN, G. (1885): *Viruela, Inoculación, Vacuna. Estudio médico por el Dr. ...* Madrid, Establecimiento Tipográfico de Ramón Angulo.
- BALAGUER, E. (1987): Prólogo. En *Tratado histórico-practico de la vacuna de Moreu de la Sarthe*. Valencia.
- BALLESTER AÑÓN, R. (1986): «Repercusiones y significado de la Real Expedición Filantrópica de la vacuna». En *La Ilustración Española*. Actas del Coloquio Internacional celebrado en Alicante, 1-4 octubre 1985. Alicante.
- CAMPOS MARÍN, R. (2001): «La vacunación antivariólica en Madrid en el último tercio del siglo XIX. Entre el especialismo médico y el mercantilismo». *Medicina e Historia*, 4: 1-15.

- CAMPOS MARÍN, R. (2004): «La creación del Instituto Nacional de Vacunación (1871-1877)». *Asclepio*, LVI-1: 79-109.
- CARLÁN, D. (a): «Revista de la Semana. Más sobre la vacunación». *El Siglo Médico*, 22-II-1874, n.º 1.052: 113-114.
- CARLÁN, D. (b): «Revista de la Semana. Una conferencia en francés». *El Siglo Médico*, 15-II-1874, n.º 1.051: 97.
- CARLÁN, D. (c): «Boletín de la Semana. La epidemia variolosa». *El Siglo Médico*, 21-IX-1890, n.º 1.917: 597.
- CARLÁN, D. (d): «Boletín de la Semana. La viruela en Madrid». *El Siglo Médico*, 24-VIII-1890, n.º 1.913: 553.
- CHICOTE, C. (1904): *La lucha contra la viruela. Sobre la preparación de la vacuna en el Laboratorio Municipal de Madrid*. Madrid, Imprenta Municipal.
- CODINA CASTELLVÍ, J. (1900): «Necesidad de la revacunación repetida fundada en la ley estática de la viruela». En Salcedo Ginestal, E. (Director): *Actas y Memorias del IX Congreso Internacional de Higiene y Demografía* celebrado en Madrid en los días 10 al 17 de abril de 1898 bajo el patronato de SS. MM. el Rey D. Alfonso XIII y la Reina Regente del Reino, Madrid, tomo II, Imp. de Ricardo Rojas: 71-75, 73.
- DANÓN, J. (2000): «Estudi preliminar sobre Francesc Piguillem en la Medicina Catalana del seu temps». En Piguillem, F.: *La vacuna en España, o Cartas familiares sobre esta nueva inoculación escritas a la señora. Puigcerdà*, Fundación Uriach, 5-31.
- DARMON, P. (1986): *La longue traque de la variole*. Paris, Perrin.
- DECRETO: *El Siglo Médico*, 4-I-1874, n.º 1054: 14.
- DÍAZ DE YRAOLA, G. (1948): *La vuelta al mundo de la expedición de la vacuna*. Sevilla, CSIC.
- DIRECCIÓN GENERAL DE SANIDAD. *Datos históricos acerca de la vacuna en España. Leyes y Decretos contra la viruela. Vacunación obligatoria*. Madrid, Imp. Católica, La prensa de Madrid, 1903.
- FASQUELLE, A. (1932): Ernest Chambon (1836-1910). Paris.
- FAURE, O. (1993): *Les Français et leur médecine au XIX^e siècle*. Paris, Berlin.
- FERRER, E. (1871): «Reflexiones que sugiere al Instituto Médico-Valenciano el preámbulo del Decreto del Ministerio de Fomento creando el Instituto Nacional de Vacuna». *Boletín del Instituto Médico-Valenciano*, XII: 249-264.

- FRÍAS NÚÑEZ, M. (1992): *Enfermedad y sociedad en la crisis colonial del Antiguo Régimen. Nueva Granada en el tránsito del siglo XVIII al XIX: Las epidemias de viruelas*. Madrid, CSIC.
- GONZÁLEZ ARACO, G. (1898): *La vacunación antivariólica*. Madrid, Imprenta de los Hijos de J.M. Ducazal.
- GONZÁLEZ LEANDRI, R. (1999): *Las profesiones. Entre la vocación y el interés corporativo. Fundamentos para su estudio histórico*. Madrid, Castriel.
- INSTITUTO DE VACUNACIÓN. *El Siglo Médico*, 6-VIII-1871, n.º 919: 507.
- JENNER, E. (1798): *A Inquiry into the causes and Effects of the Variolae Vaccinae a Disease, Discovered in some of the western Counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the Name of Cow-Pox*. London.
- MEDINA DOMÉNECH, R. (1996): *¿Curar el cáncer? Los orígenes de la radioterapia española en el primer tercio del siglo XX*. Granada, Universidad de Granada.
- Memoria que eleva al Gobierno el Centro General de Vacunación correspondiente al primer semestre del año de 1876*. Establecimientos Tipográficos de M. Minuesa, 1876.
- Memoria que eleva al Gobierno el Instituto de Vacunación del Estado correspondiente al año económico de 1876-1877*. Madrid, Establecimiento Tipográfico de M.M. de los Ríos 1877.
- MÉNDEZ ÁLVARO, F. (1871): *Discurso acerca de la preservación de las viruelas. Leído a la Real Academia de Medicina de Madrid por su socio numerario Dr. D. ...* Madrid, Imprenta y Esterotipia de M. Rivadeneira.
- MINISTERIO DE LA GOBERNACIÓN. «Reales Órdenes». *El Siglo Médico*, 2-V-1875, n.º 114: 285.
- MONMENEU, J. (1900): «De la profilaxis de la viruela». En Salcedo Gines-tal, E. (Director): *Actas y Memorias del IX Congreso Internacional de Higiene y Demografía* celebrado en Madrid en los días 10 al 17 de abril de 1898 bajo el patronato de SS.MM el Rey D. Alfonso XIII y la Reina Regente del Reino, Madrid, tomo II, Imp. de Ricardo Rojas: 83-86.
- MONMENEU, J. (1904): *La epidemia de viruela en 1903-4. Informe presentado a la Excm. Junta Provincial de Sanidad de Madrid por su Vice-presidente D. ...* Madrid, Imprenta y Librería de Nicolás Moya.
- MORAL RONCAL, A. (1992): *Los comienzos de la vacunación en Madrid (1875-1903)*. Torre de los Lujanes, 19: 92-104.

- OLAGÜE DE ROS, G., y ASTRAIN GALLART, M. (1995): «Propaganda y filantropismo: Los primeros textos sobre la vacuna Jenneriana en España». *Medicina e Historia*, 56: I-XVI.
- OLAGÜE DE ROS, G. (1994): «La introducción de la vacunación jennericana en España (1799-1805)». En Barona, J.L. (Editor): *Malaltia y Cultura*. Trobades, Seminari d'Estudis sobre la Ciència Valencia.
- PARTE OFICIAL. *El Siglo Médico*, 6 de agosto de 1871, n.º 919: 503-504.
- PARTE OFICIAL. Ministerio de la Gobernación. *El Siglo Médico*, 20-II-1876, n.º 1156: 22.
- PAZ, S. «Las epidemias de viruelas y la incuria de los gobiernos», *El Siglo Médico*, 9-XI-1890, n.º 1924: 667.
- PERDIGUERO, E., y BERNABEU (1992): «La vacunación antivariólica en el Alicante del siglo XIX». En Nash, M. y Ballester, R.: *Mulheres, trabalho e reproducao. Atitudes sociais e políticas de protecção à vida*. Actas do III Congresso da ADEH. Vol II, Porto. Edições Afrontamento.
- PESET, M., y PESET, J.L. (1972): *Muerte en España (Política y sociedad entre la peste y el cólera)*. Madrid, Seminarios y Ediciones, S.A.
- PONTECORVO, M. (1991): *Storia delle vaccinazioni, dalle origini ai nostri giorni*. Roma.
- PORRAS GALLO, M.^a I. (1998): «Antecedentes y creación del Instituto de Sueroterapia, Vacunación y Bacteriología de Alfonso XIII». *Dynamis*, 18: 81-105.
- RAMÍREZ MARTÍN, S. (1999): *La mayor hazaña médica de la Colonia. La Real Expedición filantrópica de la vacuna en la Real Audiencia de Quito*. Quito, Abya-Yala.
- ROURE, G. Variedades. «La vacuna animal en España». *El Siglo Médico*, 26-IV-1874, n.º 1061: 262-264.
- RUMEU DE ARMAS, A. (1940): «La inoculación y la vacunación antivariólica en España (Datos para la historia de la Medicina española en los siglos XVIII y XIX)». *Medicina Española*, IV: 46-59; 143-154; 233-241; 317-329; 392-410.
- SANTAMARÍA, E. (1990): «Las salas de vacunación en los hospitales peninsulares del siglo XIX. Nota previa». *Dynamis*, 10: 303-322.
- SERRET, R. (1887): Vacunología. «Sobre la transmisibilidad de enfermedades por medio de la vacuna». (Resumen de la discusión habida sobre este tema en el curso de 1886-87) por el Dr. D. ... Madrid, Administración de *El Genio Médico-Quirúrgico*.

- SIERRA CARBÓ, A. (1885): *Apuntes de Vacunología. Colección de artículos publicados en el «El Siglo Médico» por..., Primer cuaderno*. Madrid, Imprenta de Enrique Teodoro.
- SIERRA CARBÓ, A. (1886): *Apuntes de Vacunología. Colección de artículos publicados en el «El Siglo Médico» por..., Segundo cuaderno*. Madrid, Imprenta de Enrique Teodoro.
- TERUEL PIERA, S. (1974): *Labor del Instituto Médico Valenciano (1841-1892)*. Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Instituto Arnau de Vilanova, Madrid.

CAMPAÑA DE VACUNACIÓN ANTIPOLIOMIELÍTICA ORAL EN ESPAÑA

LUIS VALENCIANO

Fundación Wellcome España. Madrid

INTRODUCCIÓN

La poliomielitis paralítica en España constituía en el año 1962 un importantísimo problema de salud pública y un enorme drama social, tanto desde el punto de vista individual como familiar. Entre 1950 y 1963, la media anual de casos de parálisis, como consecuencia de la poliomielitis, era de 1.500, de los que aproximadamente 200 morían por efecto de este proceso. En el año 1963, el número de casos de poliomielitis paralítica había alcanzado la cifra de 1.959. Existía, pues, una importante situación endemo-epidémica con picos de mayor frecuencia en verano-otoño.

Pese a la introducción en 1955 de la vacuna inactivada inyectable, desarrollada por Jonas Salk, la frecuencia de casos de poliomielitis paralítica no cambió de modo sensible en España. Ante esta situación, en 1962 la Dirección General de Sanidad Española desarrolló un proyecto con el apoyo técnico de la Sección de Virus, que dirigía el Dr. F. Pérez Gallardo en la Escuela Nacional de Sanidad, para introducir y aplicar en España la vacuna antipoliomielítica de virus vivos atenuados y de administración oral, que se encontraba en período de evaluación en distintos países, fundamentalmente del Este de Europa.

A este grupo y proyecto se incorporó el autor de este artículo, que había intervenido en la evaluación de las distintas vacunas de virus vivos y aplicación oral en los programas llevados a cabo en Alemania Occidental.

Existían en aquel momento tres tipos de vacunas vivas de administración oral contra la poliomielitis. Las tres competían por saber cuál presentaba mayor eficacia y menores riesgos. Las tres vacunas eran conoci-

das por los nombres de sus autores: la del Dr. Cox, desarrollada en los Laboratorios Lederle, la del Dr. Koprowski, en el Instituto Wistar, y la del Dr. Sabin, de la Universidad de Cincinnati.

Por los resultados de las experiencias previas, se decidió utilizar en España la vacuna Sabin. No fue fácil introducir en España la citada vacuna oral de virus vivos aunque atenuados, por la resistencia de determinadas instituciones académicas y sanitarias, que expresaban su temor ante una vacuna viva y preferían intensificar los programas de aplicación de la vacuna inactivada inyectable tipo Salk.

Obtenidos los apoyos administrativos y financieros necesarios, el equipo de sanitarios en torno al Dr. Pérez Gallardo conseguimos programar y desarrollar la primera campaña piloto llevada a cabo en España con la vacuna oral en dos provincias de difíciles características geográficas, León y Lugo, que debían servir de experiencia y ejemplo para la futura campaña nacional. Ambas campañas piloto se realizaron en 1963. Tras la valoración de los resultados de estas campañas piloto, se procedió a la generalización de la vacunación por vía oral en una campaña nacional en 1964.

DESARROLLO DE LA CAMPAÑA PILOTO

Se proyectó en primer lugar una campaña piloto, ya que no se había realizado previamente en España la administración de una nueva vacuna de virus vivo que requería unas condiciones especiales de conservación (refrigeración al menos a 4 °C) para llegar con plena actividad a todos los lugares. El proyecto era vacunar con equipos móviles a todos los niños comprendidos entre los 2 meses y los 7 años, llegando a los sitios más apartados de la geografía y manteniendo un correcto control de la vacuna empleada. Se eligieron para esta campaña piloto dos provincias con especiales dificultades geográficas, como son León y Lugo.

La provincia era en aquellos años la unidad administrativa que abarcaba todos los servicios, incluidos los sanitarios. Al frente de cada provincia, existía un Jefe Provincial de Sanidad que dependía jerárquicamente de la Dirección General de Sanidad, integrada entonces en el Ministerio de la Gobernación. Se tuvo en cuenta también al elegir estas provincias la capacidad profesional y las características personales de los respectivos Jefes Provinciales de Sanidad. El de León, Dr. Vega Villalonga, y el de Lugo, Dr. Pérez Mel. La realización práctica de la campaña piloto fue dirigida por el Dr. Pérez Gallardo, ayudado por médicos del Centro Nacional de Virus, el Dr. R. Nájera Morondo en León y el Dr. L. López Villalba en Lugo. La campaña piloto no tenía como objetivo comprobar la eficacia de vacunación, que ya había sido comprobada en otros países, sino ensayar la orga-

nización y dificultades de la aplicación en masa y a través de equipos móviles de este tipo de vacunas.

La vacuna empleada llegó a España desde los laboratorios productores extranjeros en estado de congelación a -20°C y con un conservador, cloruro de magnesio, incorporado que prolongaba la actividad de la vacuna durante 6 meses, siempre que se mantuviera a 4°C , como hemos mencionado anteriormente. Por consiguiente, tanto en la Jefatura de Sanidad, donde se mantenía en frigoríficos, como en el traslado a los puestos de vacunación en neveras portátiles con placas refrigerantes, la vacuna se mantuvo siempre a la temperatura deseada.

CAMPAÑA DE VACUNACIÓN EN LEÓN

La vacunación comenzó en León el 14 de mayo de 1963 y finalizó la administración de la primera dosis el 21 de junio del mismo año. La segunda dosis comenzó a aplicarse el 13 de julio de 1963 y terminó el 24 de agosto de ese año. La vacuna administrada en León en las dos dosis descritas contenía en ambas ocasiones los tres tipos de virus poliomielíticos de las cepas seleccionadas por el Dr. Sabin. Los resultados obtenidos fueron muy satisfactorios, ya que se consiguió vacunar a más del 90% de la población infantil de 2 meses a 7 años, a quien iba dirigida la campaña. El número total de niños vacunados superó la cifra de 70.000.

CAMPAÑA DE VACUNACIÓN EN LUGO

La administración de la primera dosis de vacuna en Lugo comenzó el 16 de mayo de 1963 y terminó el 12 de junio. En el caso de Lugo, esta primera dosis contenía sólo el tipo I de la cepa seleccionada por Sabin con el propósito de atacar inicialmente al virus que producía el mayor número de casos de poliomielitis paralítica. La segunda dosis comenzó a administrarse el 22 de octubre y terminó el 5 de noviembre de 1963. Esta segunda dosis contenía los virus poliomielíticos II y III de las cepas Sabin para completar el efecto de la primera dosis monovalente tipo I. El porcentaje de niños vacunados entre los 2 meses y 7 años se aproximó en Lugo al 100% y el número total de vacunados superó la cifra de 48.000.

CAMPAÑA NACIONAL

Se llevó a cabo, previa planificación por el Centro Nacional de Virus, a la vista de los resultados obtenidos por esta institución en la campaña pi-

loto organizada y desarrollada por ella. La ejecución de la campaña nacional se implementó por la Dirección General de Sanidad y bajo la inspección y asesoramiento de los técnicos del Centro Nacional de Virus. El envío de la vacuna a las Jefaturas Provinciales de Sanidad se realizó por el medio más rápido (avión, tren, coche) en cajas con nieve carbónica, en estado de congelación, desde las capitales de provincia, donde se conservó en nevera a 4 °C, hasta todos los puntos de administración. El transporte se efectuó en condiciones de refrigeración en neveras portátiles con bolsas de «Icepak». De esta manera puede asegurarse que la vacuna llegó a todos los puntos de España en un estado óptimo de conservación.

De la distribución de la vacuna, a partir de la Jefatura Provincial de Sanidad, se encargaron 150 equipos móviles que, de manera simultánea, la hicieron llegar a todos los ámbitos del territorio nacional. Cada equipo estaba formado por un médico (que previamente había asistido a un cursillo sobre poliomielitis y sobre planificación de la campaña) y tres auxiliares. Su labor, verdaderamente admirable, estuvo en todo momento coordinada con la dirección técnica de la campaña a través de las diferentes Jefaturas Provinciales. Debe señalarse también la importante cooperación que prestaron a estos equipos los médicos titulares y los maestros nacionales, así como otras organizaciones civiles y eclesiásticas.

Grupos de edades convocados. Al igual que en la campaña piloto, la vacuna, totalmente gratis, se ofreció con carácter voluntario a todos los niños españoles comprendidos entre los 2 meses y los 7 años, ya que los estudios epidemiológicos previos mostraban que el 95% de los casos de poliomielitis se producían en niños de edad inferior a siete años.

Primera fase. La primera fase de esta campaña nacional se inició en los últimos días de noviembre de 1963 y se prolongó hasta finales de diciembre. Fue elegida esta fecha por corresponder a la época del año en que habitualmente era más baja la incidencia por poliomielitis en nuestro país, aunque, dado el carácter endemoepidémico que esta enfermedad presentaba en España, la circulación de virus polio patógenos y, como consecuencia, la aparición de parálisis, se mantenía a lo largo de todo el año, si bien con la clásica elevación estacional durante los meses de verano y otoño.

En esta primera fase, la vacuna administrada contenía solo el tipo I, con lo que se buscó obtener del modo más rápido posible una eficaz inmunización de toda la población susceptible frente a este tipo de virus, que causaba en nuestro país el 85% de los casos de poliomielitis parálítica. La vacuna, importada de Inglaterra en estado de congelación y controlada en el Centro Nacional de Virus, contenía $10^{5.7}$ DICT₅₀ de la cepa tipo I de Sabin.

El éxito de la campaña fue absoluto, recibiendo esta primera dosis, según los datos recogidos en la Dirección General de Sanidad, 4.400.000 niños, lo que representa el 95% de la población española comprendida entre 2 meses y 7 años.

Segunda fase. Tres meses después de finalizar la primera fase, es decir, en abril de 1964, se administró de modo similar y a los mismos grupos de población una segunda dosis de vacuna oral.

La vacuna empleada esta vez era trivalente, es decir, contenía los tres tipos de virus poliomiélticos en las siguientes concentraciones: tipo I, $10^{5.7}$; tipo II, 10^5 ; y tipo III, $10^{5.5}$ DICT₅₀, por dosis individual. Se eligió este tipo de vacuna para, una vez interrumpida la gran difusión del tipo I, utilizar en todas las campañas futuras sólo la vacuna trivalente, unificando así el tipo de vacuna y evitando los errores que puedan ocurrir en la vacunación de cada individuo cuando existen distintos tipos de vacuna antipoliomiéltica oral.

En esta segunda fase se superó el tanto por ciento de vacunaciones conseguido en la primera, administrándose, según los datos recogidos en la Dirección General de Sanidad, a un total de 4.680.000 niños, lo que representa el 98,8% de la población infantil española comprendida en las edades más arriba citadas.

Evaluación de los resultados de las campañas piloto y nacional de vacunación antipoliomiéltica por vía oral en España. La segunda fase de la campaña nacional de vacunación antipoliomiéltica por vía oral finalizó en abril de 1964. Sin embargo, ya en este año se apreció un espectacular descenso del número de casos de poliomiéltis paralítica declarados. Como puede comprobarse en la tabla 1, de los casi 2.000 casos del año 1963, se bajó a la cifra de 193 en 1964. Más bajas fueron todavía las cifras de 1965, en el que sólo se contabilizaron 70 casos. Es interesante también el estudio virológico y del estado de vacunación de los 70 casos declarados en 1965. De los casos confirmados virológicamente, el 40% correspondía a niños no vacunados y el resto sólo habían recibido una dosis de vacuna, es decir, no había completado el programa vacunal.

TABLA 1
Poliomiéltis total nacional. 1961-1965. Casos y defunciones

Año	Casos declarados	Fallecidos
1961	1.778	218
1962	1.853	192
1963	1.959	210
1964	193	43
1965	70	34

El éxito de estas intensas y extensas campañas de vacunación fue indiscutible y cambió para siempre la historia de la epidemiología de la poliomielitis en España.

EVOLUCIÓN EN LOS AÑOS POSTERIORES

En los años posteriores, es decir desde 1966, la incidencia de la poliomielitis en España se mantuvo en torno a los 200 casos anuales, por lo que se había logrado una reducción del 10% de los valores anteriores, pero esta regresión parecía más lenta de lo deseado y era debido a la existencia de grupos de población marginales, difíciles de alcanzar en los programas rutinarios de vacunación o a la «negligencia de los padres», calificación poco afortunada que no libra de responsabilidad a las autoridades sanitarias.

La intensificación de las campañas de vacunación, la ampliación a lo largo de la mayor parte del año de la práctica de la vacunación, el incremento en el número de dosis que se recomendaba a los niños, el refuerzo de la coordinación entre los servicios asistenciales y los preventivos, mejoró progresivamente los resultados obtenidos cada año, como puede comprobarse en la figura 1, hasta llegar en 1976 a la práctica eliminación de los casos de poliomielitis en España, con algún caso esporádico entre los años 1976 y 1979, año éste en el que está recogido el último caso de poliomielitis declarado en España.

España estaba, pues, en una situación excelente para incorporarse al proyecto de la Región Europea de la Organización Mundial de la Salud que

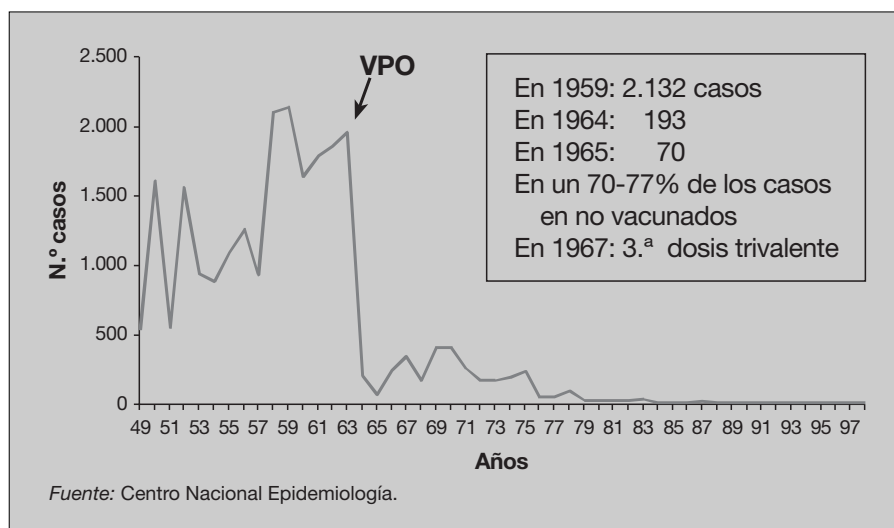


Figura 1. Incidencia de poliomielitis.

preparaba desde 1995 el Programa de Certificación de la Erradicación de la Poliomielitis en la citada Región.

ERRADICACIÓN EN LA REGIÓN EUROPEA. CERTIFICACIÓN DE LA O.M.S.

Tras varios años sin brotes epidémicos de poliomielitis, sin casos individuales autóctonos producidos por virus salvajes, se prepara un Plan de Acción para conseguir y demostrar la ausencia de virus polio salvaje en los países de la Región Europea.

El empleo de la vacuna antipoliomielítica oral en muchos de los países europeos ha conseguido la práctica desaparición de casos de polio producidos por virus salvajes, pero tiene como consecuencia la aparición excepcional de casos de parálisis asociados a la vacuna y sobre todo la circulación de cepas vacunales atenuadas en la población y su aparición en las aguas residuales, lo que dificulta la demostración de la ausencia de virus polio salvaje y la detección de la entrada de alguno de éstos en poblaciones libres de los mismos.

Todo esto lleva a una segunda fase del Programa de Erradicación de la Polio, en la que la inmunización con la vacuna oral viva atenuada se sustituirá por la inmunización con vacuna inactivada inyectable que no aportaría cepas capaces de circular entre la población. En una fase posterior y tras la erradicación a nivel mundial, como sucedió con la viruela, se podría suprimir cualquier tipo de vacunación antipoliomielítica.

El cronograma para la certificación de erradicación de la poliomielitis en la región europea y las respuestas necesarias antes de interrumpir la inmunización contra la polio se recogen en las figuras 2 y 3, respectivamente.

-
- | | |
|-------------|--|
| 1998 | Planes de acción en 30 países: grupo 1.
Manual de operaciones en países no endémicos. |
| 1999 | Planes de acción en países recientemente endémicos.
Revisión del manual de operaciones (grupo 1). |
| 2000 | Manual de operaciones grupos 2-3A y revisión. |
| 2001 | Manual de operaciones grupos 3B-3C y revisión. |
| 2002 | Completar el informe de la certificación regional y plan de contención.
Revisión final y actualización de todos los países.
Reunión final de la Comisión Regional.
Presentación al Comité Regional. |

Región Europea libre de polio

Figura 2. Cronograma de la OMS para la certificación de la región europea.

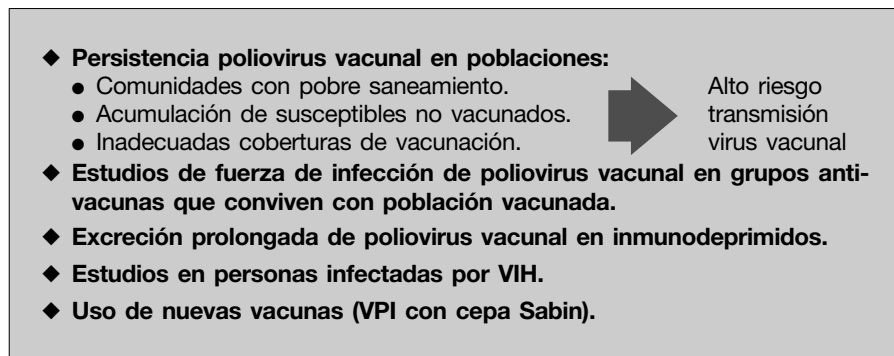


Figura 3. Respuestas necesarias antes de parar la inmunización de polio.

En el Plan de Contención, recogido en la figura 4, se contemplan las acciones a realizar, incluso después de que haya cesado el empleo de la vacuna antipoliomielítica oral.

Un eslabón fundamental en el Programa y los Planes de Erradicación de la Poliomiélitis en la Región Europea de la OMS, ha sido la instauración del Sistema de Vigilancia de la Parálisis Flácida Aguda (PFA) para excluir la existencia de parálisis producidas por virus polio y comprobar la capacidad técnica de los laboratorios virológicos y la agilidad y calidad de los sistemas epidemiológicos de vigilancia y respuesta. En las figuras 5 y 6 se recogen los principios del sistema y los resultados obtenidos en España

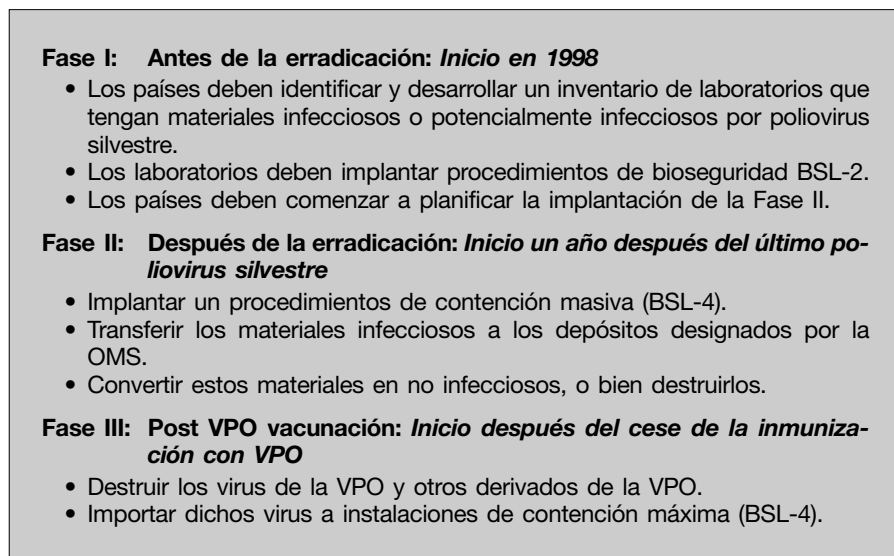


Figura 4. Plan de contención de poliovirus silvestre.

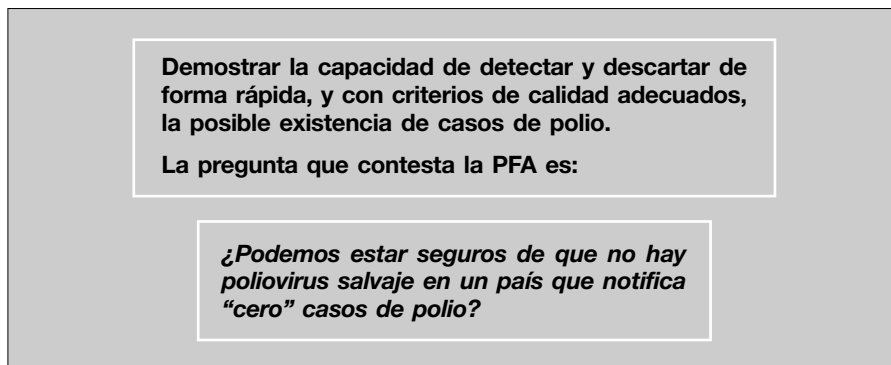


Figura 5. Sistema de vigilancia de la parálisis flácida aguda.

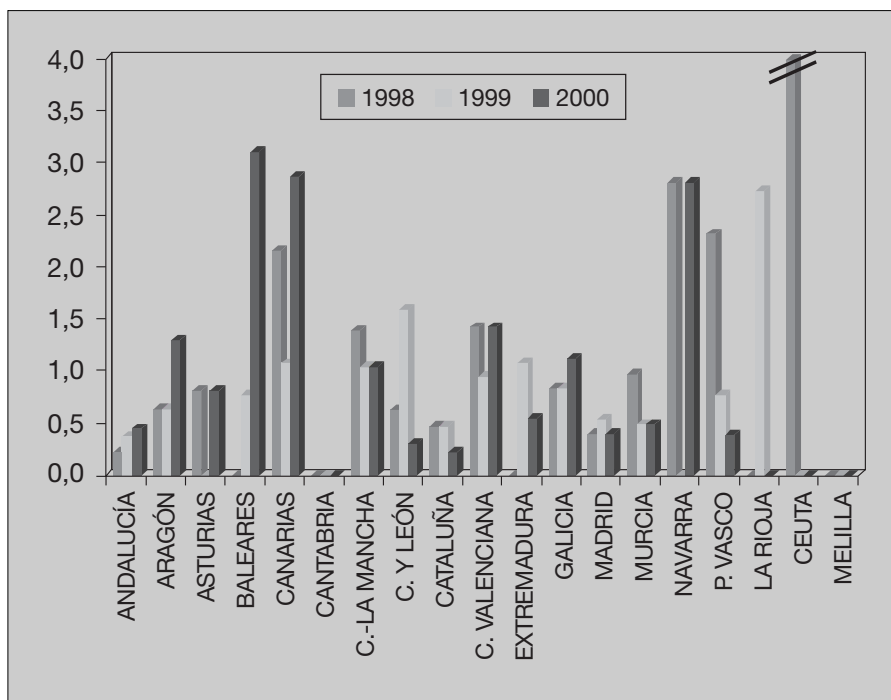


Figura 6. Sistema de vigilancia de parálisis flácida aguda.

en los últimos años, resultados que unidos a las acciones recogidas en las gráficas anteriores, han permitido que España haya logrado con todo merecimiento estar entre los países europeos que han obtenido el Certificado de País Libre de Polio.

DOS OBSERVACIONES FINALES DE VIEJO SANITARIO

No debe bajarse la guardia en la vigilancia de la polio. Existen muchos países en el mundo y los viajes son muy rápidos hoy día, y es una paradoja sanitaria que la vacuna que permitió la eliminación de la poliomielitis en muchos países, entre ellos España, la vacuna oral, vaya a ser sustituida por el tipo de vacuna, la inyectable, que en la mayor parte de los países no consiguió el éxito esperado. Pero aún así, es una bella historia sanitaria en la que los beneficiados son aquellos por los que trabaja la investigación sanitaria y la sanidad en su conjunto, los seres humanos, la población.

RESEÑAS HISTÓRICAS Y PERSONALES DE LA VARIOLA *VERSUS* VACUNACIÓN

CARLOS J. DOMINGO FERNÁNDEZ
y GERARDO CONTRERAS CARRASCO

Instituto de Salud Carlos III. Madrid

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas se conocen desde la antigüedad como la gran amenaza del ser humano, en un principio de origen divino y después provenientes de fuera, lo que motivó un intenso enfrentamiento a ellas. Conocidas son las grandes epidemias o pandemias producidas por sustancias nocivas para la salud, los agentes infecciosos actuales.

Durante siglos, la palabra «viruela» sembró el terror en el mundo civilizado, donde causó la muerte de cientos de millones de personas. La viruela, ese azote de la humanidad, esa plaga que no perdonaba ni a niños ni a ancianos, a ricos ni a pobres, a reyes o villanos, cuya presencia causaba pavor, conmoción y pánico social, fue la culpable de las defunciones de Marco Antonio (180); califa de Abbasid, al-Saffah-Saffah del Al-Abbas-Abbas de Abbul, (754); rey Thadominbya de Birmania (1368); emperador Huaina Capac de Perú y Ciutláhuac de México (1520); rey Boramaraja IV de Tailandia (1534); el 15 de octubre de 1562, la reina Isabel I de Inglaterra cayó víctima de la viruela debatiéndose entre la vida y la muerte por casi un mes; la pareja real de Ceilán y sus hijos (1582); Príncipe Baltasar Carlos (1646); Guillermo II y de su esposa Henrietta (1650); emperador Ferdinand IV de Austria (1654); emperador Gokomyo de Japón (1654); emperador de China Fu-lin (1661); la reina María II de Inglaterra (1694); rey Nagassi de Etiopía (1700); Higashiyama de Japón (1709); emperador José I de Austria (1711); rey Luis I de España (1724); Pedro II de Rusia (1730); la reina Ulrika Eleanora de Suecia (1741); rey Luis XV de Francia (1774).

En 430 a.C. un griego, Tucídides (464-404 a.C.), en su historia de las guerras del Peloponeso dejó grabada la frase: «Nadie se enfermó en una segunda ocasión en la vida»; narra que los enfermos eran atendidos solo por aquellos que habían sobrevivido previamente a la enfermedad, en la seguridad de que éstos no volverían a ser contagiados. En China se sabía que las personas que en su niñez habían padecido la viruela no la adquirirían más adelante en su vida.

La búsqueda de técnicas empíricas para poder combatir y hacerse resistente a las enfermedades infecciosas es tan antigua como las propias civilizaciones y su investigación se pierde en los orígenes de los tiempos. La vacunación o la vacunología, como la denominan algunos autores, me recuerda a esa hija menor de las ciencias médicas, que, aunque siempre esté presente, la consideramos menos inteligente, espectacular, exitosa o sensacionalista que sus hermanas mayores, las nuevas y espectaculares tecnologías médicas, y nos olvidamos con mucha frecuencia de que gracias a ella se han resuelto algunos de los mayores problemas de Salud Pública mediante la prevención, algo que sus hermanas mayores no siempre pueden hacer. Al no existir, hasta este momento, fármacos antivirales totalmente eficaces frente a estos diminutos parásitos intracelulares, el único mecanismo de protección del que disponemos es la vacunación; de esa forma podemos defendernos de algunas de las enfermedades víricas que han sido y siguen siendo unos azotes de la humanidad (viruela, polio, gripe, fiebre amarilla...).

La vacunación es el avance más trascendental de la medicina preventiva moderna; gracias a ella ha cambiado radicalmente el lado oscuro de las enfermedades víricas. No se conoce muy bien cuándo tuvieron lugar los primeros intentos de vacunación. Buceando a lo largo de la historia, nos encontraremos con algunos datos históricos alrededor del siglo XII a.C. en China y en la India, donde se realizaban diferentes tipos de prácticas de inoculación de material de enfermos (pústulas, vesículas, costras) a personas sanas, presumiendo que podían paliar una de las enfermedades, la viruela, que fue uno de los muchos azotes de la humanidad.

HISTORIA

La viruela, enfermedad infecto-contagiosa aguda, parece perseguir al hombre desde la creación. Algunos investigadores creen encontrar sus indicios en vestigios prehistóricos, por lo menos desde las primeras instalaciones agrícolas humanas. Se especula que la viruela emergió entre los habitantes de los primeros asentamientos agrícolas porque, al no existir reservorio animal, el virus tenía que circular pasando de hombre a hombre; si esto fuera cierto, su irrupción ocurrió algo así como 10.000 años antes de la era cristiana.

Las primeras pruebas tangibles de su existencia se remontan a la época de los faraones, al observar cicatrices de pústulas en momias egipcias pertenecientes a la XVIII dinastía (siglo XVI-XIV a.C.) y más claramente en la del faraón Ramsés V (siglo XII a.C.), que presentaba cicatrices debidas probablemente a la viruela.

Ahora bien, la historia de la viruela no deja de tener sus puntos misteriosos. Si bien devastó el Egipto de los faraones, ni Hipócrates ni Galeno la mencionaron. Posiblemente Galeno (130-200) describiese sin saberlo este mal al tratar a Marco Antonio (121-180), que se especula que falleció de viruela. Se supone que la peste de Antonino entre los años 161 y 180 fuera una epidemia de viruela. El nombre de variola (viruela) fue dado por Marius, obispo de Avenches en el año 570; probablemente deriva del latín *varius* (moteado, salpicado), o *varus* (granillo).

Seguramente el obispo Gregorio de Tours describió una epidemia de viruela en el año 581. No hay descripciones de los síntomas de la enfermedad entre los griegos y romanos, a pesar que en la Biblia y en escritos grecorromanos se describen epidemias de viruela. El primer relato sugestivo de casos de viruela apareció en la literatura médica árabe del siglo X y se debió a Abū Bakr Muhammad Ibn Zakariyyā' al, más conocido en Europa medieval por el nombre latinizado de Rhazes o bien por Al Razi (865-923), médico, alquimista y filósofo persa; se le atribuyen más de 50 obras de tema médico, entre las que destacan una gran enciclopedia, traducida al latín con el título de *Continens* y utilizada en Europa hasta el siglo XVI, y la monografía sobre la viruela y la escarlatina, en el año 910, en la que se halla la que puede considerarse como la primera descripción clásica de la viruela; en ella hace la diferenciación entre las dos enfermedades tanto desde el punto de vista clínico como epidémico.

La sexta herida de Egipto según los textos antiguos, fue llevada probablemente por comerciantes egipcios a la India y China durante el primer milenio a.C. donde se estableció de forma endémica, mucho antes que en Occidente. Sin embargo, las primeras descripciones conocidas de la enfermedad no se realizan hasta el siglo IV d.C. en China y el siglo X d.C. en el sudeste asiático. Aún se discute si son originarias de China, Egipto o Etiopía, Persia o Arabia. Ignórase igualmente la época de su aparición. Resulta, sin embargo, difícil establecer un diagnóstico seguro a partir de datos históricos imprecisos.

La viruela, una enfermedad que desde hacía siglos asolaba a Europa y Asia, no se conocía en el Nuevo Mundo. La primera enfermedad epidémica que llegó al Nuevo Mundo fue la gripe, durante el segundo viaje de Colón, según descripción de Diego Álvarez Chanca, médico que acompañaba a Colón en dicho viaje. Después fue la viruela introducida en 1507

en La Hispaniola (isla de Santo Domingo) antes de 1517 según Navarro de Charlevoix (Navarro, 1730).

En 1518 la viruela fue llevada desde Cuba a Méjico por un esclavo negro traído a Capoala, perteneciente a la tripulación de las naves del capitán Pánfilo Narváez (1470-1528). Desembarcó en Veracruz al frente de una expedición compuesta de diecinueve naves, enviada desde Cuba por el gobernador Diego de Velázquez para prender a Hernán Cortés (1485-1547). Este derrotó a Narváez en la batalla de Cempoala y se llevó consigo a Méjico a los desertores de su rival, entre ellos al mencionado esclavo que introdujo el virus de la viruela en el país y con ello causó más muertes entre los aborígenes que los conquistadores españoles.

Se estima que en 1513 la viruela todavía no era conocida en las islas de las Indias occidentales puesto que Niccolo Massa (1569) afirma en dicho año que allí era la sífilis tan frecuente como la viruela en Europa, sin hacer la menor referencia a la presencia de la viruela en aquella fecha. Sin embargo, por una carta de Cortés, sabemos que en mayo de 1522 la viruela ya era en las Indias occidentales un azote en la población, y también por la descripción de la enfermedad realizada por el padre Bartolomé de las Casas, ya por aquella fecha.

Otro dato referente a la viruela, según comunicación de los Jerónimos Fray Luis de Figueroa y Fray Alonso de Santo Domingo a Fernando V en plena vigencia de la epidemia, es que esta había matado un tercio de la población indígena. La viruela pasó a Puerto Rico el mismo año (1518) para seguir Jamaica y Cuba, aislando a los indios de Guatemala y la Nueva España (Méjico). El obispo Landa, al describir las diversas calamidades que azotaban al Yucatán, habla de una gran plaga acaecida durante los años 1515-1516, que los indígenas llamaban Mayacimil («muerte fácil»), se piensa que pudiera ser la viruela. En Mahoa los mexicanos llamaron a la viruela «Teozahuatl» («grano divino»).

Los chinos, en el siglo XI a.C., conociendo que las personas que en su niñez habían padecido la viruela no la adquirían más adelante en su vida, fueron los primeros en intentar una aplicación de estas observaciones que indicaban la protección frente a esta enfermedad: la inhalación de polvo de pústulas de viruela; con dicha técnica se provocaba un ataque suave de la enfermedad que confería protección frente a infecciones posteriores.

INOCULACIÓN

La inoculación es un método en general suave, y seguro, o casi sin peligro, y un medio cierto para aumentar la poblacion, libertando del estrago de las Viruelas naturales infinidad de personas: ¡qué gran consuelo

no es para los facultativos poder rescatar de las garras de la muerte tantas víctimas, quantas cada día arrebatan Viruelas naturales! (Timoteo O-Scanlan, 1784).

La observación mostró que los sujetos que padecieron con anterioridad un ataque benigno de viruela y que habían curado, quedaban preservados de toda recidiva.

Hacia el año 1000 de nuestra era se toma nota de los primeros archivos acerca de la variolización en China, más específicamente la inoculación de un paciente con material obtenido por presión de una vesícula de una víctima de viruela en su forma más benigna. Este fue el punto de partida de la práctica de la inoculación que más tarde se llamaría variolización o variolización; método que consistía en inocular a una persona sana el fluido procedente de pústulas variólicas para provocar, mediante esta técnica, una viruela benigna. La inoculación humana fue la precursora de la futura inmunización y desempeñó un importante papel en la conquista de la viruela antes de que apareciera la vacuna bovina.

La práctica de la variolización implicaba colocar una pequeña cantidad del exudado de una lesión de viruela en una incisión sobre la superficie de la piel realizada con varios tipos de instrumentos (Fig. 1). La linfa de la vacuna se guardaba entre dos cristales (Fig. 2). La incisión se cerraba para evitar la transmisión y la persona era aislada del resto hasta que el leve ataque de viruela que le provocaba remitía.

En la antigua India y China era conocida la relación infección/protección en el caso de un ataque de viruela. Así es como concibieron la idea de que un ataque leve de viruela podía proteger contra uno posterior y para ello procedieron a desarrollar un método protector que consistía en pulve-

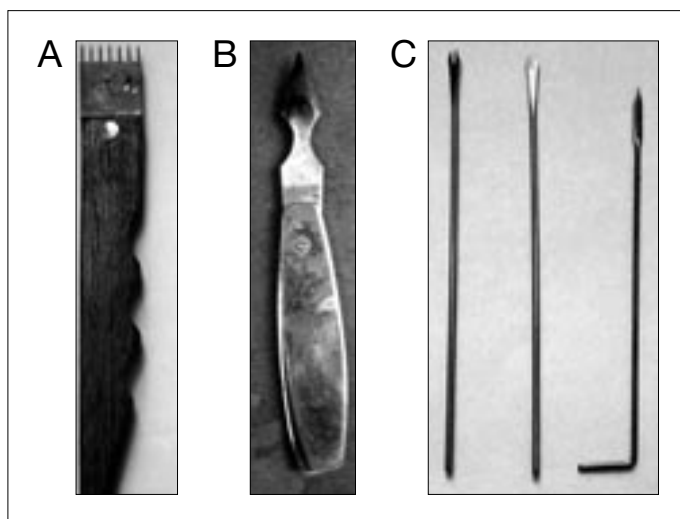


Figura 1. Escarificadores (A y B), lancetas y lancetas bifurcadas (C) para la aplicación de la vacuna. Museo de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III (Madrid).

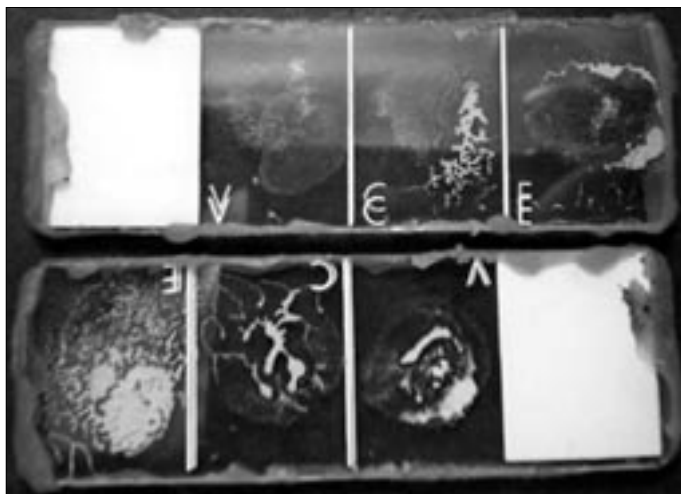


Figura 2. Vidrios sellados con cera para el transporte de la linfa de la vacuna. Museo de Sanidad del Instituto de Salud Carlos III (Madrid).

rizar costras antiguas de un enfermo y las introducían bien mediante la colocación de un fragmento infectado en un algodón o bien mediante la insuflación del polvo en una de las fosas nasales de un sujeto sano, siguiendo las reglas del TAO, Yin-Yang, es decir, si el sujeto sano era varón en la fosa izquierda y si era mujer en la derecha, usando para esta operación un tubo de plata, provocando en la persona inoculada una infección leve que no dejaba cicatrices en la piel.

En Arabia y en otros países el fluido se aplicaba sobre escarificaciones que se hacían con ayuda de una aguja en la piel, en la región precordial, el epigastrio, el ombligo, la palma de la mano o el tobillo. Los árabes, por su parte, habían desarrollado el mismo método de protección, con la diferencia de que realizaban pequeños cortes en el brazo sano de una persona y lo frotaban con material obtenido de una pústula. Los persas lo realizaban mediante la ingestión de costras antiguas de los enfermos de viruela.

En la India, con la ayuda de un algodón humedecido con unas gotas de agua del Ganges, aplicaban el líquido de la pústula del enfermo de viruela sobre una pequeña incisión cutánea superficial practicada en el antebrazo del paciente. En Oriente, si bien el procedimiento es idéntico, el método de inoculación es diferente. Se recoge pus de la pústula de un enfermo que padece la forma benigna de la enfermedad y se inocula al paciente, con la ayuda de una aguja. Esta técnica entonces muy de moda en Constantinopla, sería la misma que en el siglo XVIII Lady Montagu introduciría en Europa.

En Polonia en 1671 los niños debían aplastar costras de viruela dentro de sus manos. En Escocia en el siglo XVIII decidieron probar el contagio premeditado, es decir, trato con enfermos de viruela, frotación de la piel por costras de pústulas. El médico danés Thomas Bartholin, también si-

glo XVIII, concibió la práctica de transferir la viruela. El método de la transferencia cedió el paso al de la inoculación por obra de Giacomo Pylarini, quien frotaba el contenido de las pústulas variolosas sobre la piel previamente escarificada, con lo que confería cierta protección contra la viruela. En la comunicación oficial de 1715 mantenía todavía la expresión de «Transferencia» y no de inoculación. Esta palabra la utilizó Emanuele Timoni, graduado en las Universidades de Padua y Oxford, entusiasta practicante de esta técnica que terminó conociéndose por variolación o vario-lización; escribió un libro aportando los principios de la técnica y sus conocimientos (Timón, 1714).

En 1717, Jean Baptiste Boyer de Paradis, de la escuela de medicina de Montpellier, plantea por primera vez en un escrito oficial la utilización de dicho método (Boyer, 1717). Ese mismo año Lady Mary Wortley Montagu (1689-1762), la bella esposa del embajador británico en Constantinopla, quien sobrevivió a la viruela en 1715 dejando en su bello rostro la marca típica de su infección, conoció la técnica de la inoculación. En ese año tuvo una hija que llegó al mundo en manos de su médico inglés, cirujano de la embajada, el Dr. Charles Maitland, el cual solicitó ayuda al Dr. Timoni. De esa forma se iniciaron los primeros contactos de Lady Montagu con el método, hizo inocular a su hijo de 6 años de edad estando en Constantinopla y, de regreso a Londres en 1721, inoculó con éxito a su hija, convirtiéndose en una activa defensora de esta técnica en Inglaterra; consiguió, tras cierta vacilación y después de ensayos con éxito realizados el 9 de agosto de 1721 en seis criminales de la prisión de Newgate, que la familia real inglesa inoculara con éxito a sus hijos. A partir de ese momento se produjo un gran revuelo enfrentándose los defensores del método contra los detractores del mismo, tanto científicamente como literariamente.

Durante gran parte del siglo XVIII, la inoculación iba de boca en boca, apasionó a los medios científicos y literarios, indistintamente, partidarios o adversarios del método, enfrentándose sus opiniones. Intervinieron incluso Voltaire (1694-1778), defendiendo la inoculación en la undécima de sus «Lettres philosophiques» de 1734 y también D'Alembert y Helvetius a favor de la novedad.

Benjamín Franklin (1706-1790), cuyo único hijo había muerto de viruela, también fue un gran defensor de este método. En Francia se despertó la curiosidad por la inoculación, sobre todo después de una publicación de J. Delacoste en 1723 (Delacoste, 1723). Poco a poco la inoculación ganaba terreno, según Th. Borden y H. Fouquet en una publicación «Le traitement de la petite vérole». Catalina II de Rusia (1729-1796) se enteró del éxito de esta técnica y mandó inocular a toda su familia. En América del Norte, durante la gran epidemia de 1721, los bostonianos Cotton Mather y Zabdiel Boylston la dieron a conocer.

En Italia, en la ciudad de Pisa, el profesor Angelo Gati la practicaba con éxito, inoculaba solamente a personas sanas, tomando pus de pústulas incompletamente maduras e inoculándolo bajo la epidermis del brazo, en pequeñas cantidades, con un alfiler (Gati, 1767). Fue invitado a París en 1761, donde permaneció hasta 1770. A partir de 1750, la variolización constituía un procedimiento bien conocido aunque no aceptado universalmente. En 1775, Federico II de Prusia (1712-1786) introdujo la inoculación en sus ejércitos y en el reino. George Washington (1732-1799) impuso a todos los soldados bajo sus órdenes la variolización artificial. El médico francés Henri Etienne Morel la introdujo en Nueva España con motivo de la epidemia de 1779.

Este tipo de prácticas no llegó a arraigar ampliamente, ya que no estaban exentas de riesgos, entre los cuales figuraba la posibilidad de transmisión de otras enfermedades, al utilizar medios punzantes, que por desconocimiento de medidas de limpieza y asepsia, podían provocar la transmisión de otras enfermedades. Además, por otro lado, era común que los médicos antes de la variolización sometieran a sus pacientes a tratamientos inadecuados, como podían ser la utilización previa de sangrías, dietas bajas en calorías, purgantes etc.; con este tipo de medidas llegaban las personas a la variolización completamente debilitadas, aumentando las probabilidades de mayor número de complicaciones, infecciones y mortandad.

Esta técnica de inoculación o variolización fue el preludio de la era Jenneriana y el punto de partida de la erradicación mundial de la infección, que tuvo su preludio en la primera expedición de vacunación, iniciada en 1803 por el médico español Dr. Balmis, pionero en las campañas de vacunación. La expedición de Balmis-Salvany fue probablemente el primer programa oficial de vacunación masiva realizada en el mundo, al menos teniendo en cuenta su extensión. Programa organizado y sufragado por el Gobierno de España que se acompañaba de toda la cobertura legal necesaria para que fuera adecuadamente implementado.

España escribió una de las páginas más limpias, más humanas y de más auténtica civilización que se haya escrito jamás en la historia (J. L. Peset) (Fig. 3).

Algunos autores piensan que la razón principal de esta expedición no era salvar vidas de por sí, sino el proteger los intereses económicos del imperio español, pues la viruela podía aniquilar a poblaciones completas, lo cual afectaba la agricultura y al mercado y, por ende, los impuestos y el tesoro de los Reyes de España.

Dichos autores no deben conocer la historia de los Reyes Borbones españoles, personajes intrépidos, amantes de aventuras, amantes del pueblo, innovadores, apasionados, preocupados por la salud de sus súbditos, interesados en los nuevos inventos y las nuevas tecnologías. Se les debe olvidar que ellos financiaron numerosas expediciones, entre ellas, la geográ-

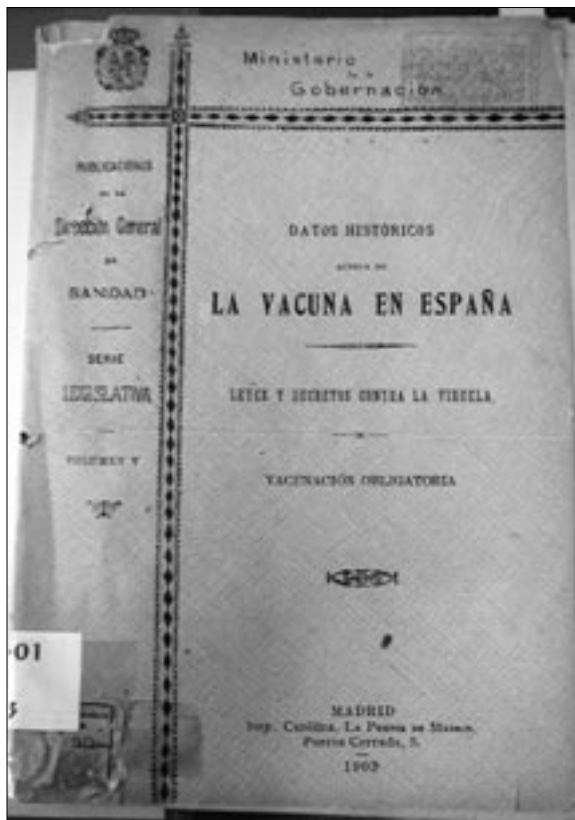


Figura 3. Datos históricos. La vacuna en España. Leyes y decretos contra la viruela 1903. Museo de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III (Madrid).

fica y naturalista de La Condamine realizada por Jorge Juan y Antonio de Ullon, o bien la botánica a Cumaná de Peter Loeffling y posteriormente por Hipólito Ruiz, la difusión de las matemáticas newtoniana en América del Sur por Celestino Mutis, o la cartográfica de Alejandro Malaspina.

Si a lo anteriormente comentado le añadimos que el Rey Carlos IV estaba muy impresionado por los devastadores efectos de la epidemia de 1802 que azotó a México, Lima y Santa Fe de Bogotá, el pánico que le asoló durante la enfermedad de su mujer María Luisa de Parma (1751-1819), que sobrevivió a la viruela en 1798, no tenemos que ser muy linceos en sospechar que los únicos objetivos de la expedición fueron puramente filantrópicos y médicos.

ERA JENNERIANA

La observación de la vacunación espontánea se había hecho ya en 1765 y 1774 en Inglaterra por Fewster, en Alemania en 1769 por Böse y en Fran-

cia en 1781 por Rabaut-Pommier. El Dr. Peter Plett en Holstein (Dinamarca) había presentado dos comunicaciones en los años 1790 y 1792, sobre sus observaciones de cinco años sobre la viruela en las vacas y en el hombre, así como su propia experiencia acerca de la aplicación de la semilla a un buen número de niños (Plett, 1792).

El francés Jacques-Antoine Rabaut-Pommier, originario de Nîmes, fue pastor de la Iglesia en Marsella y posteriormente en Montpellier en 1781. Observó las enfermedades propias de los animales de pastoreo principalmente la enfermedad conocida en Francia como «Picote» y, habiendo constatado que la de las vacas era la más benigna y que los pastores infectados por dicha enfermedad ordeñando a dichos animales eran resistentes a la viruela, pensó que ese procedimiento sería también seguro y menos peligroso que la inoculación clásica por aquella época de la viruela.

Presentó esta hipótesis a uno de sus amigos ingleses, el Dr. Pughopew y de éste a Jenner; H. Kuhnholz en 1837, lo consideró como precursor de Jenner (Kuhnholz, 1837).

En 1774, un granjero, Benjamín Jesty de Yetminster en Dorset (Dorchesterhire), inmune a la viruela por padecerla de niño, observó que dos lecheras, Ana Notley y Maria Reade que habían desarrollado el Cowpox, no fueron atacadas por la viruela, en un brote ocurrido por esas fechas y relacionó infección Cowpox con protección a la viruela. Se le ocurrió infectar a su familia con exudado de la ubre de una vaca infectada mediante un rasguño en la piel de su mujer embarazada y de sus dos hijos; en 1797 se trasladó a Purbeck y parece ser que allí inoculó a más personas.

A finales del XVIII aparece un gran nombre, el médico inglés Edward Jenner (1749-1823) quien aportaba un hecho nuevo que iba a poner término a las discusiones sobre la inoculación. Era natal de Berkeley, del condado de Gloucestershire en el oeste de Inglaterra. Hijo de un clérigo, a muy corta edad emprendió el aprendizaje de la cirugía; a los 18 años de edad se trasladó a Londres como adjunto del cirujano John Hunter (1728-1793), el cual hizo importantes aportaciones a la ciencia médica en materias de anatomía, fisiología, cirugía experimental. De su maestro recibió un gran consejo: no pensar más, probar, ser exacto y esperar.

A Jenner se le atribuye la relación de la angina de pecho y coronarias, ya que al realizar una autopsia a un paciente fallecido por dicha enfermedad observó que tenía las arterias coronarias calcificadas, y propone que la causa de esta enfermedad es la obstrucción de dichas arterias, lo que verifica más tarde en otras autopsias de individuos fallecidos en idénticas circunstancias; estas observaciones no trascienden debidamente.

Jenner abandona Londres y se vuelve a su pueblo natal a ejercer la medicina rural. Ayudado por su sobrino Henry Jenner, comprueba en 1788 que los animales de granja, vaca, equinos y cerdos sufrían una enfermedad pa-

recida a la viruela humana, que se conocía como Cowpox, Horsepox, Swinepox, y que dichas enfermedades podían transmitirse al hombre. Conocía también el hecho de que las ordeñadoras de vacas que sufrían Cowpox desarrollaban unas pocas pústulas en sus manos, y estaban protegidas contra la viruela, porque no enfermaban en un brote epidémico.

Jenner había sido inoculado de la viruela por el método Turco. En 1789 la niñera de uno de sus hijos contrae Swinepox; decide entonces recoger material de una pústula de la paciente y con el fluido inocula a otras dos mujeres que habían estado en contacto con ella y hace lo mismo con su propio hijo. Ninguno de los variolados desarrollaron más que unas pocas lesiones en el sitio de la inoculación, pero lo que resulta fundamental es que pasado un tiempo varioliza a los tres con líquido vesicular extraído de un enfermo de viruela y los tres quedaron protegidos; con su hijo repite la variolización dos veces más para asegurarse una protección duradera. Ante este éxito concibe el experimento de vacunar con Cowpox. Eligió como sujeto a un niño de 8 años de edad, James Phipps, cuyo padre trabajaba en su finca. El 14 de mayo de 1796, tres días antes de cumplir 47 años, Jenner realizó dos incisiones cutáneas superficiales en el brazo izquierdo de James; después sumergió su lanceta en el fluido vesicular de las pústulas de Sarah Nelmes que se había contagiado de Cowpox ordeñando a su vaca Blossom. Entre el séptimo y noveno días desarrolló una ligera fiebre, inflamación de la zona de inoculación, pequeñas pústulas, tanto en tamaño, como en cantidad. El 1 de julio varioliza al niño con fluido de viruela y al niño no le ocurre nada.

A raíz de estos resultados decide, después de repetir el experimento en más personas, dar a conocer sus experimentos mediante una publicación a la Royal Society en sus *Philosophical Transaction*, la cual fue rechazada al considerar dicha sociedad que la técnica fue realizada por un médico rural con falta de experiencia. En 1798 decide publicar de su bolsillo un libro de 75 páginas que obtuvo un gran éxito (Jenner, 1798).

Aunque la protección antivariolosa de la Cowpox era ampliamente conocida en el medio rural inglés, la clase médica la consideraba más bien de gente ignorante y rural. Dicho procedimiento hubiera pasado desapercibido si no llega a ser practicado por un cirujano conocido, el Dr. Henry Cline, tras la aprobación de los médicos Lister, Woodville y Pearson.

En todos sus escritos Jenner utilizó el término *Vaccine* para el virus y la enfermedad, sin emplear nunca la palabra *vacunación*, la cual se debe a Richard Dunning, cirujano de Plymouth, quien en 1800 con la aprobación de Jenner la utiliza.

Una breve y dura discusión siguió a la aparición de la obra de Jenner. Escépticos, defensores, detractores se enfrentaron en busca de la verdad acerca del nuevo y espectacular método. De todas formas Jenner fue muy

ridiculizado en su momento por el temor de que, al usar pústulas procedentes de ganado vacuno, los seres humanos nos podríamos convertir en animales. Al fin, tras corta espera fue universalmente admitido y muy pronto propagado. El primer gran defensor y divulgador fue el francés Jacques Louis Moreau de la Sarthe (1771-1826) con la publicación de un libro obligado en toda Europa (Moreau, 1801), y traducido al castellano por el Dr. Balmis (Moreau, 1803). En Italia lo defendió Luigi Sacco (1769-1836); su tratado sobre la vacunación publicado en 1809 en Milán fue traducido al alemán y al francés y realizó la primera vacunación en Lombardía. En Viena en 1799 por Juan Carro, en Alemania por Hucfeland y Heim.

En España la defendió Francisco Piguillem, primer introductor del método jennერიano que hizo la primera traducción al castellano de un folleto escrito por Francisco Colón (1764-1812) acerca de la vacunación (*Essai sur l'inoculation de la vaccine*) siendo el pionero en su administración en la localidad de Puigcerdá, en 1800; también la defendieron Francisco Salvá y Campillo y Antonio de Gimbernat. En Estados Unidos la vacunación fue defendida por Benjamín Waterhouse (1754-1846).

Jenner utilizó para vacunar una cepa de Cowpox, la cepa actual conocida como virus de vaccinia que se ha usado y se usa para vacunar. Es una especie de virus Pox cuyo origen se desconoce; el análisis de su ADN indica que no es una variante de la viruela, sino otra especie. ¿Cómo surgió? Es un misterio.

El gran mérito de Jenner consiste en haber demostrado científicamente que era posible la eliminación de una enfermedad contagiosa aún sin conocer el agente etiológico, por el uso de un procedimiento eficaz para reducir la frecuencia de la enfermedad. En los lugares donde se podía inocular directamente de la viruela de las vacas se acostumbraba vacunar a gran número de personas por el procedimiento de brazo a brazo. La forma de conservar la vacuna por pasaje de brazo a brazo era compleja y poco segura de controlar, además de los posibles inconvenientes que podía conllevar, principalmente la transmisión de otras enfermedades. No se tardó en perfeccionar nuevos métodos de conservación de la linfa, a lo que obligó el hecho de que no todos los países disponían de una reserva natural de linfa de viruela de la vaca.

En 1799 se hizo el experimento de enviar virus varioloso secado y adherido a hilos, o bien conservado en tubos de vidrio en cajitas de madera. Sirvió de ejemplo el famoso trozo de tela de camisa que el propio Jenner impregnó y remitió a América del Norte. Se desarrolló otra técnica consistente en el secado de la linfa en lancetas de vacunación. No se obtuvieron buenos resultados hasta que las lancetas de hierro, fácilmente oxidables, fueron sustituidas por otras de plata, marfil y hasta que las puntas fueron protegidas con papel de estaño, con cera, y los envíos se hicieron

en recipientes cerrados herméticamente a la luz. Otro procedimiento era la colocación de la linfa entre dos láminas de vidrio, que se cerraban con cera o con lacre, que serían los portaobjetos actuales. Este sistema, que es el que con más frecuencia se empleó más adelante, lo dieron a conocer por primera vez, en 1802, el médico ginebrino Alexandre Marcet (1770-1882) y Diego de Bances en su «Tratado de la vacuna»; Marcet envolvía los vidrios en papel negro para protegerlos contra la luz.

En 1851, William Husband colocaba la linfa en tubitos capilares. En 1866, Eduard Heinrich Müller (1809-1875) recomendó el suplemento de glicerina, que todavía es de uso común en la actualidad. Según consta en un folleto de 1837, escrito por Clot-Bey, Dibadgy y Destouches, el líquido se recogía entre el tercero y cuarto día de aparición de la vaccinia, bien entre dos láminas de vidrio, cuyos bordes eran luego sellados a cera, o en una pluma de ganso colocada luego dentro de otra pluma, o en tubos capilares sellados con cera o a la llama. Después se guardaba en un sobre, envuelto en una lámina de plomo o en papel oscuro; antes de usarse se diluía en un poco de agua o saliva. Por lo tanto, en dicho folleto se hacía la descripción de la vaccinia en las vacas, la inoculada al hombre, la práctica de la vacunación, medios de colectar y conservar la linfa, y procedimientos de la propagación de la técnica de vacunación.

Albert Calmette en 1891 crea el Instituto Pasteur de Saigón e introduce una innovación: en ausencia de vacas pone a punto una pulpa de vaccinia glicerizada a partir del Búfalo de agua, ya que la vacuna preparada en Francia no toleraba el transporte ni el calor tropical. Robert Frassquell, Instituto de la vacuna de París, en 1917, consiguió obtener la desecación de la linfa de la vacuna por congelación, que se podía transportar con mucha más facilidad al ser termoestable.

Algunos sucesos concomitantes y contingencias en la vacunación anti-variólica, como la cicatriz en las mujeres; las complicaciones por infecciones adicionales; la transmisión de infecciones en la técnica brazo a brazo; las vacunas generalizadas y gangrenosas; las encefalitis posvacunales o el eczema vacunal, dieron motivo para rechazos en las fases finales de la erradicación.

VACUNAS

En la época de Jenner, la vacunación se practicaba en Gran Bretaña por transferencia de brazo en brazo, a diferencia de lo que se hacía en el resto de Europa. Se descubrió que la vacuna se podía transferir sucesivamente de un individuo a otro sin perder sus propiedades. La conferencia de Lyon de 1864 marcó el comienzo de la producción masiva de la vacuna

contra la viruela cultivada en la piel de la ternera, método iniciado a principio del siglo XIX por investigadores italianos. La vacuna se formulaba sobre la base de pústulas que se formaban después de inocular a la ternera en varias partes. El extracto posteriormente se molía en un mortero y se suspendía en glicerina.

A principios de la década de 1950, Collier finalmente desarrolló un método para producir una vacuna liofilizada activa a escala comercial. Este desarrollo persuadió al Director General de la OMS a que propusiera un programa de erradicación global de la viruela en 1953. Su decisión se vio motivada por el hecho de que la URSS había eliminado con éxito la viruela en los 50 mediante una campaña de vacunación y revacunación masiva obligatoria que logró una tasa de cobertura por vacuna superior al 80%. Un factor decisivo en el éxito de la erradicación fue la disponibilidad de vacuna antivariolosa con calidad controlada, en todos los países y en todos los centros de salud, unidades móviles, brigadas de vacunación, hospitales y puertos de entrada internacionales. Fue menester garantizar la calidad de un mínimo de requerimientos:

Inocuidad microbiológica: a) La glicerina por su acción bactericida permitió el uso de linfa vacunal bovina amén de estabilizar la vacuna a 10 °C; b) puesto que no es viricida se cambió por fenol 0,4%; c) no más de 500 bacterias no patógenas por ml.

Estabilidad a temperaturas de 37 °C durante treinta días: L.H. Collier 1951, desarrolló un método de liofilización que permitió estabilidad de la potencia viral durante 5 años y 4 meses, entre 37 a 45 °C (Collier, 1954).

Potencia: Que asegure el 100% de prendimiento en 100 primovacunas: 1×10^8 unidades formadoras de pústulas, para asegurar prendimientos en revacunaciones.

Aplicación de la vacuna: La aplicación de la linfa vacunal se hizo con instrumentos punzantes tan variados como agujas, puntas de marfil, lancetas rotatorias, el vaccinoestilo, inyectores a chorro, o bien por multipresión de una pequeña gota de linfa vacunal mediante una aguja.

La multiplicidad, indicio claro de insatisfacción, fue resuelta por B. A. Rubin en 1961 mediante una aguja bifurcada con capacidad de cargar 0,0025 ml de vacuna reconstituida (una cuarta parte de lo usado por otros métodos) (Rubin, 1980). El prendimiento en primovacunados fue del 98-100% frente al 97-100% por el método de escarificación; en revacunados los procedimientos fueron del 56-82% con la bifurcada frente al 66-77% en los métodos tradicionales.

La decisión de organizar campañas de vacunación masivas contra la viruela fue tomada por la Asamblea Mundial de la Salud en 1959. Antes de 1967, la vacuna se realizaba mediante un método de escarificación o una

técnica de multipresión. El programa intensificado brindó la oportunidad de desarrollar nuevos métodos. Primero llegó la pistola de inyección, y después la aguja bifurcada, mucho más efectiva, que aplicaba una única dosis de vacuna. Posteriormente se sumergían las agujas en un vial de vacuna reconstituida, la dosis se depositaba sobre la piel y se realizaban 15 pinchazos verticales a través de la gota.

La vacuna contra la viruela se elabora a partir de un virus vivo relacionado con la viruela llamado *vaccinia*. Esta vacuna estimula el sistema inmunológico para que reaccione contra el virus *vaccinia* y se haga inmune a él. La inmunidad a este virus también crea inmunidad a la viruela.

Desde el siglo noveno hay evidencias históricas de diferentes intentos de conseguir una vacuna que combatiera efectivamente la viruela. Pero todos los intentos en los que utilizaba el virus, conllevaban unas tasas de morbilidad y mortalidad inaceptables. Hasta finales del siglo XVIII, no se consiguió la primera vacunación exitosa contra la viruela usando el virus Cowpox. No hay evidencia histórica de cómo cambió el virus de Cowpox a virus *vaccinia*, pero la inmunización actual utiliza el virus *vaccinia*. Hay dos tipos de vacunas: una que emplea la cepa NYCBH (New York City Board of Health), utilizada preponderantemente en Estados Unidos y Canadá. La otra vacuna utiliza la cepa Lister Elstree, utilizada sobre todo en Europa.

Cuando la vacunación se efectuaba todavía a gran escala, la producción se basaba principalmente en el cauce de la infección voluntaria de animales, procedimiento que no responde a las exigencias actuales en materia de producción vacunal. Hoy día, las vacunas se producen en cultivos tisulares, si bien este método no está todavía autorizado.

Nuestra experiencia en la vacunación-producción

Cuando en 1967 la OMS decidió llevar a cabo su programa de erradicación de la viruela en un periodo de 10 años, se estaba lejos de disponer de los medios de trabajo de los que hoy en día se dispone en virología, por lo que las vacunas empleadas tenían unas condiciones de potencia, esterilidad y estabilidad que no siempre estaban de acuerdo con los requisitos deseados.

En primer lugar, al carecer de los cultivos celulares necesarios para producir la vacuna en gran escala, las que se emplearon se produjeron sobre piel de animales. En nuestro centro, entonces denominado Centro Nacional de Virología y Ecología Sanitaria, actual Centro Nacional de Microbiología, del Instituto de Salud Carlos III, como en casi todos los laboratorios, la hacíamos sobre piel de ternera. Nosotros preferíamos las terneras que nos traían de Galicia porque eran más mansas y manejables. Las que

nos llegaban de otras partes de España con frecuencia requerían en nosotros alguna de las cualidades exigidas en una plaza de toros y de las que, indudablemente, la Naturaleza no nos había dotado. Se tumbaba a la vaca en una mesa abatible de tal manera que, una vez puesta en posición horizontal, se pudiera trabajar sobre todo el costillar y parte del abdomen de un lado. Se lavaba y se afeitaba cuidadosamente y se escarificaba con trazos verticales, horizontales y oblicuos sobre los que se ponía la semilla y antibióticos en polvo para su cultivo, bien cubierta con apósitos estériles. Al cabo de cuatro días, tras una cuidadosa limpieza de la zona con agua jabonosa, se retiraba toda la costra que se había formado, lo que llamábamos «pulpa», para con ella hacer la vacuna definitiva, que simplemente consistía en esa pulpa homogeneizada en una solución tampón de MaciL-vaine y desinfectada con ácido fénico. Se conseguían aproximadamente 100.000 dosis por ternera. Como, durante el cultivo, era prácticamente inevitable la contaminación bacteriana, los controles bacteriológicos tenían que ser rigurosos. Las normas de la OMS permitían hasta 500 microorganismos no patógenos por ml aunque, con los cuidados indicados, en raras ocasiones sobrepasábamos los 100.

Muchas de las cepas de las utilizadas al principio tenían propiedades que daban lugar a efectos secundarios produciendo reacciones adversas al ser administradas. La más temida de ellas era su neurovirulencia, que daba lugar a encefalitis postvacunales y otros desórdenes del sistema nervioso sin olvidar los trastornos en el sistema inmunológico que hoy, con el consumo de inmunosupresores, serían más de temer. Poco a poco se fueron introduciendo nuevas cepas menos reactogénicas. Nosotros suplimos la cepa 1492 por una cepa Elstree del Instituto Lister, proporcionada por la OMS, que había perdido su neurovirulencia tras varios pases en cultivo primario de riñón de conejo. Con la cepa que nos había sido enviada procedíamos de la misma manera que para producir una vacuna pero sobre ovejas. Estaba permitido hacer tres pases para conseguir suficiente semilla. Con otras cepas se podía hacer sobre conejos, lo que tenía la ventaja de elevar el título, pero con la cepa Elstree se corría el riesgo de que en la piel de este animal recobrara su neurovirulencia. Estas cepas tenían el inconveniente, especialmente en nuestro país, de ser menos estables a altas temperaturas. Era necesario que mantuvieran su potencia permaneciendo un mes a 37 °C.

Para determinar la potencia de la vacuna teníamos que titularlas en la membrana corioalantoidea del embrión de pollo de doce días de incubación. Para ello hay que cambiar de lugar la bolsa de aire colocándola en un lateral. Tras hacer un orificio en la cáscara y retirar la fáfara, se inoculaban diluciones de la vacuna leyendo el número de pústulas que se formaban a los tres días, con un microscopio invertido sobre fondo negro. Se exigía que la vacuna tuviera 10⁸ unidades formadoras de pústulas por ml

para la vacunación en adultos. En primovacunas en niños el título podía ser menor.

Para terminar el proceso de fabricación había que elegir el proceso de conservación. En los primeros tiempos la vacuna se conservaba con glicerina pero pronto se liofilizó con sacarosa para darle estructura, que tenía un punto eutéctico no demasiado bajo. La estabilidad era mucho mayor y soportaba el transporte, muchas veces en malas condiciones, que entonces se podía hacer. Por otra parte permitía el uso de envases de poco volumen por lo que, al ser reconstituida la vacuna, si no se usaba completamente era poco lo que se desechaba. La otra mejora que se introdujo fue el uso de la lanceta bifurcada. Con ella la dosis era cuatro veces menor, por lo que con vacunas envasadas con un reducido número de dosis se podía vacunar mayor cantidad de gente con el consiguiente ahorro.

Una vez producida y envasada la vacuna, la distribuíamos por todo el territorio español, a través de las antiguas Direcciones Provinciales de Sanidad que eran las que nos la solicitaban; a su vez, se producían y se conservaban un millón de dosis liofilizadas de reserva mediante un convenio con la OMS por si fuera necesaria su utilización.

Recordando esos tiempos siempre nostálgicos, nos vienen imágenes a nuestras pantallas digitales neuronales, de diferentes tipos de anécdotas. Entre ellas, recordamos cuando fuimos visitados en pleno paseíllo, por altos cargos directivos de la antigua Dirección General de Sanidad que, en lugar de ver la faena desde la barrera, decidieron verla directamente desde el ruedo, y antes de sonar el clarín de las banderillas, es decir, la escarificación, pobrecitos, cómo les puso la vaca de excrementos; otra vez, una de las vacas nos miró y pensaría que estos señores no me ponen a mí de lomo y salió disparada por las diferentes habitaciones y necesitamos de un trapo rojo simulando un capote para poder dirigirla entre pase y pase a la sala de escarificación y de esa forma poder terminar nuestra faena.

Por último, quiero recordar que de momento la única forma de combatir las enfermedades infecciosas producidas por virus, es la vacunación, y que gracias a la actuación conjunta de las nuevas tecnologías, asociadas a campañas masivas de inmunización promovidas por las Autoridades Sanitarias de cada uno de los diferentes países, serían capaces de conseguir la erradicación de las enfermedades producidas por agentes infecciosos víricos, uno de los grandes azotes de nuestra humanidad.

REFERENCIAS

BOYER DE PARADIS J.B. (1717): *An variole sint morbus affinis febribus acutis, aut malignis phlegmonodeis, et an eadem método curari posint.*

- COLLIER, L.H. (1954): «The preservation of vaccina virus». *Bacteriol. Rev.* 18, 74-86.
- DELACOSTE, J. (1723): Letre sur l'inoculation de la petit verole, comme elle se pratique en Turquie et en Angleterre.
- GATI, A. (1767): *Nouveles reflexions sur la pratique de l'inoculation*. Bruseles.
- JENNER, E. (1798): *An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae, a disease discovered in some of the Western Counties of England, particulary Gloucestershire, and Known by the name of the cox-pox*. Printed for the author by Sampson Low, London.
- KUHNHOLTZ, H. (1837): *Discours sur les avantages de l'histoire de la médecine*.
- MOREAU DE LA SARTHE, J.L. (1801): *Traité historique et pratique de la vaccine*. Paris.
- MOREAU DE LA SARTHE, J.L. (1803): *Tratado histórico y práctico de la vacuna*. Tradución F.X. Balmis. Madrid, Imprenta Real.
- NAVARRO DE CHARLEVOIX (1730): *Histoire de l'isle espagnole ou de St. Domingue*.
- PLETT, P. (1792): *Five years obsevation on coxpox and smallpox*. Communication to medical faculty of Kiel.
- RUBIN, B.A. (1980): «A note on the development of the bifurcated needle for vaccination». *WHO Chronicle*, 34: 180-181.
- TIMONI, E. (1714): *Ann account or history of the Procuring the Smallpox by incision or inoculation, as it has for some Philos.*

SECCIÓN III

Actualidad del virus de la viruela

EL ORIGEN DE LA VACUNA DE LA VIRUELA

EDUARDO PÁEZ

Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC. Madrid

INTRODUCCIÓN

Según cuenta la mitología griega, Pandora vivía con su marido Epimeteo en un tiempo en el que el mundo estaba libre de enfermedades y plagas. Pandora tenía una caja muy bonita en la que estaba escrito «No abrir», pero su curiosidad le hizo abrirla y entonces escaparon todos los males y plagas del mundo que contenía. De entre todos estos males imaginarios que salieron de la caja de Pandora, es difícil imaginar uno que fuese más terrible que la viruela. En los «Doscientos años de lucha contra la viruela» desde que se descubrió la vacuna hasta que finalmente se erradicó la enfermedad, mil millones de personas sucumbieron a causa de este terrible azote para la humanidad. A finales de 2004 se cumplirán veinticinco años desde la declaración oficial de su erradicación a nivel mundial. Cualquier nuevo caso de viruela sería como consecuencia de mal uso humano, planeado o no planeado, de los lotes de virus conservados en los Estados Unidos y en Rusia después de la eliminación de la enfermedad. «¿Es la viruela un peligro para nuestra salud? Actualmente, no existe forma de saberlo», dice J. M. Drazen *en Perspective: Smallpox and Bioterrorism* (Drazen, 2002).

EL LEGADO DE EDWARD JENNER

Desde la antigüedad se han venido utilizando medidas preventivas para controlar la diseminación de enfermedades contagiosas. Un método simple, pero a menudo cruel, fue aislar a los individuos enfermos de los sanos estableciendo medidas de cuarentena. En países desarrollados se logró

reducir la incidencia de ciertas enfermedades como el cólera o la tuberculosis gracias a un mejor control de las condiciones higiénicas de almacenamiento del agua. Las enfermedades contagiosas producidas por patógenos capaces de infectar a humanos y animales son más difícil de controlar, ya que la enfermedad pasa a humanos desde reservorios animales. En el caso de existir un vector entre el animal y el ser humano, el ciclo se complica aún más. Los intentos de controlar la malaria en los años 70 utilizando el insecticida DDT para eliminar el mosquito vector, tuvieron que abandonarse por la aparición de mosquitos resistentes al DDT y por el efecto tóxico de este producto en otros animales.

Si no se puede evitar la exposición a un agente infeccioso o parásito, las medidas preventivas deberían actuar después de que la infección haya ocurrido pero antes de que la enfermedad se desarrolle. Edward Jenner fue el primero en reconocer cómo se podría conseguir esto, cuando en 1796 demostró que la inoculación de la viruela de la vaca protegía contra la viruela humana (Fig. 1). La palabra vacuna deriva del latín *vacca*, que significa vaca, y el término vacunación se utiliza ahora para describir, en términos generales, el proceso de inmunización contra la enfermedad.



Figura 1. Edward Jenner (1749-1823). En reconocimiento a su trabajo se han acuñado los términos vacunación y vacunas.

La viruela fue una enfermedad exclusivamente de humanos que en el siglo XVIII era prácticamente pandémica (Fenner y cols., 1988). Entre 1780 y 1800 la viruela mató a más de 36.000 personas en Londres; la enfermedad fue responsable en total de una de cada diez muertes y de nueve de cada diez muertes de niños menores de 5 años. Sin embargo, durante este siglo se conocía en varias partes de Europa que la infección accidental por el virus de la viruela de las vacas podía proteger contra la viruela. Esta asociación era más patente en zonas rurales donde los ordeñadores que habían sufrido una leve infección por el virus vacuno (normalmente una lesión en sus manos) no contraían la viruela humana. Esto les permitía tener un aspecto normal sin marcas, al contrario que las víctimas no protegidas que sobrevivían y quedaban con marcas o desfiguradas. Jenner realizó el primer estudio científico de vacunación al inocular varios individuos con el virus de la viruela de la vaca y demostrar que posteriormente eran resistentes a la viruela humana (Baxby, 2002).

En 1801, Jenner publicó un tratado sobre «El origen de la inoculación de la vacuna», en el que expresaba su esperanza de «que la erradicación de la viruela, el más terrible azote de la especie humana, sería el resultado final de esta práctica». Desde el comienzo del siglo XIX, la vacunación contra la viruela fue rápidamente adoptada en Europa y Norteamérica. La expedición de Balmis a principios de este siglo fue el proyecto más ambicioso y filantrópico, como reconoció el propio Jenner, de extender la práctica de la vacunación al resto del mundo. Sin embargo, la viruela continuó siendo un azote para la humanidad durante cerca de dos siglos, antes de ser erradicada a nivel mundial a finales del siglo XX. Si la viruela no hubiese sido erradicada, la enfermedad habría afectado en los últimos años del siglo XX a más de 350 millones de personas –la población de Estados Unidos y México unidas– y habría producido unos 40 millones de muertes –la población de España o Sudáfrica.

Que Edward Jenner fue un adelantado lo demuestra el hecho de que tuvieron que pasar 80 años hasta que se desarrollasen otras vacunas (Mackett y Williamson, 1995). Estas aparecieron como resultado de la teoría de que las enfermedades humanas eran producidas por gérmenes. Esta teoría fue demostrada como cierta por Robert Koch, que en 1876 aisló el bacilo del carbunco (ántrax) en cultivo puro en el laboratorio y demostró que su inoculación en ratones transmitía la enfermedad. A finales de la siguiente década se habían identificado una numerosa lista de patógenos que producían enfermedades infecciosas: tuberculosis, cólera, tifus, difteria y tétanos. El desarrollo de la técnica de crecimiento *in vitro* de los agentes causales de enfermedades infecciosas también permitió que en 1888 Roux y Yersin demostraran que filtrados libres de bacterias de cultivos del bacilo de la difteria eran capaces de producir la enfermedad en animales de laborato-

rio. En poco tiempo se descubrieron otras exotoxinas bacterianas solubles, como las responsables de la gangrena gaseosa, botulismo y tétanos. Posteriormente se demostró que otras bacterias poseían endotoxinas (lipopolisacáridos asociados a su membrana externa).

Contemporáneos de los pioneros en bacteriología identificaron los patógenos de enfermedades parasitarias. En 1878 Patrick Manson demostró por primera vez que los mosquitos eran los vectores del gusano parásito causante de la elefantiasis. También demostró que era necesario un periodo de desarrollo del parásito en el insecto antes de poder transmitir la infección. Una década más tarde, Ronald Ross demostró la transmisión por mosquitos del parásito de la malaria.

A finales del siglo XIX se comenzaron a aplicar los nuevos conocimientos en la prevención de enfermedades infecciosas. La frase de Louis Pasteur «la suerte favorece sólo a las mentes preparadas» se aplica perfectamente a su capacidad de desarrollar vacunas. Él demostró accidentalmente que los pollos inoculados con un cultivo envejecido de gérmenes del cólera aviar era resistentes a una posterior inoculación con un cultivo fresco virulento. Posteriormente, Pasteur produjo otras vacunas en un periodo de 4 años. Así, produjo virus de la rabia modificado por pases en cerebro de conejo, a partir del cual se producía vacuna de la rabia por inoculación en conejos y desecación de la médula espinal infectada. Se obtuvo una vacuna del carbunco con la bacteria crecida a alta temperatura (42-43 °C). En 1881, Pasteur realizó un experimento de campo de amplio eco en la sociedad, en el que se inocularon dos veces con esta vacuna ovejas, cabras y vacas y dos semanas más tarde se les inyectó bacilo del carbunco virulento tanto a los animales vacunados como a los no vacunados. Los animales no vacunados murieron a los dos días mientras que los vacunados sobrevivieron.

En 1890, von Behring y Kitasato inmunizaron animales con la toxina de difteria modificada por tratamiento químico con tricloruro de yodo para inactivar su toxicidad. Un año más tarde el antisuero obtenido de estos animales fue utilizado para tratar a un niño con difteria. Sin embargo, no fue hasta 1923 en que Ramon introdujo la vacuna humana utilizada actualmente (toxoides) a partir de toxina inactivada con formaldehído. Paralelamente, von Behring y Kitasato desarrollaron la vacuna toxoides de tétanos.

En 1923, se introdujo en Francia otra importante vacuna, el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) como vacuna de la tuberculosis. Esta vacuna se produjo a partir de la cepa bovina atenuada por pases sucesivos en cultivos de laboratorio. A pesar de la controversia inicial por su posible reversión a virulencia, la vacuna BCG se sigue utilizando en la actualidad, aunque no de forma generalizada, en varios países.

El agente causal de la tos ferina, *Bordetella pertussis*, fue aislado por Bordet y Gengou en 1906; pero las vacunas de tos ferina obtenidas a par-

tir de microbios inactivados o extractos crudos no se utilizaron de forma generalizada hasta finales de los años 40. También en este caso ha habido controversia acerca de su seguridad. Actualmente se administra conjuntamente con las vacunas de difteria y tétanos (DTT) por su capacidad de actuar como adjuvante (aumentando la inmunogenicidad) de otras proteínas solubles.

A finales del siglo XIX, la fiebre amarilla fue un azote para los soldados que lucharon en la guerra de Cuba entre españoles y americanos. Walter Reed demostró la naturaleza infecciosa de la enfermedad junto con la implicación del mosquito *Aedes aegypti* como insecto vector. En 1927, Stokes, Bauer y Hudson demostraron que la fiebre amarilla era una enfermedad viral. Intentos de controlar la enfermedad mediante el control del insecto vector en zonas urbanas no tuvieron éxito. Gracias al desarrollo de la técnica de cultivo de ciertos virus en huevos de pollo embrionados, Max Thieler desarrolló en 1937 una vacuna a partir de la cepa 17D del virus.

Otras vacunas virales no aparecieron hasta finales de los años 40 con el desarrollo de las técnicas de cultivo celular por Enders y otros. Jonas Salk produjo la vacuna de poliovirus inactivado en 1955. Esta vacuna se produjo a partir de virus de la polio crecido en células de riñón de mono e inactivado con formaldehído y se administraba por vía intramuscular. En 1957, Albert Sabin desarrolló una vacuna de la polio alternativa a partir de virus atenuado por pases repetidos en cultivos celulares y que se administraba por vía oral. En 1962 se desarrollaron las vacunas virales para las paperas y el sarampión. En 1964 ocurrió una epidemia de rubeola en los Estados Unidos, que produjo el nacimiento de 20.000 niños con alteraciones congénitas y como consecuencia se desarrolló una vacuna atenuada de la rubeola.

En 1968 ocurrió un trágico suceso que es importante tener en cuenta para el desarrollo de vacunas. El virus respiratorio sincitial es un importante agente infeccioso en niños, causando bronquiolitis sólo durante el primer año de vida. El virus se consiguió crecer en cultivos celulares en 1962 y a continuación se produjo una vacuna inactivada con formaldehído. Se realizaron ensayos clínicos con niños de entre 2 meses y 7 años. A pesar de inducir anticuerpos específicos, estos niños no estaban protegidos contra la enfermedad y, lo que es peor, los niños de menor edad vacunados desarrollaban una enfermedad respiratoria grave cuando eran posteriormente infectados de forma natural por el virus y dos de ellos murieron. Un caso parecido ocurrió en niños vacunados con una vacuna inactivada de sarampión.

En 1983 aparece un nuevo tipo de vacuna denominada vacuna subunidad. En este caso consiste en el polisacárido de la cápsula de la bacteria *Hemophilus influenzae*, una bacteria que produce meningitis en niños pequeños. Como quiera que un ensayo clínico en Finlandia demostró que era poco inmunogénica, se desarrolló una nueva vacuna en la que el polisacá-

ruido capsular se unía covalentemente al toxoide de difteria o tétanos para aumentar su inmunogenicidad.

En 1985 se introdujo la vacuna de hepatitis B que es la primera vacuna obtenida por tecnología de ADN recombinante que ha sido autorizada en humanos. Esta vacuna se basa en el conocimiento de que la inmunidad protectora contra este virus es inducida por una glicoproteína del virión, el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. El gen que codifica esta proteína fue clonado y expresado mediante un vector en levaduras.

El final del siglo XX y el comienzo del XXI nos han traído otras nuevas vacunas, como la de la gripe, una vacuna inactivada que contiene las cepas de virus gripal que circulan cada año y que debe ser inyectada a personas de riesgo todos los años; la de la meningitis A/C producida por el meningococo; la de la neumonía producida por el neumococo y recomendada sólo en personas mayores. Paradójicamente, este año ha aparecido publicada la obtención de una nueva vacuna clonada de viruela, unos 25 años después de ser erradicada la enfermedad del mundo. La razón está en el hecho de disponer de una vacuna más segura y con menos efectos secundarios que la tradicional para ser utilizada ante el eventual uso del virus de la viruela como arma biológica de guerra o terrorismo.

EL VIRUS DE LA VACUNA DE LA VIRUELA

El virus vaccinia es el virus principalmente utilizado desde el siglo XIX como vacuna contra la viruela humana. Está incluido junto con los virus de la viruela humana y de la vaca en el grupo de los Orthopoxvirus, si bien son especies diferentes. Aunque se han aislado en muchas ocasiones varias cepas de virus vaccinia de lesiones de piel de animales domésticos, normalmente estaban asociadas a contactos con personas vacunadas. Sólo en el caso de los aislados de conejo «rabbitpox» y de búfalo «buffalopox» existió durante cierto tiempo controversia, que fue superada una vez que se realizaron los análisis de ADN demostrándose que eran cepas o en todo caso subespecies del virus vaccinia procedentes de la vacuna de la viruela (Fenner y cols., 1989). Al contrario del virus de la viruela que tan solo posee como huésped al ser humano, el virus vaccinia es capaz de infectar de forma natural varios huéspedes, entre los que se encuentran el hombre, el mono, la vaca, el caballo, el búfalo, el cerdo o el conejo. En este sentido, su amplio rango de huésped es similar al caso de los virus de la viruela de la vaca «cowpox» y del mono «monkeypox». En el caso del virus de la viruela de la vaca se realizó un estudio para demostrar si este virus era enzootico en las vacas, comprobándose que su frecuencia de aparición es muy escasa en Europa Occidental, lo que llevó a pensar que la vaca era solo un

huésped accidental para este virus, e incluso se sugirió que el huésped natural fuesen roedores de campo. Una situación similar podría ocurrir en el caso del virus vaccinia. El hecho de que siguiesen ocurriendo brotes en búfalos de la India en 1985-87 y 1992-96 o un brote en vacas ocurrido en 1999 en Brasil después de interrumpida la vacunación contra viruela, indica la capacidad de este virus de mantenerse de forma natural. Ya que los poxvirus se caracterizan por producir infecciones agudas en el huésped y no se conocen casos de persistencia viral o latencia, el tener un rango de huéspedes amplio podría ser una ventaja selectiva para su mantenimiento en la naturaleza.

Cuando se revisa la literatura científica, los datos sobre los virus vaccinia, cowpox y pseudocowpox no son correctamente diferenciados. La confusión era debida principalmente a la similitud de la sintomatología de la infección producida por estos virus en hombres y vacas. Mientras los virus vaccinia y cowpox son, como hemos dicho anteriormente, ortopoxvirus, y su utilización como vacuna es capaz de inmunizar contra el virus de la viruela, que también es un ortopoxvirus, el virus pseudocowpox es un parapoxvirus y ya Jenner lo reconoció como la causa de fallos en las vacunaciones y lo denominó «cowpox espurio» (falso cowpox).

La infección por el virus vaccinia en humanos es contraída de las vacas siendo una enfermedad casi exclusiva de los ordeñadores. Se han descrito brotes de esta enfermedad en varios países sudamericanos en los que la fuente de infección de las vacas fueron personas que habían sido vacunadas recientemente contra la viruela, durante el proceso de ordeñado. Además de las vacas, los hamsters y los conejillos de Indias son bastante susceptibles al virus vaccinia. Por el contrario, el virus cowpox es a veces aislado de lesiones en la piel en humanos y animales carnívoros, incluyendo al gato doméstico, que no han tenido contacto con vacas infectadas. Se ha sugerido, por tanto, que existe un reservorio natural en roedores en los que el virus cowpox produce una infección subclínica. Brotes de mastitis bovina producida por el virus vaccinia han sido observados por todo el mundo, pero la fuente de la infección en estos brotes fue casi siempre la vacunación del ganadero o un miembro de su familia.

¿Pero, cuál es el origen del virus vaccinia? Muchas cepas del virus vaccinia, conocidas por diferentes nombres, han sido utilizadas por varios productores durante los dos siglos de vacunación, pero poco se conoce sobre sus orígenes o sus historiales de pases (Fenner y cols., 1988; Fenner y cols., 1989). Se cree que Jenner utilizó cowpox en sus vacunaciones, pero las cepas del virus vaccinia utilizadas más recientemente son una especie diferente de ortopoxvirus con un ADN específico y similar entre ellos, pero diferente del de cowpox y viruela. Diferentes estudios e informes permiten definir el año 1856 como la fecha más antigua de utilización del virus vac-

cinia como vacuna, ya que fue entonces importada a Norteamérica desde Inglaterra, debido a que la viruela de la vaca no ocurría allí y de ella derivaría la cepa del virus vaccinia «New York City Board of Health» utilizada posteriormente en vacunaciones en aquel país. Parece ser cierto que las diferentes cepas de virus vaccinia no son mutantes del virus de la viruela humana, pero no se sabe de dónde han aparecido (Fenner y cols., 1989). Podrían haber aparecido de un proceso de recombinación de un cowpox con otro ortopoxvirus o después de multitud de pases seriados en condiciones artificiales de cultivo, si bien cuando se ha intentado producir virus vaccinia de forma controlada en el laboratorio no se ha conseguido. También es posible que el virus vaccinia sea un superviviente de laboratorio de una especie de ortopoxvirus que ocurría en la naturaleza y en la actualidad se ha extinguido. Así, Baxby (1977) propuso el virus de la viruela del caballo «horsepox», que posiblemente existía en tiempos de Jenner, pero no ocurre en la actualidad. En el último Congreso de poxvirus, el grupo de D. L. Rock presentó datos del genoma del virus horsepox aislado de un caballo enfermo en Mongolia. El análisis filogenético de secuencias conservadas de ortopoxvirus sugería una estrecha relación con varias cepas del virus vaccinia, si bien el extremo izquierdo del genoma es más parecido a cowpox. Sin embargo, es difícil comprender por qué no ocurren casos esporádicos en la actualidad, ya que aún existen muchos caballos en zonas rurales de Europa. Además, parece probable que tanto la viruela del caballo como la de la vaca eran debidas a infecciones esporádicas de estos animales por virus cowpox o incluso virus vaccinia. En el caso del virus cowpox, el reservorio natural parecen ser los roedores salvajes, pero en el caso del virus vaccinia no se sabe. Es más, el hecho demostrado de que los genes homólogos de los receptores de interferón codificados por el virus vaccinia posean afinidad por un amplio rango de interferones de varios huéspedes (rata, conejo, vaca, hombre y pollo, pero no ratón) sugiere que este virus podrían haber evolucionado en varias especies, pero que entre los posibles reservorios naturales no estaría el ratón de campo (Alcamí y Smith, 1996).

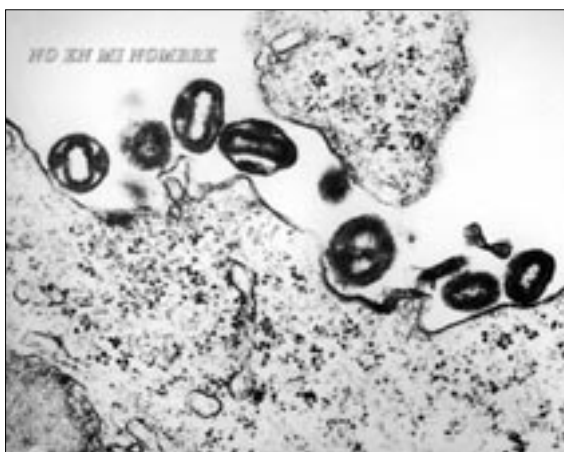
¿POR QUÉ VACUNAR? PREVENIR ES MEJOR QUE CURAR

El control de las enfermedades infecciosas es uno de los mayores logros de la medicina en el siglo XX. Esto ha sido conseguido en gran parte gracias a las vacunas. Otros métodos alternativos han intentado curar en lugar de prevenir la enfermedad. Los antibióticos y la quimioterapia claramente han tenido y tienen un papel importante en el control de enfermedades infecciosas y parasitarias, sin embargo tienen un valor limitado de-

bido a su toxicidad y la aparición de gérmenes resistentes. Además, el coste elevado en algunos casos dificulta su utilización en países en vías de desarrollo. Así, la inmunización con vacunas específicas y eficaces es el método ideal en muchos casos. Por otro lado, las vacunas son el método más eficaz cuando se pretende la protección de la comunidad, ya que la inmunidad inducida es a veces duradera y no es necesario vacunar a toda la población. El éxito en la campaña de erradicación de la viruela organizado por la OMS es el ejemplo más evidente del potencial de la vacunación. Pero, como decíamos al principio, ¿es la viruela un peligro para nuestra salud en la actualidad?

Los casos recientes de bioterrorismo con la bacteria del carbunco y los ataques terroristas del 11 de septiembre del 2001, han producido una enorme preocupación en nuestra sociedad porque pudiesen repetirse más ataques. Esto ha provocado que gran cantidad de noticias y comentarios hayan sido publicados últimamente en importantes revistas científicas. El que *The New England Journal of Medicine* (vol. 346, n.º 17, 2002) decidiera dedicar este número de la revista casi monográficamente a la viruela pone de relieve el interés por la amenaza que supondría el uso del virus de la viruela con fines terroristas. El Departamento de Salud y Servicios Humanos estadounidense ha centrado sus esfuerzos contra el bioterrorismo en un grupo de microbios patógenos que incluyen *Bacillus anthracis* (produce el carbunco), virus de la viruela, *Yersinia pestis* (produce la peste), *Francisella tularensis* (produce la tularemia), *Clostridium botulinum* (produce el botulismo) y virus de fiebres hemorrágicas tales como el virus Ébola. Entre estos patógenos, el virus de la viruela es el peor debido a su fácil trasmisibilidad, su alta tasa de mortalidad y su capacidad demostrada de diezmar poblaciones enteras (Fig. 2). La relativa falta de inmunidad contra la viruela de la po-

Figura 2. Virus de la vacuna de la viruela en los momentos previos a la entrada en la célula vistos al microscopio electrónico. El virus de la viruela de morfología similar podría ser utilizado como arma de destrucción masiva. La primera y única vez que se ha utilizado como arma biológica fue en el siglo XVIII cuando los colonos de Norteamérica lo utilizaron deliberadamente para derrotar a los indios indígenas.



blación actual hace que una posible epidemia de viruela produzca terror a cualquier ciudadano amenazado.

El último caso de viruela ocurrió en 1977 en Somalia y como quiera que en los años 70 se interrumpieron las campañas de vacunación por las reacciones adversas que producía la vacuna (1/100.000) o incluso muertes (1/1.000.000), toda la población actual menor de unos 30 años estaría indefensa (en EEUU 120 millones de personas de la población total de 275 millones) y las defensas de la población vacunada estarían bastante disminuidas. En EEUU, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en Atlanta han propuesto una serie de normas entre las que se incluye el que se empiece a vacunar en el caso de que un brote fuera detectado sólo a las personas que hubiesen estado en contacto con los infectados, estableciendo zonas de cuarentena. Por el contrario, W. J. Bicknell en este número de la Revista defiende la posibilidad de la vacunación masiva como una alternativa que produciría menos reacciones adversas y muertes que el posible ataque terrorista. Los Gobiernos de los EEUU y Reino Unido han dedicado gran cantidad de recursos económicos para la adquisición de vacunas. Dos artículos publicados en esta revista demuestran que los escasos stocks de vacuna almacenados por los Laboratorios Wyeth conservan su capacidad inmunizante incluso diluidos 5 veces. Por otro lado, la compañía Aventis Pasteur ha donado los stocks de vacuna que conservaba en sus congeladores. Además, la empresa Acambis va a producir 209 millones de dosis de vacuna de segunda generación (virus vacinia clonado y crecido en cultivos celulares, en lugar de la vacuna tradicional crecida en vacas) para EEUU con un coste de 771 millones de dólares. El Reino Unido también ha contratado por 32 millones de libras esterlinas la fabricación de vacunas contra la viruela a la empresa PowderJect.

¿Pero existe un peligro real de que la viruela vuelva a aparecer? El virus de la viruela se encuentra almacenado en el CDC de Atlanta, EEUU, y en el Instituto Vektor de Novosibirsk, Rusia. Durante la guerra fría se sabe que el programa soviético Biopreparat de guerra biológica produjo grandes cantidades de virus de la viruela, bacteria del carbunco y otros agentes de destrucción masiva (Smith y McFadden, 2002). En cuanto al programa de guerra biológica estadounidense no se conoce, pero el hecho de que todavía no se conozca el presunto autor del ataque con la bacteria del carbunco, supuestamente un científico norteamericano, llevó a la doctora Bárbara Rosenberg, directora del grupo de trabajo sobre armas biológicas de la Federación de Científicos Americanos (FAS), a sospechar que podría estar relacionado con el programa de guerra biológica y podría revelar importantes datos secretos. De todas formas, estos stocks controlados no serían en principio el verdadero problema, sino aquellos que pudiesen

haber caído en manos de grupos terroristas, un supuesto que ni el Gobierno norteamericano ni el ruso se han atrevido a desmentir.

Por si esto fuera poco, el verano de 2001 se realizó un simulacro de ataque con virus de la viruela en EEUU llamado «Dark Winter» y en febrero del año 2002 la BBC presentó un documental titulado «Smallpox 2002: Silent Weapon». En ambos casos se planteaba un escenario terrible, si bien varios científicos –incluidos algunos que conocen la enfermedad de primera mano– dicen que no sería tan horrible como todos piensan.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) había propuesto que a finales de 2002 se destruyeran todos los stocks de virus de la viruela existentes. Sin embargo, en mayo de ese año la OMS aprobó la recomendación de retrasar la destrucción sin fecha definida. Es curioso que bastase que se tengan sospechas de posesión de otros Gobiernos o grupos terroristas de virus de la viruela para que se paren los planes de destrucción de los stocks conocidos aún existentes. Mientras tanto, este retraso permitirá el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico, vacunas más seguras y fármacos específicos contra la enfermedad.

En este sentido acaba de publicarse la obtención de una nueva vacuna de viruela basada en virus vaccinia clonado y crecido en cultivos celulares que permitiría una producción controlada (Weltzin y cols., 2003). A mediados de los 90, el Gobierno de los Estados Unidos comenzó a preocuparse más del terrorismo biológico, y más específicamente del uso de virus de la viruela para este propósito. Así, se inició un programa acelerado para producir una gran cantidad de dosis de vacuna en el menor tiempo posible. La viruela había sido erradicada gracias a un intensivo programa de vacunación mundial con el virus vaccinia, un ortopoxvirus de origen incierto, como hemos descrito anteriormente, que induce inmunidad cruzada contra la viruela. La vacuna utilizada para la erradicación era crecida en la piel de vacas y otros grandes animales, un método de producción que hoy en día es inaceptable. La producción de vacunas cesó en los Estados Unidos en 1982. Los restos de vacuna autorizada (Dryvax; cepa New York City Board of Health, laboratorios Wyeth) están siendo utilizados para la vacunación de personal sanitario y militar, pero las existencias son sólo suficientes para unos pocos millones de personas. Por esta razón la empresa Acambis ha desarrollado una nueva vacuna derivada de Dryvax, que es adecuada para la producción por métodos modernos a gran escala en cultivos celulares. La nueva vacuna sería la base del plan estratégico del Gobierno de los Estados Unidos para la obtención de suficientes dosis de vacuna para la biodefensa, y otros países están siguiendo el mismo camino.

Una vacuna nueva debería proceder de la Dryvax, ya que no es posible realizar pruebas de eficacia en humanos, y debería ser similar a la Dryvax

en las pruebas preclínicas de seguridad, inmunogenicidad y actividad protectora. Dryvax y otras vacunas tradicionales eran muy eficaces en prevenir la enfermedad, pero podían causar serias complicaciones como es la encefalitis postvacunal. El objetivo era derivar una nueva vacuna que no fuese inferior a la Dryvax con respecto a la formación de la lesión (pock) y la respuesta de anticuerpos y células T en humanos, pero que fuese menos virulenta. Los candidatos para la vacuna fueron purificados a partir de un pool de varios lotes de Dryvax y células humanas diploides MRC-5; bien aislando clones de virus por selección secuencial de placas de virus o mediante pases a baja multiplicidad de infección para aislar un virus policlonal. El virus policlonal demostró ser más virulento, posiblemente por una selección de una población de virus mejor adaptada a las células humanas y, al menos en parte, causante de las complicaciones asociadas a la vacuna Dryvax. Sin embargo, tres de los seis virus clonados demostraron una inmunogenicidad similar a Dryvax, pero menos virulencia. Se seleccionó un clon que pasó a denominarse ACAM1000 que producía lesiones en piel de conejo similares a las producidas por Dryvax y, sin embargo, era menos virulento cuando era inyectado en el cerebro de ratones y monos. A pesar de esta menor virulencia, ACAM1000 y Dryvax eran equivalentes en las pruebas de inmunogenicidad en animales y producían similares niveles de vacunación positiva, liberación de virus y respuestas inmunes en un ensayo clínico realizado en humanos. Deberían realizarse experimentos que comparasen la eficacia protectora de ambas vacunas en infecciones en primates del virus de la viruela del mono. El virus clonado tendría varias ventajas aparte de su fabricación más homogénea y de su fenotipo más estable. Así, se eliminarían posibles contaminantes virales acumulados durante los muchos años de producción sin control del virus vaccinia en animales y la menor virulencia del virus clonado podría reducir los riesgos asociados con la vacunación, como la encefalitis postvacunal o la miopericarditis recientemente observada en casos aislados de personas mayores vacunadas con riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS

- ALCAMÍ, A., y SMITH, G.L. (1996): «Receptors of gamma-interferon encoded by poxviruses: implications for the unknown origin of vaccinia virus». *Trends in Microbiol*, 4: 321-326.
- BAXBY, D. (1977): «The origins of vaccinia virus». *J. Infect. Dis.*, 136: 453-455.
- BAXBY, D. (1999): «Edward Jenner's Inquiry: a bicentenary analysis». *Vaccine*, 17: 301-307.

- DRAZEN, J.M. (2002): «Smallpox y Bioterrorism». *N. Engl. J. Med.*, 346: 1262-1263.
- FENNER, F.; HENDERSON, D.A.; ARITA, I.; JEZEK, A., y LADNYI, I.D. (1988): *Smallpox and its eradication*. World Health Organization, Geneva.
- FENNER, F.; WITTEK, R., y DUMBELL, K.R. (1989): *The Orthopoxviruses*. Academic Press, San Diego, California.
- MACKETT, M., y WILLIAMSON, J.D. (1995): *Human vaccines and vaccination*. BIOS Scientific Publishers, Oxford.
- SMITH, G.L., y MCFADDEN, G. (2002): «Science and society. Smallpox: anything to declare?». *Nat. Rev. Immunol.*, 2: 521-527.
- WELTZIN, R.; LIU, J.; PUGACHEV, K.V.; MYERS, G.A.; COUGHLIN, B.; BLUM, P.S.; NICHOLS, R.; JOHNSON, C.; CRUZ, J.; KENNEDY, J.S.; ENNIS, F.A., y MONATH, T.P. (2003): «Clonal vaccinia virus grown in cell culture as a new smallpox vaccine». *Nat. Med.*, 9: 1125-1130.

EVASIÓN DEL SISTEMA INMUNE POR LOS POXVIRUS

ANTONIO ALCAMÍ

Centro Nacional de Biotecnología (CSIC). Madrid

La viruela es la única enfermedad humana que se ha erradicado tras una campaña mundial de vacunación, lo que representa uno de los grandes triunfos de la medicina moderna. Los estudios sobre el virus vaccinia, la vacuna utilizada en la erradicación de la viruela, y otros poxvirus jugaron un papel importante en el avance de la virología y el entendimiento de la respuesta inmune frente a infecciones virales. Es este capítulo se discuten aquellos aspectos sociales y científicos que mantienen el interés en esta familia de virus complejos y se describen en más detalle los mecanismos ideados por los poxvirus para evadir la respuesta inmune. El estudio de los mecanismos de evasión inmune por los poxvirus nos ofrece la oportunidad de conocer mejor el funcionamiento del sistema inmune e identificar nuevas estrategias de modulación inmune con posibles aplicaciones en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

EL VIRUS VACCINIA Y LA ERRADICACIÓN DE LA VIRUELA

El virus de la viruela es un patógeno estrictamente humano que causó una de las enfermedades más devastadoras en la población humana (Fenner y cols., 1988; Fenner y cols., 1989; Alcamí y cols., 1996) (Fig. 1). En 1796 Edward Jenner demostró que la inoculación con el virus *cowpox*, un virus que recibió este nombre porque se aisló de vacas (*cow* en inglés) y produce una infección leve en la piel, inducía protección contra la viruela. Edward Jenner denominó a este material *vacuna*, del latín *vacca*, y al proceso *vacunación*. El virus *cowpox* no se encuentra frecuentemente en va-



Figura 1. Fotografías de un niño sufriendo una infección muy severa de viruela (Fenner y cols., 1988).

cas y se cree que es un virus de roedores que se transmite esporádicamente a otras especies animales. En 1939, Downie demostró que la vacuna de la viruela utilizada en el siglo XX contenía una especie viral diferente al virus *cowpox* que se denominó virus de la vacuna o *vaccinia*. El hospedador natural del virus *vaccinia* se desconoce, pero se ha propuesto que es un virus que infectaba en el pasado a caballos y pudiera corresponder al virus *horsepox*. La posibilidad de que el virus *vaccinia* derive del virus *cowpox* o viruela se ha descartado tras el análisis de la secuencia de los genomas de estos virus (Massung y cols., 1993).

La utilización del virus *vaccinia* por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la campaña de vacunación más exitosa que se conoce, llevó a la erradicación de la viruela en 1980 (Fenner y cols., 1988; Fenner y cols., 1989). Es interesante el hecho de que la identificación y uso eficaz de la vacuna se realizara antes de que los avances en biología molecular permitieran la secuenciación completa del genoma viral, el estudio detallado de

las proteínas virales o los mecanismos de replicación viral. Más aún, la vacuna más exitosa que se ha utilizado en medicina llevó a la erradicación global de una enfermedad devastadora sin que se conocieran los mecanismos inmunológicos que confieren protección y sin haber identificado, incluso hoy en día, cuáles son los antígenos virales que son blanco de estos mecanismos inmunes protectores.

A pesar de que el origen del virus de la vacuna es un misterio, este virus es el poxvirus que se ha estudiado en más detalle. Los poxvirus son uno de los virus más complejos que se conocen, con un genoma de gran tamaño (cercano a 200 kilobases) y con la capacidad de codificar hasta 200 proteínas (Moss, B., 1996) (Fig. 2). En contraste con la mayoría de los virus animales que replican en el núcleo de la célula infectada, los poxvirus replican en el citoplasma. Esto implica que no tienen acceso a la maquinaria celular de replicación y transcripción del material genético y codifican sus propios enzimas para llevar a cabo estas funciones. Las partículas



Figura 2. *Microscopía electrónica de células infectadas con el virus vaccinia, en donde se observan partículas virales que se están liberando al medio extracelular.*

virales son muy complejas y existe una forma intracelular infectiva y una segunda forma extracelular que adquiere una envuelta lipídica adicional que contiene varias proteínas adicionales. Se ha propuesto que la inmunidad contra las proteínas específicas del virus extracelular podría ser responsable de la protección frente a nuevas infecciones.

EL VIRUS DE LA VIRUELA DESPUÉS DE SU ERRADICACIÓN

Al término de la campaña mundial de la erradicación de la viruela llevada a cabo por la OMS, todas las muestras de virus de la viruela infeccioso existentes en los laboratorios de todo el mundo se destruyeron o se transfirieron a dos laboratorios de referencia: el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) en Atlanta, Estados Unidos, y el *Institute for Viral Preparations* en Moscú, Rusia (Fenner y cols., 1988; Smith y cols., 2002). Las muestras depositadas en Moscú se trasladaron posteriormente al *State Research Center of Virology and Biotechnology VECTOR* en Koltsovo (Siberia) (Fig. 3). A partir de ese momento, el trabajo con el virus de la viruela fue prohibido en todos los laboratorios del mundo excepto en los dos centros de referencia.

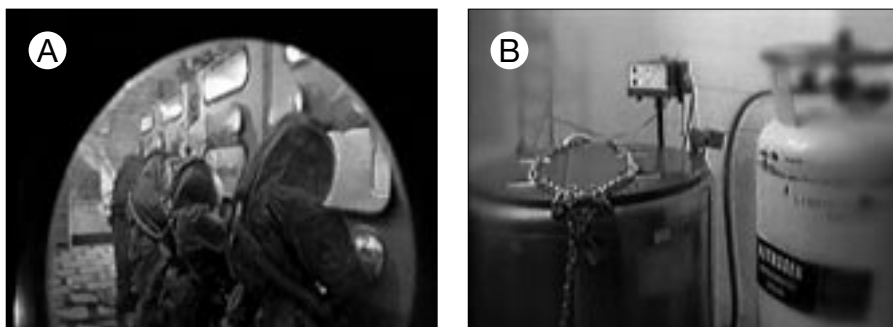


Figura 3. Trabajo con el virus de la viruela en el laboratorio de alta seguridad en el *State Center of Virology and Biotechnology VECTOR* (Koltsovo, Rusia) (A) y contenedor donde se almacenan las últimas muestras del virus de la viruela en CDC (Atlanta, EEUU) (B).

Es este momento se desencadenó un debate, que se mantiene hasta la actualidad, sobre la necesidad de destruir las últimas muestras infecciosas del virus de la viruela. Los argumentos a favor o en contra de la destrucción de estas muestras se resumen en la figura 4 (Smith y cols., 2002). La destrucción de las últimas muestras del virus se ha planeado varias veces durante las dos últimas décadas, pero en todas las ocasiones la destrucción

DESTRUCCIÓN

- La destrucción del virus de la viruela es la conclusión lógica de la campaña de erradicación.
- Los *stocks* declarados del virus son una fuente posible de liberación/re-introducción del virus en la población humana.
- La vacuna de la viruela existente provee de una protección adecuada.
- Los modelos animales de poxvirus relacionados, como los virus vaccinia, cowpox o ectromelia, son adecuados para estudiar los mecanismos de patogénesis.
- El genoma completo de estirpes representativas del virus de la viruela se ha determinado.
- El ADN clonado del virus representa un adecuado repositorio.

RETENCIÓN

- La re-introducción del virus en la población humana es posible por vías alternativas. Por ejemplo, a partir de cadáveres de personas que murieron de viruela y están congelados en las regiones polares con hielos perpetuos.
- Los *stocks* no declarados representan un peligro mayor que los *stocks* declarados.
- Más investigaciones sobre el virus son necesarias para mejorar las vacunas y encontrar agentes terapéuticos como drogas anti-virales. El virus infeccioso es necesario para probar las nuevas vacunas y drogas.
- Las vacunas actuales no son satisfactorias para personas inmunodeprimidas o con contraindicaciones, tales como eczema.
- Los modelos alternativos como los virus vaccinia, cowpox y ectromelia son inadecuados para demostrar la eficacia de drogas anti-virales y adquirir el permiso de utilización por la agencia *Food and Drug Administration* (EEUU).
- Investigaciones futuras con el virus de la viruela nos pueden aportar información valiosa sobre la interacción del virus con los sistemas de defensa del hospedador y sobre el funcionamiento del sistema inmune humano.

Figura 4. Argumentos en favor de la destrucción o retención de los *stocks* del virus de la viruela.

se ha retrasado para permitir más estudios moleculares sobre el virus de la viruela. Se propuso que antes de destruir el virus se determinara la secuencia completa del genoma de algunos aislados y se clonara el genoma viral de varios aislados en vectores plasmídicos para que se pudiera disponer de este material genético no infectivo después de la destrucción del virus. Estas investigaciones son consideradas cuidadosamente y monitorizadas regularmente por la OMS (http://www.who.int/gb/EB_WHA/E/E_Index.htm).

LA AMENAZA DEL BIOTERRORISMO

A pesar de que la viruela se erradicó hace más de dos décadas, el temor de que pueda ser introducida en la población humana no ha desaparecido. Los actos terroristas del 11 de septiembre de 2001 en los Estados Unidos y los ataques con ántrax que les siguieron han incrementado el temor a que el virus de la viruela pueda ser liberado en un acto de bioterrorismo (Berche, P., 2001; Smith y cols., 2002). Esta posibilidad se vio apoyada por las evidencias recientes aportadas por Ken Alibek, uno de los directores de un programa ruso de desarrollo masivo y producción de una variedad de agentes infecciosos altamente virulentos para el hombre (Alibek, K., 1999). Uno de los objetivos de este programa fue la creación de instalaciones de alta seguridad para desarrollar la capacidad de crecer toneladas del virus de la viruela para su posible utilización como arma biológica. Se teme que el virus haya terminado en manos de otros países o de organizaciones terroristas.

La re-introducción de la viruela en la población humana tendría efectos devastadores ya que, 24 años después de la erradicación de la viruela y con el cese de la campaña mundial de vacunación, una gran parte de la población humana no ha sido vacunada. Aunque la vacunación proporciona cierto grado de protección contra la viruela, se recomienda que para mantener un nivel óptimo de inmunidad la vacunación se repita cada tres años. Por lo tanto, los efectos de la viruela en la población actual con un nivel de protección muy limitado podrían compararse con los producidos en la poblaciones inca y azteca tras la llegada de los conquistadores españoles en el siglo XVI, que causó la muerte de millones de personas (Fenner y cols., 1988).

La amenaza de un ataque bioterrorista que lleve a la re-introducción de la viruela en la población humana ha llevado a la OMS a retrasar de nuevo la destrucción de las últimas muestras del virus infectivo. Varios objetivos se han propuesto para poder afrontar un ataque bioterrorista: desarrollar métodos diagnósticos capaces de diferenciar el virus de la viruela de otros poxvirus relacionados, mejorar las vacunas existentes (que no es suficientemente segura en enfermos inmunodeficientes) e identificar drogas antivirales que sean eficaces contra poxvirus (Smith y cols., 2002).

LOS POXVIRUS Y SU PAPEL EN EL DESARROLLO DE LA VIROLOGÍA

La viruela ha tenido una repercusión importante en la humanidad, no sólo por ser uno de los agentes infecciosos más virulentos que ha conocido el hombre, sino también por la influencia que ha tenido en aspectos sociales y políticos a través de la historia (Fenner y cols., 1988). Los pox-

virus también han tenido un especial interés desde el punto de vista clínico y epidemiológico. El virus de la vacuna fue la primera vacuna que se introdujo en medicina, y la erradicación del virus de la viruela no es sólo uno de los éxitos más importantes de la medicina moderna, sino que también demostró el principio de que una campaña preventiva de vacunación puede eliminar una enfermedad de la población humana.

Desde el punto de vista científico, los poxvirus han sido unos verdaderos pioneros que han fascinado a la comunidad científica. El virus vaccinia fue el primer virus que se observó al microscopio óptico y uno de los primeros que se observaron por microscopía electrónica. El virus vaccinia se encuentra entre los primeros virus animales que se crecieron en células en cultivo, lo que facilitaría enormemente el estudio de éste y otros virus animales en el laboratorio. La demostración de que las partículas virales son algo más que una cubierta inerte de proteína que envuelve al material genético viral se puso de manifiesto con la identificación en los viriones del virus vaccinia de enzimas virales implicados en la transcripción del genoma viral. Este descubrimiento sin precedente en virología impulsó la investigación y posterior identificación de actividades enzimáticas en otros virus, como es la identificación de la transcriptasa en reverso de los retrovirus.

El nacimiento de la biología molecular y de las técnicas de clonación y manipulación del material genético condujeron rápidamente al diseño de nuevos métodos para introducir genes de otros organismos en el genoma del virus vaccinia (Moss, B., 1991). Este avance permitió la construcción de virus vaccinia recombinantes que expresan antígenos de otros virus o agentes infecciosos. Además, estos avances abrieron la posibilidad del uso de vacunas recombinantes vivas en general y en particular el uso de una vacuna con eficacia ya demostrada en una campaña mundial de vacunación para que sea re-utilizada para combatir otras enfermedades.

Los poxvirus han jugado también un papel crítico en las investigaciones básicas sobre la patogénesis de las infecciones virales generalizadas, principalmente a través de los estudios con el virus ectromelia. Este virus es uno de los poxvirus más virulentos que se conocen y causa una enfermedad en ratones conocida como mousepox (Fenner y cols., 1997). Frank Fenner propuso mousepox como un modelo animal de la viruela humana, y estudios con el virus ectromelia adquirieron relevancia cuando la viruela era una de las enfermedades infecciosas más importantes en el mundo. Estos estudios también contribuyeron al entendimiento de los mecanismos inmunológicos de protección contra virus animales.

Más recientemente, los poxvirus han vuelto a sobresalir como modelos para entender la interacción de los virus con el sistema inmune del hospedador (Alcamí y cols., 2000; Alcamí, A., 2003a; Seet y cols., 2003). La secuenciación de los primeros genomas completos de los poxvirus coincidió

con el momento en que los inmunólogos clonaron y secuenciaron proteínas implicadas en la regulación de la respuesta inmune, tales como citoquinas y receptores de citoquinas. La comparación de las secuencias de los poxvirus con el banco de datos de secuencias llevó a un descubrimiento excepcional: los poxvirus contienen en su genoma genes del hospedador con un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmune. El número de genes del hospedador incorporados en el genoma de los poxvirus no tenía precedente en otros virus y claramente ilustró un nuevo mecanismo de modulación inmune por virus. La homología de secuencia entre genes virales y genes implicados en la respuesta inmune sugiere que, a lo largo de la evolución, los virus han incorporado en su genoma genes del hospedador como mecanismo de evasión inmune.

EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE POR POXVIRUS

El gran tamaño del genoma de los poxvirus les permite incorporar en su genoma un gran número de genes que modulan la respuesta inmune del hospedador. El genoma de los poxvirus codifica una de las colecciones más completas e interesantes de genes de evasión del sistema inmune descritas en virus (Seet y cols., 2003) (Fig. 5). Un caso similar se encuentra en los herpesvirus, otra familia compleja de virus DNA, pero las funciones in-

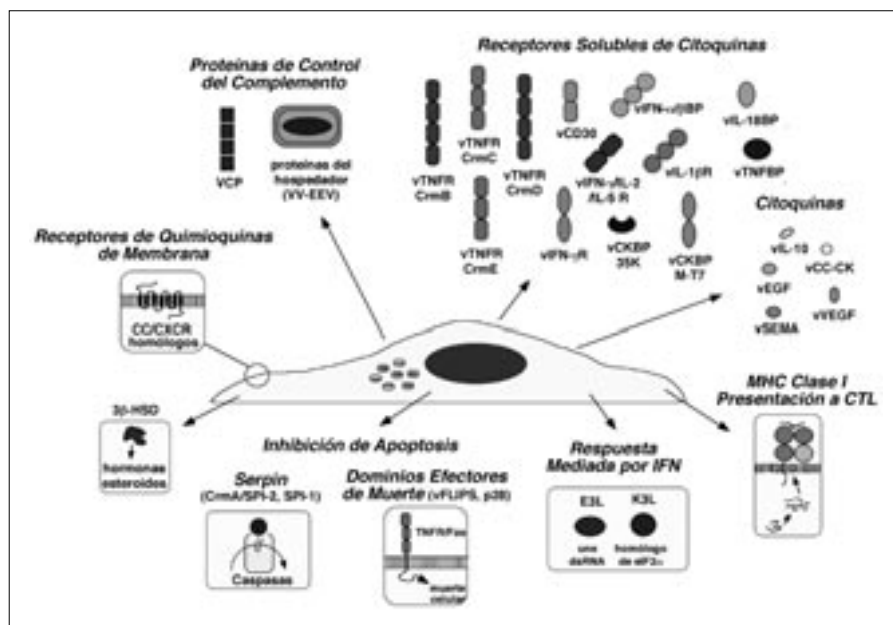


Figura 5. Mecanismos de evasión del sistema inmune codificados por poxvirus.

munes con las que interfieren los poxvirus y los herpesvirus no son coincidentes. Por ejemplo, los herpesvirus se han especializado en bloquear la presentación de antígenos virales y la función de células *natural killer* y citotóxicas, que juegan un papel crítico en la defensa contra infecciones virales (Alcamí y cols., 2000; Tortorella y cols., 2000). Por el contrario, los poxvirus utilizan otras herramientas como la secreción de receptores solubles de citoquinas (McFadden y cols., 2000; Alcamí, A., 2003a; Seet y cols., 2003). Esta diferencia refleja probablemente un «estilo de vida» alternativo de estos virus que les lleva a enfrentarse a diferentes aspectos de la respuesta inmune. Por ejemplo, los herpesvirus establecen un estado de latencia mediante el cual son capaces de mantener el genoma viral acompañado de un nivel mínimo de expresión de proteínas virales, y de esta forma persisten durante toda la vida del hospedador. La reactivación esporádica de este estado de latencia lleva como consecuencia la producción de partículas virales infectivas y asegura la transmisión del virus a otros hospedadores. Por el contrario, los poxvirus no son capaces de establecer latencia, producen infecciones agudas de corta duración y necesitan transmitirse a otros individuos susceptibles para persistir en la población.

A continuación se discuten con más detalle algunos de los mecanismos de evasión del sistema inmune mejor caracterizados en los poxvirus, en particular aquellos mecanismos que bloquean el efecto de mediadores solubles inmunes como el complemento y las citoquinas. Es evidente que existen otros mecanismos de evasión que aún no han sido caracterizados y ésta es un área de investigación que seguirá siendo muy activa en los próximos años.

INHIBICIÓN DE LA RESPUESTA DEL COMPLEMENTO E INTERFERÓN (IFN)

El sistema del complemento es uno de los mecanismos de defensa que se activa en los primeros momentos de la infección y es capaz de destruir eficazmente las partículas virales con envuelta lipídica y las células infectadas. La infección por virus induce la secreción de IFN que se une a receptores específicos en la célula e induce una cascada de transducción de señales que culmina con la activación de mecanismos intracelulares que limitan la replicación de los virus e inducen un estado anti-viral. Los IFNs se clasifican en tipo 1 (IFN- α/β) y tipo 2 (IFN- γ). Estos mediadores solubles también son capaces de regular el tipo de respuesta inmune anti-viral. Por ejemplo, el IFN- γ es un factor necesario para que se induzca una eficaz respuesta inmune mediada por células *natural killer* y citotóxicas que a su vez limita la replicación viral.

Los poxvirus codifican una proteína que interfiere con la función del complemento (Kotwal, G. J., 2000) (Fig. 5). El virus vaccinia secreta de las células infectadas grandes cantidades de una proteína denominada VCP (*viral complement binding protein*) que une factores críticos en la cascada del complemento (C3b y C4b) e interfiere con su activación. El sistema del complemento también podría dañar a las células no infectadas, y para evitarlo las células expresan en la membrana plasmática proteínas reguladoras que inhiben la formación del complejo de ataque de membrana que lisa las células y las destruye. El virus vaccinia utiliza un segundo mecanismo de evasión del complemento. Se ha demostrado que las partículas extracelulares con envuelta adquieren al salir de la célula infectada algunos de estos factores celulares, como el CD59, que protegen al virión extracelular de la lisis por complemento (Vanderplasschen y cols., 1998).

El sistema del IFN se descubrió por su papel en prevenir infecciones virales, y su importancia se ve reflejada en que casi sin excepción todos los virus codifican mecanismos que bloquean este sistema de defensa (Goobourn y cols., 2000). El virus vaccinia codifica al menos cinco proteínas que bloquean la acción de los IFNs (Alcamí, A., 2003a; Seet y cols., 2003) (Fig. 5). El receptor soluble de IFN- γ (vIFN- γ R) y la proteína de unión de IFN α/β (vIFN- α/β BP) bloquean la unión de estos mediadores inmunes a sus receptores específicos, una fosfatasa presente en el virión inhibe la transducción de señales mediada por IFN- γ en las células infectadas y las proteínas E3L y K3L interfieren con funciones efectoras del IFN que inducen un estado anti-viral en la célula. La proteína E3L inhibe la activación de la kinasa PKR, que fosforila el factor de iniciación de la traducción de proteínas eIF2 α y produce la parada de la síntesis de proteínas en la célula. La proteína K3L es un homólogo de eIF2 α que actúa como sustrato de la kinasa PKR que de otra forma fosforilaría eIF2 α e inhibirían la síntesis de proteínas en la célula infectada. Por último, los poxvirus codifican un homólogo de la proteína de unión a IL-18 (vIL-18BP) que neutraliza IL-18, una citoquina que es necesaria para la inducción de IFN- γ y la generación de una respuesta celular eficaz contra el virus.

CITOQUINAS CODIFICADAS POR POXVIRUS

Genes que codifican homólogos de citoquinas se han descrito en algunos poxvirus (Alcamí, A., 2003a; Seet y cols., 2003) (Fig. 5). El virus orf, un virus que produce lesiones locales en ovejas, codifica un homólogo de interleuquina 10 (IL-10), una citoquina que inhibe la respuesta celular y la capacidad de los macrófagos de actuar como células presentadoras de antígeno o células co-estimuladoras. El virus orf también codifica un homó-

logo del *vascular endothelial growth factor* (VEGF) que aumenta la permeabilidad y formación de vasos sanguíneos, y se ha propuesto que este factor puede ser responsable de las lesiones en la piel características de este virus y favorece la transmisión del virus a otro hospedador. Otro ejemplo interesante es la producción de un homólogo de quimioquina por el virus *molluscum contagiosum*, un poxvirus que produce lesiones locales en la piel en humanos y persisten durante largos periodos.

MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LAS CITOQUINAS Y QUIMIOQUINAS

Una de las propiedades más características de los poxvirus es su capacidad de codificar un gran número de proteínas que unen citoquinas y neutralizan su actividad (Alcamí, A., 2003a; Seet y cols., 2003) (Fig. 5). Estas proteínas se identificaron inicialmente por su similitud de secuencia con receptores celulares de citoquinas. Las proteínas virales consisten en la región extracelular de estos receptores pero carecen de las secuencias de anclaje a la membrana y dominios intracelulares, y por lo tanto son secretadas al medio extracelular (Fig. 6). Algunos ejemplos son los receptores solubles de IL-1 β (vIL-1 β R), factor necrosante de tumores (vTNFR) o vIFN- γ R.

A pesar de su homología con los receptores celulares, estas proteínas virales poseen propiedades únicas. Los receptores celulares de IL-1 unen

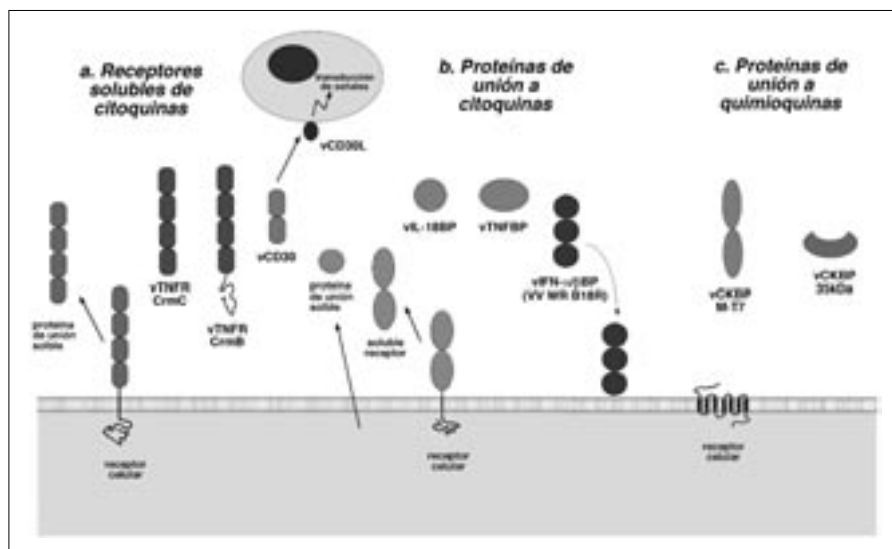


Figura 6. Proteínas de unión a citoquinas y quimioquinas codificadas por poxvirus.

tres ligandos de esta familia: IL-1 α , IL-1 β e IL-1 receptor antagonista. El vIL-1 β R une exclusivamente IL-1 β , lo que sugiere que IL-1 β juega un papel más importante que los otros ligandos en defensa contra infecciones virales. Los poxvirus codifican hasta cuatro vTNFRs, que unen el mismo ligando. No podemos explicar en estos momentos las razones por las que los poxvirus codifican esta variedad de vTNFRs. Dos de estos receptores poseen dominios adicionales en la región C-terminal que no son necesarios para unir TNF y es posible que interaccionen con otros mediadores inmunes y posean capacidades inmunomoduladoras adicionales. Otro caso interesante lo constituyen los vIFN- γ Rs de los virus vaccinia y cowpox, que unen IFNs de varias especies animales a pesar de que los homólogos celulares sólo unen IFN de su misma especie. Esta propiedad de las proteínas virales refleja probablemente la adaptación evolutiva de estos virus para infectar diferentes hospedadores (Alcamí y cols., 1996).

Una segunda clase de inhibidores de citoquinas son las proteínas de unión a citoquinas y quimioquinas, denominadas *binding proteins* (BPs) (Fig. 6). Con la excepción de la vIL-18BP, estas proteínas virales carecen de similitud de secuencia con los receptores celulares de citoquinas que median la actividad biológica de las citoquinas, pero son capaces de unir las citoquinas con alta afinidad y neutralizar su actividad biológica. Por ejemplo, el vIFN- α / β BP codificada por el virus vaccinia une IFN de tipo 1 a pesar de tener tres dominios de inmunoglobulina que no están relacionados con los dominios de fibronectina de tipo 3 que constituyen los receptores celulares de IFN. El vIFN- α / β BP posee además una propiedad única entre los receptores solubles de citoquinas virales: es capaz de unirse a la superficie celular una vez secretado. De esta forma, las células de los tejidos en los que replica el virus se recubren de esta proteína viral que impide eficazmente que el IFN interaccione con los receptores específicos e induzca un estado anti-viral. Es probable que esta propiedad aumente la eficacia del vIFN- α / β BP para bloquear citoquinas que actúan a nivel local para prevenir la infección viral. Recientemente se ha descrito una proteína codificada por el virus tanapox que es secretada y une con alta afinidad TNF (Brunetti y cols., 2003). Esta proteína no posee similitud de secuencia con los receptores celulares del TNF. Las razones por las cuales este poxvirus utiliza una proteína de estructura única y el entendimiento de su estructura molecular y su interacción con TNF son cuestiones de gran interés en el futuro.

Uno de los ejemplos más interesantes de esta clase de inhibidores son las proteínas virales de unión a quimioquinas (vCKBPs) (Figs. 6 y 7). Las quimioquinas constituyen una familia compleja de más de 40 mediadores inmunes (ligandos) que interaccionan con uno o varios de los casi 20 receptores específicos identificados. Las quimioquinas inducen la migración

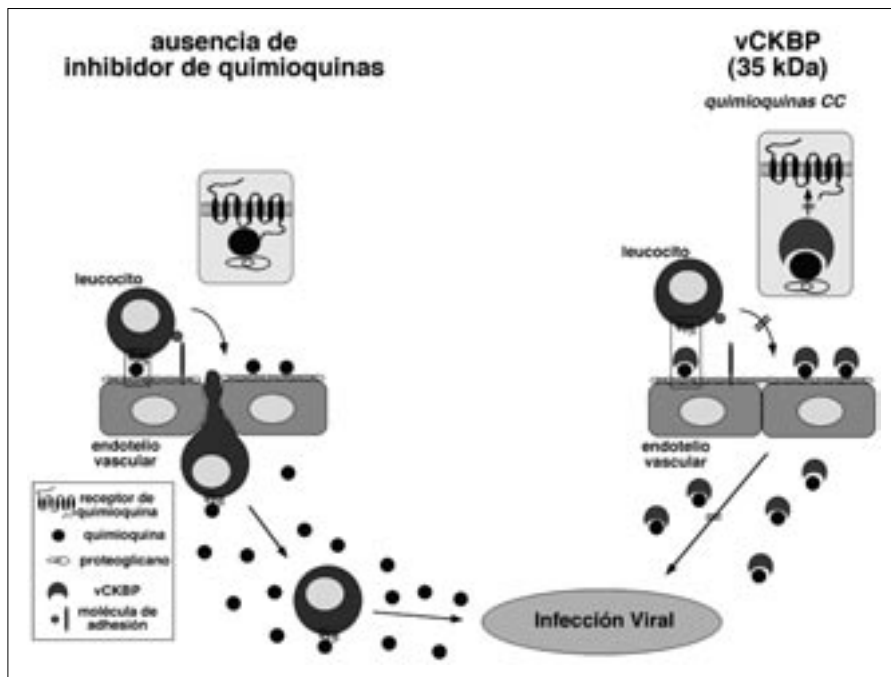


Figure 7. Inhibición de la actividad de las quimioquinas por la vCKBP-35K del virus vaccinia.

y activación de células inmunes desde el torrente circulatorio hacia el interior de los tejidos como un paso crítico en la iniciación de la respuesta inmune. El sistema inmune determina el tipo de célula inmune que debe infiltrar un tejido infectado por un virus dependiendo de la quimioquina que se induce, que activará únicamente a aquellas células que expresan receptores específicos. Por lo tanto, las quimioquinas juegan un papel muy importante en el inicio y el establecimiento de un determinado tipo de respuesta inmune. Debido a que los receptores de quimioquinas celulares poseen siete dominios transmembrana y son altamente hidrofóbicos, no se pueden generar versiones solubles de estos receptores. Es interesante ver cómo los virus han ‘diseñado’ una serie de proteínas no relacionadas con la secuencia de amino ácidos de estos receptores, que son secretadas y capaces de unir quimioquinas con alta afinidad y neutralizarlas. Estas proteínas fueron identificadas inicialmente en los poxvirus, pero más recientemente también se han encontrado vCKBPs codificadas por algunos herpesvirus, aunque la secuencia de estas proteínas no está relacionada con la secuencia de las proteínas codificadas por los poxvirus (Alcamí, A., 2003a). Estudios recientes sobre la estructura de estas moléculas virales, codificadas por poxvirus y herpesvirus, indican que las vCKBPs interac-

cionan con las quimioquinas de forma similar a como lo hacen los receptores celulares y mimetizan este domino de interacción a pesar de carecer de similitud de secuencia con los receptores celulares altamente hidrofóbicos (Alexander y cols., 2002; Alcamí, A., 2003b).

PAPEL DE LOS RECEPTORES Y PROTEÍNAS DE UNIÓN A CITOQUINAS EN LA VIRULENCIA Y PATOGENESIS VIRAL

Las proteínas virales con propiedades inmunomoduladoras son normalmente capaces de influir en la capacidad del virus de replicar en el hospedador (virulencia) y la patología causada por la infección (patogénesis) (Alcamí, A., 2003a; Seet y cols., 2003). Por ejemplo, un mutante del virus vaccinia que carece de la $v\text{IFN-}\alpha/\beta\text{BP}$ está atenuado en un modelo de infección intranasal de ratones. El virus mutante ha perdido la capacidad de replicar en los tejidos, probablemente porque es más susceptible a la acción del IFN, y se requieren dosis más altas de virus para causar la muerte del animal infectado. Este resultado pone de manifiesto el papel del IFN en las infecciones por poxvirus.

Un mutante del virus vaccinia que carece del $v\text{IL-1}\beta\text{R}$ tiene un fenotipo completamente inesperado. En lugar de estar atenuado, como es normalmente el caso de los virus que carecen de genes inmunomoduladores, este virus causa una patología exacerbada en el animal infectado (Alcamí y cols., 1992). En un modelo intranasal de ratón, los animales infectados con el mutante en $v\text{IL-1}\beta\text{R}$ presentan una respuesta sistémica más pronunciada, asociada a una pérdida de peso más rápida, fiebre, síntomas de enfermedad más severos y la muerte acelerada del animal infectado. IL-1 β es un importante mediador de la respuesta inflamatoria que tiene un efecto beneficioso inicialmente pero que puede causar patología cuando se produce en exceso o durante largos períodos. Está bien establecido que muchas de las enfermedades inflamatorias pueden tener su origen en la producción incontrolada y mantenida de mediadores inmunes, como IL-1 β o TNF. Los resultados obtenidos con el mutante del virus vaccinia en $v\text{IL-1}\beta\text{R}$ sugieren que los inhibidores de citoquinas virales podrían en algunas ocasiones jugar un papel como factores atenuantes de la infección y proteger al hospedador de los efectos deletéreos de los mediadores inmunes como IL-1 β que se producen en cantidades masivas en infecciones sistémicas. De esta forma, el virus favorecería la supervivencia del hospedador y ganaría tiempo para replicar y transmitirse a otros individuos de la población.

Las causas exactas de la muerte por viruela no están claramente definidas, pero se ha descrito que una toxemia asociada a la infección viral podría ser responsable y sugiere que el virus podía causar patología mediada

por una repuesta inflamatoria e inmune descontrolada (Fenner y cols., 1988). El posible papel del vIL-1 β R en una disminución de la inmunopatología causada por el virus se ha demostrado experimentalmente en un modelo de infección de ratones con el virus vaccinia (Alcamí y cols., 1992). Este gen se encuentra inactivado por una acumulación de mutaciones en todas las estirpes del virus de la viruela que se han secuenciado hasta el momento (www.poxvirus.org), y se ha sugerido que la pérdida del vIL-1 β R podría contribuir a la alta virulencia de este virus. Por supuesto, otros genes virales también contribuyen a este fenotipo tan virulento. Más aún, estudios epidemiológicos durante la campaña de erradicación de la viruela indican que algunas estirpes del virus vaccinia causaban más problemas secundarios tras la vacunación y se ha demostrado experimentalmente que las estirpes del virus vaccinia más seguras, Wyeth y Lister, expresan un activador soluble de unión a IL-1 β (Alcamí y cols., 1992). Estos resultados sugieren de nuevo una correlación entre la expresión de vIL-1 β R y fenotipos más atenuados, que se ha demostrado experimentalmente con la atenuación del virus vaccinia Copenhagen, una estirpe utilizada como vacuna de la viruela, cuando se reconstituye el gen inactivo de vIL-1 β R.

Estos resultados claramente ilustran el concepto de que los virus tratan de establecer un equilibrio con su hospedador, que les permite replicarse sin causar enfermedad. Por este motivo no es sorprendente encontrar genes virales que codifican factores atenuados en lugar de virulentos y que favorecen este equilibrio. La comparación de los genomas del virus vaccinia y el virus de la viruela mostró que existe un número reducido de genes específicos del virus de la viruela que no están presentes en el virus vaccinia (Massung y cols., 1993). Al mismo tiempo, esta comparación también puso de manifiesto la existencia de muchos genes del virus vaccinia que están inactivados por la presencia de mutaciones en el virus de la viruela. No sería sorprendente que en un futuro se demostrara que, de forma similar al vIL-1 β R, la pérdida de otros genes pueda contribuir a la alta virulencia del virus de la viruela. El entendimiento a nivel molecular de las razones por las que el virus de la viruela es tan virulento concentra gran interés. La acción combinada de un número de genes, junto a la pérdida de otros, es probablemente responsable del fenotipo tan virulento del virus de la viruela.

LOS MECANISMOS VIRALES DE EVASIÓN NOS OFRECEN INFORMACIÓN SOBRE EL SISTEMA INMUNE

La interacción de los virus con los sistemas de defensa del hospedador es el resultado de una batalla constante durante millones de años de evolución. Una de las funciones principales del sistema inmune es defendernos

frente a las infecciones por patógenos. Por su parte, los patógenos han desarrollado mecanismos de evasión que bloquean los mecanismos inmunológicos y son necesarios para su supervivencia. Para contrarrestar estas estrategias virales, el sistema inmune se ha visto forzado a diseñar nuevos mecanismos inmunológicos para defenderse de los patógenos. Es muy posible que los virus hayan influido en el desarrollo del sistema inmune como lo conocemos en la actualidad, y esta relación tan estrecha entre los virus y el sistema inmune la podemos utilizar para obtener información básica sobre el funcionamiento de la respuesta inmune. Por ejemplo, el hecho de que unas citoquinas concretas sean el blanco de los mecanismos virales de evasión sugiere que esos mediadores inmunes juegan un papel crítico en la defensa frente a infecciones virales y posiblemente otros patógenos. El estudio de las mecanismos de evasión virales ha permitido identificar nuevas funciones inmunológicas de algunas proteínas del sistema inmune. Por ejemplo, los estudios sobre la función de un homólogo viral del CD30, una proteína de la superfamilia de los receptores del TNF, han demostrado un papel crítico del CD30 celular en la regulación de la respuesta inflamatoria de tipo 1 y han abierto la posibilidad de que la actividad del CD30 pueda ser regulada como una estrategia de modulación inmune (Saraiva y cols., 2002).

LAS PROTEÍNAS VIRALES COMO AGENTES ANTI-INFLAMATORIOS

Además de darnos información sobre el funcionamiento del sistema inmune, los virus nos ofrecen la posibilidad de identificar mecanismos de modulación de la respuesta inmune que pueden ser de gran utilidad. Muchas enfermedades humanas son causadas por una respuesta inmune o inflamatoria descontrolada que dañan los tejidos y se ha demostrado que el bloqueo de mediadores inmunes tiene efectos terapéuticos. Uno de los mejores ejemplos es el uso de agentes que neutralizan la actividad del TNF, bien anticuerpos o receptores solubles, como medicamentos para tratar la artritis reumatoide. Existe un gran interés en muchas empresas farmacéuticas y biotecnológicas en desarrollar inhibidores de estos mediadores inmunes para el tratamiento de enfermedades. Los poxvirus han desarrollado y optimizado a lo largo de la evolución mecanismos para bloquear la actividad de citoquinas y quimioquinas, y esta información la podemos ahora utilizar en el tratamiento de enfermedades. Este concepto se ilustra con los vCKBPs (Fig. 7). El uso de versiones solubles de receptores de citoquinas que unen con alta afinidad los ligandos específicos y neutralizan su actividad se ve limitado en el caso de las quimioquinas porque los receptores celulares poseen siete dominios transmembrana y no se han podido expre-

sar como formas solubles, en contraste con los receptores de otras citoquinas como TNF e IL-1. La identificación de proteínas solubles codificadas por virus que son secretadas y neutralizan un gran número de quimioquinas ha permitido extender esta estrategia de regulación inmune al campo de las quimioquinas. Algunas de estas proteínas virales se están desarrollando actualmente como potenciales agentes terapéuticos en el tratamiento de una variedad de enfermedades inflamatorias o autoinmunes (Bedard y cols., 2003). La mayor limitación en el uso de estos inhibidores de citoquinas codificados por virus es su inmunogenicidad, ya que se reconocen como proteínas extrañas y se generan anticuerpos que pueden llegar a neutralizar su actividad. Sin embargo, estas proteínas virales tienen un alto potencial como agentes terapéuticos debido a su gran eficacia como agentes anti-inflamatorios, sus propiedades únicas y la posibilidad de reducir su inmunogenicidad.

CONCLUSIONES

Los poxvirus han jugado un papel muy importante en medicina y en los estudios básicos en virología. A pesar de que la enfermedad más importante causada por los poxvirus está erradicada, el interés en estos virus ha surgido de nuevo debido a las amenazas de un ataque bioterrorista. Además, investigaciones recientes han demostrado que la información depositada en los genomas del virus de la viruela y otros poxvirus puede ser de gran utilidad en el entendimiento de la interacción de los virus con los sistemas de defensa del hospedador y los mecanismos de patogénesis viral. El hecho de que los virus hayan coexistido con su hospedador durante su evolución y hayan sobrevivido a los mecanismos de defensa del hospedador sugiere que los virus conocen mejor que nosotros el funcionamiento del sistema inmune. Los virus nos indican aquellas moléculas que juegan un papel crítico en la defensa contra la invasión por patógenos, uno de los objetivos prioritarios del sistema inmune, y por lo tanto nos ofrecen una oportunidad única para identificar los mecanismos básicos del sistema inmune y nuevas estrategias de regulación inmune. La investigación de los mecanismos de evasión del sistema inmune por los poxvirus es fascinante y seguirá siendo en los próximos años una de las áreas más activas en los estudios de la interacción virus-hospedador.

REFERENCIAS

ALCAMÍ, A. (2003a): «Viral mimicry of cytokines, chemokines and their receptors». *Nature Rev. Immunol.*, 3: 36-50.

- ALCAMÍ, A. (2003b): «Structural basis of the herpesvirus M3-chemokine interaction». *Trends Microbiol.*, 11: 191-192.
- ALCAMÍ, A., y SMITH, G.L. (1992): «A soluble receptor for interleukin-1 β encoded by vaccinia virus: a novel mechanism of virus modulation of the host response to infection». *Cell*, 71: 153-167.
- ALCAMÍ, A., y SMITH, G.L. (1996): «Receptors for gamma-interferon encoded by poxviruses: implications for the unknown origin of vaccinia virus». *Trends Microbiol.*, 4: 321-326.
- ALCAMÍ, A., y KOSZINOWSKI, U.H. (2000): «Viral mechanisms of immune evasion». *Immunol. Today*, 21: 447-455.
- ALEXANDER, J. M.; NELSON, C.A.; BERKEL, V. van; LAU, E.K.; STUDTS, J.M.; BRETT, T.J.; SPECK, S.H.; HANDEL, T.M.; VIRGIN, H.W., y FREMONT, D.H. (2002): «Structural basis of chemokine sequestration by a herpesvirus decoy receptor». *Cell*, 111: 343-356.
- ALIBEK, K. (1999): *Biohazard*. Random House.
- BEDARD, E.L.; KIM, P.; JIANG, J.; PARRY, N.; LIU, L.; WANG, H.; GARCÍA, B.; LI, X.; MCFADDEN, G.; LUCAS, A., y ZHONG, A. (2003): Chemokine-binding viral protein M-T7 prevents chronic rejection in rat renal allografts. *Transplantation*, 76: 249-252.
- BERCHE, P. (2001): «The threat of smallpox and bioterrorism». *Trends Microbiol.*, 9: 15-18.
- CRAIG R. BRUNETTI, C.R.; PAULOSE-MURPHY, M.; SINGH, R.; QIN, J.; BARRETT, J.W.; TARDIVEL, A.; SCHNEIDER, P.; ESSANI, K., y MCFADDEN, G. (2003): «A secreted high-affinity inhibitor of human TNF from Tanapox virus». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100: 4831-4836.
- FENNER, F.; WITTEK, R., y DUMBEL, K.R. (1989): *The orthopoxviruses*. Academic Press Inc. London, United Kingdom.
- FENNER, F.; ANDERSON, D.A.; ARITA, I.; JEZEK, Z., y LADNYI, I. D. (1988): *Smallpox and its eradication*. World Health Organization.
- FENNER, F., y BULLER, R.M.L. (1997): «Mousepox», p. 535-553. In: N. Nathanson (ed.): *Viral Pathogenesis*. Lippincott-Raven, Philadelphia.
- GOODBOURN, S.; DIDCOCK, L., y RANDALL, R.E. (2000): «Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral response and virus counter-measures». *J. Gen. Virol.*, 81: 2341-2364.
- KOTWAL, G. J. (2000): «Poxviral mimicry of complement and chemokine system components: what's the end game?» *Immunol. Today*, 21:242-248.

- MASSUNG, R.F.; ESPÓSITO, J.J.; LIU, L.I.; QI, J.; UTTERBACK, T.R.; KNIGHT, J.C.; AUBIN, L.; YURAN, T.E.; PARSONS, J.M.; LOPAREV, V.N.; SELIVANOV, N.A.; CAVALLARO, K.F.; KERLAVAGE, A.R.; MAHY, B.W.J., y CRAIG VENTER, J. (1993): «Potential virulence determinants in terminal regions of variola smallpox virus genome». *Nature*, 366: 748-751.
- McFADDEN, G., y MURPHY, P.M. (2000): «Host-related immunomodulators encoded by poxviruses and herpesviruses». *Curr. Opin. Microbiol.*, 3: 371-378.
- MOSS, B. (1991): «Vaccinia virus: a tool for research and vaccine development». *Science*, 252: 1662-1667.
- MOSS, B. (1996): «Poxviruses: the viruses and their replication», pp. 2637-2671. In: B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley, R. M. Chanock, J. Melnick, T. P. Monath, B. Roizman, and S. E. Straus (ed.): *Virology*, 3rd ed. Lippincott Raven, Philadelphia.
- SARAIVA, M.; SMITH, P.; FALLON, P.G., y ALCAMÍ, A. (2002): «Inhibition of type 1 cytokine-mediated inflammation by a soluble CD30 homologue encoded by ectromelia (mousepox) virus». *J. Exp. Med.*, 196: 829-839.
- SEET, B.T.; JOHNSTON, J.B.; BRUNETTI, C.R.; BARRETT, J.W.; EVERETT, H.; CAMERON, C.; SYPULA, J.; NAZARIAN, S.H.; LUCAS, A., y McFADDEN, G. (2003): «Poxviruses and immune evasion». *Annu Rev Immunol.*, 21: 377-423.
- SMITH, G.L., y McFADDEN, G. (2002): «Smallpox: anything to declare?». *Nature Rev. Immunol.*, 2: 521-526.
- TORTORELLA, D.; GEWURZ, B.E.; FUMAN, M.H.; SCHUST, D.J., y PLOEGH, H.L. (2000): «Viral subversion of the immune system». *Annu. Rev. Immunol.*, 18: 861-926.
- VANDERPLASSCHEN, A.; MATHEW, E.; HOLLINSHEAD, M.; SIM, R.B., y SMITH, G.L. (1998): «Extracellular enveloped vaccinia virus is resistant to complement because of incorporation of host complement control proteins into its envelope». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 23: 7544-7549.

DESARROLLO DE NUEVAS VACUNAS BASADAS EN POXVIRUS

MARIANO ESTEBAN RODRÍGUEZ

Centro Nacional de Biotecnología, CSIC. Madrid

INTRODUCCIÓN

La erradicación de la viruela en 1980, la más devastadora de todas las enfermedades de la especie humana, afectando a un décimo de la población mundial, fue posible gracias al programa de vacunación masivo coordinado por la OMS, y ha constituido uno de los mayores logros sanitarios a nivel mundial. Ha sido la primera enfermedad erradicada de nuestro planeta. Hay que considerar que sólo en el siglo XX sucumbieron a esta enfermedad más de 300 millones de personas. Las razones del éxito del programa fueron las siguientes: el huésped de la viruela es el hombre, sólo hay un serotipo, no produce infección persistente, se puede diagnosticar tempranamente, la enfermedad es localizada, las manifestaciones subclínicas no son fuente de contagio, la vacuna confiere protección duradera, es barata y estable, y no hay barreras culturales o sociales frente a la infección.

El éxito de la vacunación obviamente no hubiera sido posible sin la contribución de quienes descubrieron que la vacunación contra la viruela era posible mediante la inoculación de material aislado de la ubre de las vacas que producía lesiones en las manos de las personas que las ordeñaban (caso de Jenner en 1798) o del médico español Balmis que, aplicando el método de Jenner, vacunó hace 200 años a más de 500.000 personas en distintos continentes. La expedición de Balmis, auspiciada por la Corona española, ha sido uno de los acontecimientos más relevantes en la historia de la conquista de la viruela, y una gran aportación de la medicina española a la lucha contra enfermedades en los países pobres. Como investi-

gador que lleva trabajando más de 30 años en la biología del virus que fue utilizado como vacuna contra la viruela, me produce un gran orgullo recuperar la memoria histórica y dar a conocer la figura de Balmis no solamente a la sociedad española, sino a toda la comunidad internacional. Es el claro ejemplo de solidaridad entre los pueblos, a lo que Balmis contribuyó de forma decisiva.

El hito histórico de la erradicación de la viruela, se ve agravado por el peligro de que la viruela vuelva a emerger por medio de actos terroristas. Afortunadamente, en el mundo sólo se puede trabajar con el virus de la viruela en dos centros, el Centro de Enfermedades Infecciosas de Atlanta, en EEUU, y el Centro Vector en Rusia. La investigación que se realiza en ambos centros con el virus de la viruela está bajo control de la OMS, con asesoramiento de un Comité de expertos internacionales, entre los que nos encontramos dos investigadores del Centro Nacional de Biotecnología del CSIC, los Drs. Esteban y Alcamí. Existe una moratoria de la OMS para destruir la colección de virus variola existente en EEUU y Rusia tan pronto como se considere que se han desarrollado métodos de diagnóstico y drogas antivirales que garanticen el control de la infección en el caso de que la viruela pudiera re-emerger, bien por bioterrorismo o a través de la infección por virus muy relacionados, como la viruela de monos.

El interés por seguir estudiando el virus de la viruela y los miembros de la familia Poxvirus a la que pertenece, estriba en la carencia de conocimiento que se tiene acerca de cómo este virus produjo una enfermedad tan letal y, por otro lado, en la posibilidad de utilizar estos virus como herramientas para producir vacunas contra otras muchas enfermedades humanas y animales. Analizaremos aspectos relevantes sobre el virus y su uso como vacuna.

CARACTERÍSTICAS DE LOS POXVIRUS

Los poxvirus forman la familia más compleja de virus animales con DNA, encontrándose ampliamente distribuidos en la naturaleza. La familia *Poxviridae* está dividida en dos subfamilias, *Chordopoxvirinae* y *Entomopoxvirinae*, dependiendo de si el rango de hospedador son vertebrados o insectos. La familia *Chordopoxvirinae* está compuesta por ocho géneros: *Avipoxvirus*, *Capripoxvirus*, *Leporipoxvirus*, *Molluscipoxvirus*, *Orthopoxvirus*, *Parapoxvirus*, *Suipoxvirus* and *Yatapoxvirus*. Los miembros de un mismo género están antigénica y genéticamente relacionados teniendo una morfología semejante. La subfamilia de *Chordopoxvirinae* infecta a numerosas especies, como ratón, conejo, cerdo, cabra, vaca, camello, búfalo, elefante, mono y hombre, y la subfamilia *Entomopoxvirinae* a una gran va-

riedad de insectos. La enfermedad *mixomatosis* producida por miembros del género *Leporipoxvirus* es prevalente en Europa, con un alto índice de mortandad. De hecho esta propiedad se utilizó en Australia para llevar a cabo el primer experimento de control biológico con la introducción de mixomatosis en animales de campo para evitar una excesiva multiplicación de conejos. Solamente los miembros del género *Orthopoxvirus* y *Molluscipoxvirus* infectan a la especie humana, aunque los poxvirus de oveja, cabra y vaca pueden infectar a humanos por contacto directo con lesiones. Aunque la viruela causada por variola ha sido erradicada, sin embargo los demás miembros de poxvirus se mantienen en la naturaleza infectando a sus hospedadores. De hecho, en el año 1970 se identificaron los primeros casos humanos de infección por el virus de los monos (*monkeypox*) y el número de casos ha ido en aumento con más de 500 descritos desde 1996, aunque no hay evidencia de que la infección por *monkeypox* produzca una enfermedad como la viruela. Más de 30 casos de infección en humanos por *monkeypox* se han dado en EEUU en 2002 como resultado de la importación de roedores de África, afectando a diez Estados. La infección por *monkeypox* es zoonótica, probablemente se transmite por vía respiratoria, se asemeja a la viruela pero difiere genéticamente y por las propiedades biológicas y epidemiológicas. La secuenciación del genoma de *monkeypox* ha demostrado que no es un virus ancestral de viruela, sino una especie única. Actualmente el diagnóstico epidemiológico de los poxvirus se realiza por técnicas de amplificación génica por PCR/RFLP y su secuenciación nucleotídica, así como por diferencias en reactividad contra distintos anticuerpos monoclonales y policlonales dirigidos contra proteínas específicas. Hay que tener en cuenta que la población está desprotegida, puesto que la práctica de la vacunación ha sido suspendida en todos los países. La mejor forma de prevención es asegurar un buen seguimiento de los poxvirus en el planeta y así evitar que se extiendan en la naturaleza. Hoy en día existen muy pocos antivirales contra poxvirus, como los interferones, metisazona (N-metilisatin B-tiosemicarbazona), rifampicina, ribavirina, cidofovir y derivados cíclicos, pero su eficacia en humanos no ha sido demostrada. Mediante el conocimiento de la biología molecular de poxvirus y análisis estructural se podrán diseñar compuestos con especificidad frente a proteínas esenciales en la cascada de replicación viral. Por motivos de seguridad, es necesario producir al menos tres compuestos que inhiban selectivamente más de un proceso replicativo viral (ejem., inhibidores de proteasa, de topoisomerasa, de DNA polimerasa, etc.).

El estudio de los Poxvirus ha permitido hacer avances importantes en inmunología y biología celular. De hecho el nacimiento de la inmunología tiene sus bases en la vacunación contra viruela. Fueron los primeros virus en utilizarse como vacuna (frente a viruela), y el nombre de vacunación

fue universalizado por Pasteur por derivarse la primera vacuna de pústulas obtenidas en la ubre de las vacas (del latín *vacca*, vacuna) y extender el término a la vacunación preventiva contra otros agentes. Fueron los primeros virus animales en ser visualizados microscópicamente, cultivados, cuantificados en células, y definida su composición química. Además, los estudios bioquímicos sobre estos virus sirvieron para demostrar que los retrovirus contienen una enzima llamada reversa transcriptasa que otros virus con RNA en su genoma contenían la enzima RNA polimerasa, que les servía para copiar sus genomas, y que la mayoría de los RNA mensajeros (mRNA) virales y celulares contienen en su extremo 3' una secuencia de poli A (entre 50-200 residuos de adenosina) y en su extremo 5' una estructura llamada *cap* (m7GpppN). Toda la maquinaria enzimática necesaria para copiar el DNA a mRNA (proceso de transcripción) se encuentra formando parte de la partícula viral. Estudios posteriores demostraron que esta familia de virus codifica una serie de genes cuya función es evadir la respuesta del sistema inmune frente a la infección. Estos mecanismos de evasión han sido posteriormente identificados en otros virus. Los poxvirus también fueron los primeros virus animales en los que se demostró que en su genoma se podían incorporar genes de otras especies y producir virus recombinantes. Estos virus recombinantes están siendo utilizados en fase experimental como posibles vacunas contra un amplio espectro de enfermedades humanas infecciosas y tumorales.

CICLO REPLICATIVO

Las partículas virales tienen el mayor tamaño de los virus animales, entre 270-350 nm, pudiendo verse con el microscopio óptico. La infección se inicia con la unión del virus a la membrana celular, entrada del nucleóide viral («core») en el citoplasma, desnudamiento del «core», expresión génica, replicación del DNA y morfogénesis. Un esquema del ciclo replicativo se muestra en la figura 1.

A diferencia de otros virus, existen dos formas infectivas, llamadas virus intracelular maduro (IMV) y virus extracelular maduro (EEV) que se identifican claramente con el microscopio electrónico (Fig. 2).

Estas dos formas infectivas se diferencian en el número de membranas que adquieren del huésped. Así, en el proceso de formación del IMV, hay una serie de estadios intermedios que incluyen la adquisición de membranas del compartimento intermedio celular (ERGIC), formación de crestas con espículas, agrupamiento en partículas inmaduras (IV) que van adquiriendo mayor densidad con la incorporación del DNA viral y su empaquetamiento. La forma IMV (panel F) se caracteriza por tener una doble mem-

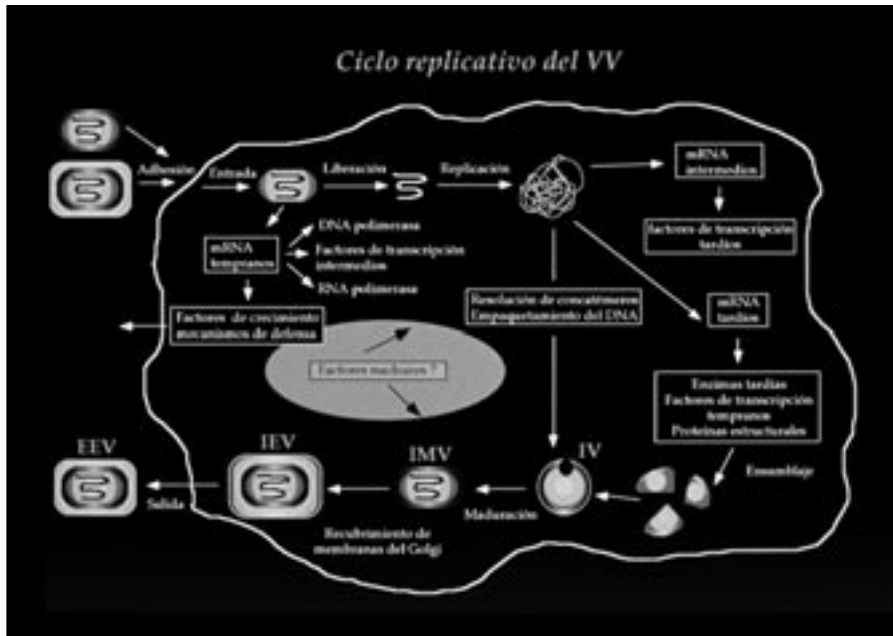


Figura 1. Ciclo replicativo del virus vaccinia. El virus que contiene un DNA de doble cadena con los extremos sellados penetra por fusión o endocitosis en la célula. Se libera el nucleocápside («core») que sintetiza mRNA tempranos, seguido por la replicación concatémica del DNA viral con síntesis de mRNA intermedios y posterior producción de mRNAs tardíos que dan lugar a las proteínas estructurales. Se inicia el proceso de ensamblaje con la formación de formas inmaduras con membranas (IV) que contienen una molécula de DNA por resolución de los concátmeros, seguido por su maduración a la forma infectiva, virus intracelular maduro (IMV), que es mayoritario y una pequeña proporción adquiere una doble membrana del Golgi formando el virus intracelular con envuelta (IEV), que es transportado a la periferia de la célula por microtúbulos. En contacto con la membrana plasmática, se forman colas de actina que proyectan el virus hacia las células vecinas. La forma liberada se denomina virus extracelular con envuelta (EEV), y es la segunda forma infectiva viral.

brana lipídica, cuya parte más externa lo forman espículas, y una interna que engloba a otra más densa llamada «core», que contiene en su interior una molécula de DNA. Aproximadamente unas 100 proteínas forman parte de la estructura de IMV. La otra forma infectiva, EEV, se caracteriza por adquirir el IMV otra doble membrana procedente del Golgi y, en el proceso de salida de la célula, el virus pierde por fusión con la membrana plasmática una de sus membranas, por lo que el EEV (panel H) tiene tres membranas, una más que el IMV. En el proceso de maduración del IMV parece que sólo proteínas virales forman parte del virión, mientras que algunas proteínas celulares, mayoritariamente receptores, se incorporan a la membrana del EEV, debido a su reclutamiento de la membrana del Golgi.

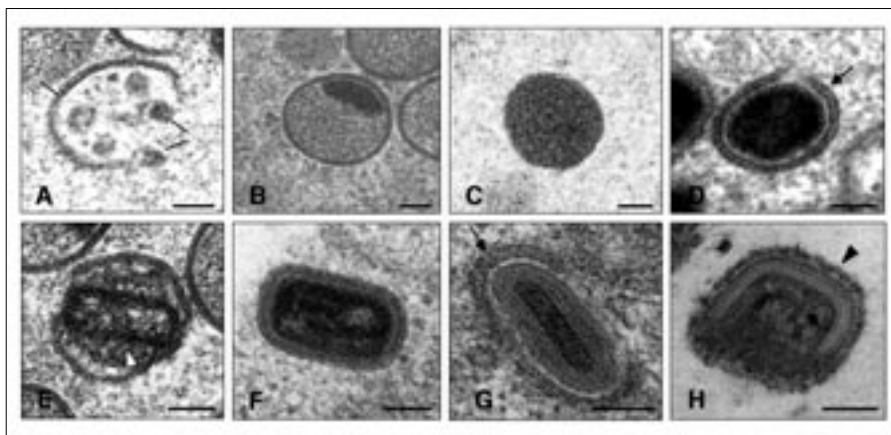


Figura 2. *Estadios en la morfogénesis del virus vaccinia. Las formas virales se han identificado por microscopía electrónica de alta resolución en el citoplasma de células humanas HeLa. En los paneles A-E se observan estadios de maduración de formas no infectivas. Las formas infectivas aparecen en los paneles F (IMV) y H (EEV).*

El proceso replicativo dura entre las 12-24 horas, con producción de un gran número de partículas (Fig. 3). En la figura 3 se observa por microscopía confocal una célula humana infectada que contiene muchos viriones (en color verde), alguno de los cuales se proyecta desde la membrana celular por colas de actina (en color rojo) para infectar a la célula vecina.

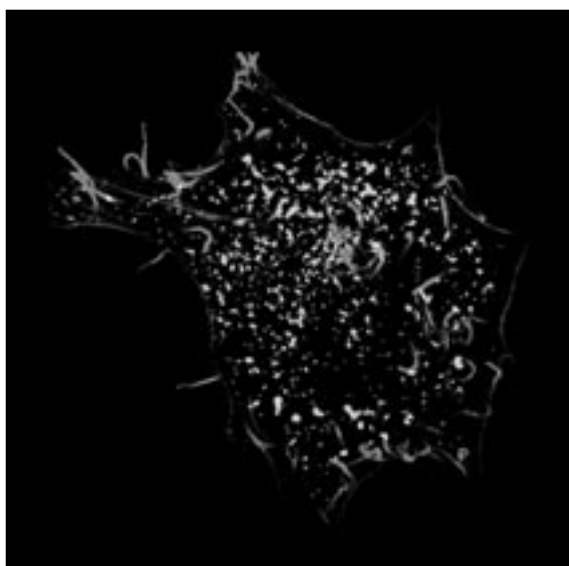


Figura 3. *Microscopía confocal de una célula HeLa infectada con el virus vaccinia. Las formas virales (en verde) se identifican en el citoplasma por reacción con un anticuerpo específico para la proteína p14(A27L) de la envoltura del IMV. En rojo se indica la formación de colas de actina, que proyectan en su extremidad a un virión que infecta a una célula adyacente.*

GENOMA

Los poxvirus contienen un genoma de DNA que varía en tamaño, desde 130.000 nucleótidos (caso de *Parapoxvirus*) a 300.000 nucleótidos (caso de *Avipoxvirus*). El primer genoma de poxvirus se secuenció en 1990, siendo el del virus *vaccinia* estirpe Copenhagen con 191.636 pares de bases. Desde entonces se ha determinado la secuencia completa de representantes de los distintos géneros de la familia Poxviridae. Especialmente importante ha sido la obtención de la secuenciación completa de los genomas de *variola*, en sus formas virulenta (*variola major*) y atenuada (*variola minor* o *alastrin*), lo que ha permitido iniciar estudios de patogenicidad para entender por qué estos virus causaron tan alta tasa de mortalidad en la población. La comparación entre las secuencias del virus *vaccinia* (con 185 posibles genes) y *variola* (con 186 posibles genes) ha permitido demostrar que ambos virus comparten 150 genes con una identidad del 90%. En comparación con *vaccinia*, *variola* tiene algunos genes truncados, otros fusionados y sus extremos codifican algunas proteínas únicas, aunque presentes en otros miembros de poxvirus. Los métodos actuales de secuenciación de genomas virales han reducido notablemente el tiempo en descifrar la secuencia de nucleótidos de un aislado viral, de un año en 1990 a unas cinco horas en 2003.

MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

La capacidad de los poxvirus por inducir una respuesta inmune protectora es conocida desde la antigüedad, con la práctica de la variolización (proceso utilizado en China basado en el uso de pústulas secas de pacientes infectados con variola que se aplicaba a personas sanas). Esta práctica se utilizó de forma más segura por Jenner con la introducción de la vacunación a finales del siglo XVIII. En 1967 se inició una campaña de vacunación masiva de la población contra la viruela, utilizando como vacuna una estirpe del virus *vaccinia*. Esta campaña culminó en 1980 con la declaración por la OMS de la erradicación de la viruela de nuestro planeta. El éxito fundamental de esta campaña fue la existencia de una vacuna con capacidad para inducir una fuerte respuesta inmune que controlaba el proceso infectivo. Entre los mecanismos de inmuno-protección juegan un papel importante tanto la respuesta humoral, por activación de linfocitos B, como la celular por activación de linfocitos T. La producción de anticuerpos neutralizantes del isotipo IgG e IgM es una característica de la infección y es fundamental en protección, como se ha demostrado mediante transferencia pasiva de inmunoglobulinas procedentes de animales vacuna-

dos a animales sanos y posterior inoculación de una dosis letal del virus *vaccinia*. En los individuos vacunados contra viruela se ha observado la persistencia de anticuerpos neutralizantes durante más de 20 años. Entre los antígenos de *vaccinia* que inducen anticuerpos neutralizantes están los productos de los genes A27L, A33R, B5R, D8L, H5R y L1R. Por otro lado, la vacuna induce memoria inmunológica caracterizada por la activación de linfocitos T. Se ha observado con ratones a los que se les han inactivado genes del sistema inmunológico, o a los que se les han transferido células específicas, que la activación de linfocitos CD4+, CD8+ y de células asesinas NK es necesaria para la protección contra poxvirus. A pesar de la multitud de antígenos virales, se conoce muy poco acerca de las proteínas que inducen una respuesta celular y menos aún sus dominios antigénicos. Estudios recientes indican que las células dendríticas juegan un papel importante en la presentación antigénica y en el establecimiento de la memoria inmunológica frente a poxvirus.

Además de la inducción de una respuesta inmune adquirida, que se produce entre unos tres días y dos semanas después de la inoculación viral, la infección con poxvirus induce una respuesta celular inmediata del huésped (*innate immunity*), caracterizada por la producción de moléculas inmunomoduladoras, como los interferones de tipo I y II, IL-12, TNF-alfa, Fas y otras. De hecho, con el virus *vaccinia* se demostró por primera vez que la producción de RNA bicatenario durante la infección era responsable de la producción de los interferones. Además, posteriormente se demostró que estas moléculas son potentes activadores de la apoptosis. El primer éxito terapéutico del interferón fue obtenido frente a lesiones oculares producidas por el virus *vaccinia* en conejo. Con la implementación de la metodología de *microarrays* de DNA conteniendo 15.000 genes humanos, nuestro grupo ha identificado los genes celulares que se inducen o reprimen durante la infección con un poxvirus.

UTILIZACIÓN DE POXVIRUS RECOMBINANTES COMO VACUNAS CONTRA DISTINTAS ENFERMEDADES

La vacuna tradicional para humanos contra viruela, basada en el virus *vaccinia*, se administraba por inoculación en la dermis con una aguja bifurcada conteniendo una suspensión del virus *vaccinia*, lo que daba lugar a una pápula a los 3 a 5 días. A continuación, rápidamente se formaba una vesícula y luego una pústula que alcanzaba su máximo tamaño a los 8-12 días. Posteriormente se formaba una costra que se separaba de la piel a los 14-21 días dejando la típica señal epidérmica. Normalmente se produce una pequeña fiebre cuando aparece la pústula acompañada de hinchazón de los

ganglios adyacentes. Ocasionalmente se produce viremia entre los 3-10 días y el virus se puede aislar de las amígdalas. Aunque esta vacuna es específica de especie, la demostración en 1982 de que al genoma del virus *vaccinia* se podían incorporar de forma estable una gran variedad de genes procedentes de otras especies y que por inoculación de estos virus recombinantes a animales se les podía conferir protección frente a un patógeno, supuso una revolución en el campo de las vacunas. Por primera vez se consideró que un poxvirus se podría utilizar como posible vacuna contra otros patógenos, siempre y cuando no provocara efectos secundarios y dicha vacuna demostrara su eficacia. Además, la experiencia de campo acumulada con la práctica de la vacunación contra viruela hacía posible que vacunas basadas en poxvirus pudieran tener una amplia distribución mundial. Los fundamentos para producir un poxvirus recombinante se basan sencillamente en generar un plásmido de inserción que contiene el gen de interés flanqueado por regiones codificadoras de un gen no esencial del poxvirus, como el gen timidina quinasa o hemaglutinina y un gen marcador, como la β -galactosidasa. El gen de interés tiene su expresión controlada bajo un promotor fuerte temprano/tardío del poxvirus. Mediante un proceso de infección de células animales en cultivo con un poxvirus seguido de la introducción del plásmido de inserción por transfección, se produce durante unas 24h un proceso de recombinación específica de secuencia entre las regiones flanqueantes del plásmido de inserción y el locus homólogo del gen viral. El aislamiento de virus recombinantes se realiza por seguimiento del gen marcador que, si es β -galactosidasa, se detecta por la producción de placas de color azul en presencia de su sustrato. Existe una gran variedad de marcadores, tanto enzimáticos como antibióticos para la selección de virus recombinantes. Para el uso de estos vectores como vacunas en humanos se requiere que el gen marcador no esté presente en el virus recombinante, por lo que en estos casos se utilizan plásmidos en los que el gen marcador se elimina por recombinación homóloga entre los sitios flanqueantes. El éxito de la utilización de vacunas basadas en poxvirus recombinantes se demostró en los estudios de campo llevados a cabo en Europa y EEUU con un virus recombinante de *vaccinia* que expresaba la proteína de la envuelta del virus de la rabia. Se observó que la administración de esta vacuna en cápsulas comestibles inducía una respuesta inmuno-protectora contra la rabia en animales que transmiten la enfermedad, como el zorro. De esta forma se ha generado una gran variedad de virus de poxvirus recombinantes contra enfermedades virales (gripe, encefalitis, enteritis, fiebres hemorrágicas, hepatitis, sida), bacterianas (neumonías), parasitarias (malaria, leishmania), tumorales (melanoma, adenocarcinoma, próstata).

Para evitar algunos efectos no deseados que se observaron en las campañas de vacunación contra la viruela, se han generado virus recombinantes

altamente atenuados y seguros para la vacunación contra patógenos y tumores. Uno de los candidatos que está en experimentación clínica en fase I/II es el virus *vaccinia* modificado, estirpe Ankara (MVA), que fue obtenido después de más de 500 pases seriados en células primarias de embrión de pollo y que fue administrado a más de 120.000 personas en Alemania durante la campaña de vacunación contra la viruela. Estudios recientes han demostrado que la inoculación de MVA recombinante que expresa antígenos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) confiere protección contra la enfermedad producida en simios por un híbrido (SIVH) del virus de la inmunodeficiencia de simio (SIV) conteniendo antígenos del VIH. Actualmente hay una serie de ensayos clínicos en humanos contra malaria, sida y tumores utilizando virus recombinantes de MVA en combinación con otros vectores. Estudios pioneros en malaria, en los que participó nuestro laboratorio, demostraron que se puede potenciar la respuesta inmunológica de tipo Th1 (caracterizada por la producción de las citoquinas IFN- γ y IL-12), y conseguir una fuerte expansión de linfocitos citotóxicos CD8+ y protección frente a malaria, mediante un procedimiento de *priming/booster* por inoculación de un primer vector que puede ser DNA, proteínas, pseudopartículas, o virus atenuado expresando el gen de interés, seguido de una segunda inoculación con un MVA recombinante que expresa el mismo gen. Mediante un protocolo de inmunización combinada de vectores influenza y vaccinia, y midiendo la respuesta celular por la técnica ELISPOT, en ratones inoculados con los virus recombinantes, pudimos demostrar un alto grado de protección después de ser inoculados los ratones con esporozoitos de *Plasmodium yoelii* que produce malaria murina. La protección se correlacionó con un alto grado de respuesta celular específica contra la proteína CS de plasmodio. Estos protocolos pioneros de *priming/booster* han sido aplicados a otros sistemas de vacunación contra patógenos y ampliamente aceptados como regímenes de inmunización eficaz.

Hemos propuesto que durante la primera inoculación (*priming*) se produce una activación moderada de linfocitos T CD8+ específicos frente a unos pocos epítomos del antígeno, y que después de la segunda inoculación con el poxvirus recombinante (*booster*) expresando el mismo antígeno, se produce una expansión de la población de células T CD8+, además del efecto *priming* en células inmunológicamente vírgenes. Las células que fueron activadas en la fase inicial reaccionan más rápidamente y se expanden, como se indica en el esquema (Fig. 4).

La respuesta inmunológica que se produce frente al vector de poxvirus se puede evitar mediante la combinación de vectores basados en poxvirus distintos, ya que hay una pobre reactividad cruzada entre ellos. Esta respuesta inmune al propio vector está disminuida en mutantes cuya replicación en células humanas, se limita a la fase temprana como avipoxvirus, o

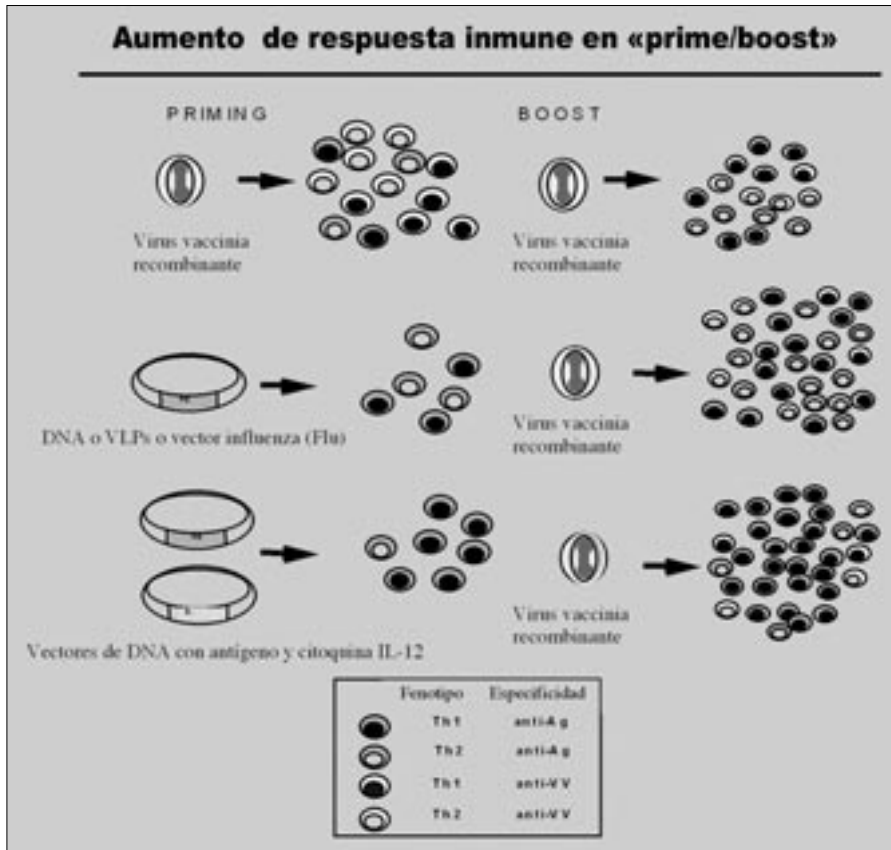


Figura 4. Mecanismo de activación de una respuesta inmune celular durante «prime/booster». En el esquema se indica la población de células con fenotipo Th1 o Th2 que se activan durante el proceso de inmunización combinada de vectores distintos que expresan un mismo antígeno. Se obtiene un mayor rendimiento en la producción de linfocitos T CD8+ específicos contra el antígeno de interés, si se inmunizan animales primero con un DNA recombinante mezclado con otro DNA que expresa una citoquina como IL-12, seguido semanas después por una segunda inoculación con un recombinante del virus vaccinia que expresa el mismo antígeno que el vector de DNA.

que sólo completan un ciclo de replicación temprano/tardío como MVA. Es predecible que en pocos años se utilicen vacunas basadas en vectores de poxvirus contra una gran variedad de enfermedades.

Actualmente hay una serie de ensayos clínicos basados en poxvirus recombinantes contra distintas enfermedades. En el caso del SIDA, hay varios ensayos clínicos que utilizan vectores recombinantes basados en el virus atenuado *vaccinia* que contienen múltiples delecciones en el genoma viral como MVA y NYVAC, o virus de canarios y pollos que no producen

progenie en células humanas (para información adicional ver <http://chi.ucsf.edu/vaccines/vaccines>). Nuestro laboratorio participa en el proyecto europeo de desarrollo de una vacuna contra el SIDA (www.eurovacc.org), para lo cual hemos generado virus recombinantes de MVA que expresan en un mismo locus viral los genes *env/gag-pol-nef* del VIH procedente de aislados europeo (serotipo B) y asiático (serotipo C), cuyos ensayos clínicos se iniciaron en 2004. En los próximos años conoceremos la eficacia de la vacunación utilizando poxvirus recombinantes solos o en asociación con otros vectores.

Podemos concluir con satisfacción que el trabajo llevado a cabo por Balmis hace 200 años tiene su continuidad en nuestro país, con la aportación de otros grupos españoles que mantienen el mismo entusiasmo y abnegación en el estudio de enfermedades de gran impacto social. Indudablemente Balmis no hubiera conseguido sus objetivos sin la ayuda externa de la Corona. La lección de Balmis de ser generoso con los demás, contando con ayuda institucional, la podemos aplicar a nuestros días, en los que España está produciendo científicos de excelencia, pero que necesitan del apoyo de nuestras instituciones para que podamos alcanzar el lugar que nos corresponde como país en las ciencias biomédicas y contribuir al desarrollo de nuevas vacunas contra enfermedades que afectan sobre todo a países del tercer mundo. Ese es nuestro reto.

REFERENCIAS

- CDC (2001): «Vaccinia (smallpox) vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *MMWR*, 50:1-25.
- CDC (2003): «Update: Adverse events following civilian smallpox vaccination». United States, *MMWR*, 2003, 52:475-477.
- ENGLER, R., *et al.* (2002): «Smallpox vaccination: Risk considerations for patients with atopic dermatitis». *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 10:357-65.
- FENNER, F. (1982): «A succesfull eradication campaign: global eradication of smallpox». *Rev. Infect. Dis.*, 4, 916-930.
- FIELDS, B.N.; KNIPE, D.M., and HOWLEY, P.M. (editors) (2001): Poxviruses, pp. 2885-2921. In: *Fundamental Virology*, ed. 4, New York. Lipincott-Williams & Wilkins.
- GHERARDI, M.M., *et al.* (2003): «Prime-boost immunization schedules based on influenza virus and vaccinia virus vectors potentiate cellular immune responses against human immunodeficiency virus Env protein systemically and in the genitoretal draining lymph nodes». *J. Virol.*, 77, 7048-7057.

- LANE, J. M., *et al.* (2003): «Evaluation of 21st century risks of smallpox vaccination and policy options». *Ann. Intern. Med.*, 138:488-493.
- MASSUNG, R. F., *et al.* (1994): «Analysis of the complete genome of smallpox variola major virus strain Bangladesh-1975». *Virology*, 215-249.
- MOSS, B. (1996): «Genetically engineered poxvirus for recombinant gene expression, vaccination, and safety». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 11341-11348.
- RAMÍREZ, J.C.; GHERARDI, M.M.; RODRÍGUEZ, D., y ESTEBAN, M. (2000): «The biology of attenuated modified vaccinia virus Ankara (MVA) recombinant vector in mice: fate and activation of B and T cell immune responses in comparison with the Western Reserve (WR) strain and advantages as a vaccine». *J. Virol.*, 74, 923-933.
- ZAVALA, F.; RODRIGUES, M.; RODRÍGUEZ, D.; RODRÍGUEZ, J.R.; NUSSENZWEIG, R., y ESTEBAN, M. (2001): «A striking property of recombinant poxvirus: efficient inducers of in vivo expansion of primed CD8⁺ T cells». *Virology*, 280, 155-159.

DISEÑO Y BIOSEGURIDAD DE VACUNAS Y VECTORES VIRALES

LUIS ENJUANES

Centro Nacional de Biotecnología, CSIC. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los patógenos virales y bacterianos son una de las mayores causas de enfermedad y muerte en el mundo. Un estudio reciente de la Organización Mundial de la Salud indica que las enfermedades infecciosas SIDA, malaria, tuberculosis, sarampión y otras infecciones entéricas y respiratorias agudas son las responsables de aproximadamente el 90% de las muertes en el mundo de personas menores de 44 años (OMS, 1997).

La aparición de agentes infectivos productores de enfermedades devastadoras para la humanidad ha sido una constante a lo largo de la historia. En el siglo XIV apareció la peste bubónica, producida por *Yersinia pestis*, que se cree que mató a uno de cada cuatro europeos. En aquellos momentos la peste se interpretó a menudo como un castigo divino, pero lo cierto es que detrás de cada epidemia siempre hay una sutil interacción entre microbios, huéspedes, condiciones sociales y entorno. La viruela probablemente fue introducida en Europa como consecuencia de la expansión del Islam, desde el norte de África a la península Ibérica y otras zonas del Mediterráneo entre los siglos VI y VIII (Oldstone, 1998). Existe constancia de que hacia el año 1000 la epidemia se había registrado en Japón y en España. Durante los siglos XI al XIII, la viruela se difundió debido a los intercambios comerciales entre Europa y Asia Menor. En el siglo XVI se dieron muchos brotes de viruela en los países europeos. En 1520 la viruela fue introducida en las Américas por los europeos, contribuyendo a la caída de los aztecas en Méjico. De hecho, en 1532 fue la aliada de Francisco Pizarro, que en la conquista del Perú encontró a la población diezmada por la in-

roducción de la viruela 10 años antes. La historia documentada del cólera, producida por el *Vibrio cholerae*, comienza en 1817 con una epidemia en el nordeste de la India. Desde entonces se han registrado siete grandes epidemias de cólera. En el siglo XIX apareció la tuberculosis producida por el bacilo de Koch. Casi todos los miembros de los círculos sociales de Londres y París estaban infectados. Durante el siglo XX han emergido varias epidemias de la gripe. Una de ellas (1918-1919) apareció al final de la Primera Guerra Mundial, se debió a una virulenta cepa de gripe que se extendió en menos de un año por todo el globo, causando más de veinte millones de muertes. A principios del siglo XX han emergido los virus VIH-1 y VIH-2 causantes del SIDA. Estos virus mutantes surgieron a principios del siglo XX, pero el primer caso de la enfermedad se detectó en 1959. En dos decenios estos virus han matado a más de veinte millones de personas en el mundo. Recientemente (2004) una cepa virulenta del virus de la gripe ha pasado del pollo al hombre, sin extenderse y alcanzar el grado de epidemia.

La aparición de epidemias y nuevos agentes infectivos no ha cesado y probablemente continuará en el futuro. Así, en 1930 se describió escrapie, una nueva enfermedad de las ovejas. J. Cuillé demostró que era producida por un agente filtrable como un virus o más pequeño. En 1960 Carlton Gajdusek (Institutos Nacionales de Salud de EEUU, NIH) describió en humanos una enfermedad similar a escrapie, el kuru (Gajdusek y cols., 1966) que producía temblores, pérdida de equilibrio y del habla y finalmente la muerte. Esta enfermedad era análoga al síndrome de Creutzfeldt-Jakob debido a una anomalía genética. Lo interesante de esta enfermedad es que era producida por un tipo de agente infeccioso desconocido hasta el momento, los priones. Es decir, que debemos estar abiertos no solo a la emergencia de nuevos patógenos, sino de nuevas formas de los mismos, impensables hasta el momento.

En 1951-1953, durante la guerra de Corea se produjo un brote de fiebre hemorrágica en unos 2.000 militares de Naciones Unidas. Su naturaleza transmisible se documentó después de comprobar que la enfermedad se podía diseminar inoculando suero y orina de los pacientes a voluntarios. La evidencia epidemiológica sugirió que los ratones salvajes eran portadores del virus y en el año 1976 éste se identificó en ratones de campo. Cuatro años más tarde el virus se creció en cultivos. El virus causante de esta enfermedad es un hantavirus (de la familia *Bunyaviridae*) y recibe su nombre del río Hantaan de Corea, donde se identificó por primera vez. Hasta el momento se ha detectado en Japón, Rusia, Suecia, Finlandia, Francia, EEUU y Sudamérica, por tanto, en algunos países próximos a España. El virus suele matar a la mitad de las personas que infecta.

En 1999 el virus de la encefalitis del Nilo Occidental, un flavivirus, re-emergió en Nueva York. En octubre se habían confirmado 31 casos, más

25 probables, de personas infectadas por este virus sólo en Nueva York, que dieron lugar a siete muertes. El virus se aisló en aves de los parques del entorno de Nueva Jersey y Connecticut. Los genes de los virus de las aves eran idénticos a los del virus del hombre. El virus de la encefalitis del Nilo Occidental se aisló por primera vez en la provincia Occidental del Nilo en Uganda en 1937. Posteriormente se ha detectado en Israel, Francia y Rumanía, pero la mayor epidemia se registró en 1974 en Sudáfrica. El virus se transmite por mosquitos y afecta a muchos animales domésticos, entre ellos los caballos y las aves. Hasta el momento (otoño del 2003) ha afectado a más de 6000 personas con más de 300 muertes sólo en los tres últimos años en EEUU.

En 1999 el virus Nipah apareció en Malasia. Mató a más de 100 personas. Se transmitió al hombre desde el cerdo y a éste desde el murciélago de la fruta, llamado zorro volador, que vive en el sureste de Asia, a través de la orina. Al principio la enfermedad se confundió con la encefalitis japonesa, ya que ambas enfermedades producen los mismos síntomas (fiebres altas, dolores y coma), pero esta teoría se desechó porque muchos de los fallecidos estaban vacunados contra el virus de la encefalitis japonesa.

En el año 2003 ha emergido el SARS, producido por un coronavirus del grupo 2, que ha causado mas de 8000 infecciones que han producido en torno a un 10% de muertes. Todos estos datos indican que la aparición de nuevos virus, o la reemergencia de viejos conocidos, no va a parar y que es necesario el desarrollo permanente de nueva vacunas para prevenir las enfermedades que causan. Esta necesidad se ve reforzada por la actual producción de armas biológicas por parte de al menos doce países, entre los que se encuentran Rusia y EEUU (Croddy y cols., 2002; González, 2003; Lederberg, 1999; Piquer, 2003; Retting, 1999) y por la posible activación del bioterrorismo.

Da la impresión de que las epidemias del pasado estuvieron provocadas mayoritariamente por bacterias, mientras que las de los siglos XX y XXI fundamentalmente se deben a virus. Ello probablemente es debido al descubrimiento de los antibióticos y a la ausencia de antivirales eficaces de amplio espectro.

VACUNAS PARA SALUD HUMANA Y ANIMAL PRODUCIDAS EN LA ACTUALIDAD

La vacunas consisten en antígenos, normalmente proteínas o agentes infecciosos atenuados, que inducen una respuesta inmune protectora frente a los correspondientes patógenos. La aplicación de las vacunas en la prevención de infecciones tiene una excelente relación beneficio:coste. Las va-

cunas continúan siendo un objetivo de gran interés para la sociedad porque el número de muertes debidas a enfermedades que se podían evitar mediante la inmunización es muy alto, muchas vacunas en uso tienen efectos laterales y riesgos significativos, continuamente aparecen agentes infecciosos nuevos, se han desarrollado nuevas tecnologías que permiten el diseño de vacunas más efectivas y seguras, hay una tendencia a reconvertir muchas vacunas a formas administrables por vía oral (por su mayor comodidad y porque por esta vía se induce con mayor facilidad inmunidad en mucosas, siendo ésta la vía de entrada más utilizada por los agentes infecciosos) y porque el consumo de vacunas crece, dado que los países en vías de desarrollo se incorporan a su administración.

Actualmente mueren más de cinco millones de niños al año debido fundamentalmente a enfermedades como sarampión, tos ferina y tífus neonatal, infecciones para las que se dispone de vacunas efectivas. Este número de muertes se podría reducir en un 40% simplemente inmunizando frente al sarampión, tétanos, tos ferina, malaria e infecciones entéricas y respiratorias. Sin embargo, en los países en desarrollo menos del 20% de los niños son inmunizados (Warren, 1986).

A finales del siglo XVIII se desarrolló la vacuna de la viruela y a finales del siglo XIX la de la rabia. En la actualidad hay unas veinte vacunas para uso en salud humana (Fig. 1) y alrededor de un centenar aplicables en salud animal, desarrolladas fundamentalmente durante el siglo XX. Sin embargo, en uso generalizado hay solamente unas 10 vacunas para salud

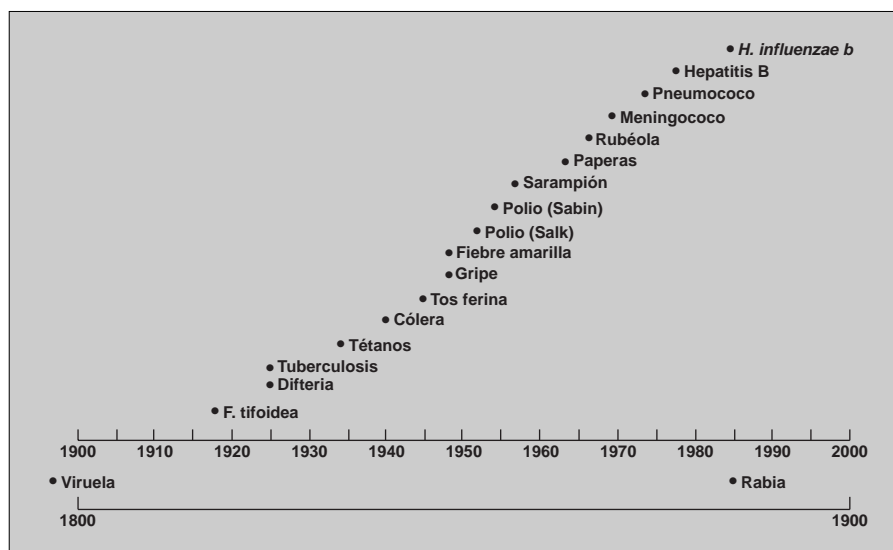


Figura 1. Vacunas desarrolladas desde la introducción por Jenner de la vacunación para prevenir la viruela a finales del siglo XVIII (modificado de Warren, 1986).

humana y unas 50 para salud animal. Se espera que en los próximos 20 años se desarrollen unas 20 vacunas adicionales para salud humana.

Todas las vacunas empleadas en salud humana son vacunas clásicas, es decir, se basan en agentes infectivos atenuados o inactivados siguiendo procedimientos experimentales no controlados (procedimientos Jennerianos) (Fig. 2A). Existe una sola excepción, la vacuna de la hepatitis B, obtenida por ingeniería genética. Sin embargo, las vacunas en uso (que incluyen las vacunas para la polio, varicela, sarampión, paperas, gripe, hepatitis B, difteria, tosferina, tétanos e infecciones neumocócicas) han sido y continúan siendo de gran beneficio para la humanidad. Estas vacunas han permitido, por ejemplo, erradicar la viruela y que sea un objetivo viable la eliminación de la poliomielitis en el mundo para antes del año 2005. Muchas de las vacunas utilizadas en salud humana o animal pueden producir efectos secundarios. Para la mayor parte de las vacunas clásicas en uso se están desarrollando nuevas vacunas por ingeniería genética (Fig. 2B), con modificaciones definidas, que disminuirán los efectos secundarios. Aunque el número de vacunas disponibles actualmente es relativamente elevado, todavía no existen vacunas efectivas para una larga lista de enfermedades infecciosas, como las producidas por virus (virus de la hepatitis C, VIH, virus respiratorio sincitial, virus Epstein-Barr, papilomavirus, rotavirus, citomegalovirus), clamideas o bacterias (tuberculosis, gonococos, parainfluenza tipo III, meningococos A, B y C). Todo ello hace aconsejable el diseño de nuevas estrategias que mejoren las vacunas actuales y permitan el desarrollo de otras nuevas. En la mayor parte de los casos para los que no se ha encontrado una vacuna eficaz, la alta variabilidad del agente infeccioso ha supuesto una limitación importante.

Las vacunas no infectivas pueden ser sintéticas o biosintéticas, según se obtengan químicamente o por expresión de los antígenos utilizando vectores vivos. Para que las vacunas inactivadas sean efectivas se requiere que su administración se realice junto con adyuvantes que potencien su acción. Más recientemente se ha introducido un tipo de vacunación basada en ácidos nucleicos desnudos (no protegidos por la envuelta de un virus) que presentan la gran ventaja de poder ser usadas de una forma repetida sin que se induzca una respuesta inmune contra el vehículo portador (DNA o RNA) (Robinson y Pertmer, 2000). Estas vacunas tienen una gran estabilidad, lo que las hace muy convenientes para su uso en los países en desarrollo. Sin embargo, aunque estas vacunas son muy eficaces en modelos animales experimentales como el ratón, dan una protección limitada en humanos y ha existido la preocupación de que el DNA se pueda integrar en el cromosoma de las células huésped dando lugar a tumores.

La tendencia actual es producir vacunas inactivas biosintéticas utilizando vectores virales procarióticos (como *Escherichia coli*) o células eucariotas

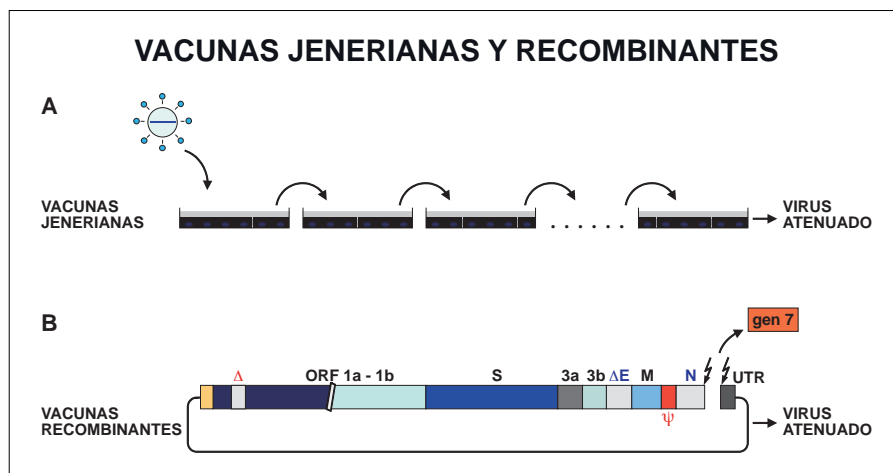


Figura 2. Vacunas jenerianas y recombinantes. **A:** Procedimiento jeneriano de atenuación de virus para la obtención de vacunas, basado en el pase de un virus virulento por células en cultivo, lo que lleva a la introducción de cambios en el genoma viral responsables de la atenuación. **B:** Procedimiento por ingeniería genética dirigido a la atenuación de un virus para la obtención de vacunas. En la figura se ilustra un ejemplo de atenuación de un coronavirus por genética reversa utilizando un cDNA infectivo del coronavirus TGEV clonado en un cromosoma artificial de bacterias (BAC). La inactivación del gen 7 da lugar a la atenuación parcial del virus. Para evitar que se recupere el gen deletado por recombinación y se genere un virus infectivo, se deleta un segundo gen esencial (ΔE), lo que hace que el virus vacunal sólo se pueda propagar en células complementadoras E^+ . Además, la señal de empaquetamiento (una secuencia del RNA genómico que es reconocida por las proteínas virales para su encapsidación) es eliminada en su posición original en el extremo 5' del genoma (Δ) y se relocaliza entre los genes deletados (Ψ). ORF 1a-1b, genes 1a y 1b de la replicasa; S, gen de las espículas; 3a y 3b, genes no esenciales; M y N, genes estructurales que codifican la proteína de membrana y la nucleoproteína; UT, región 3' no traducida.

infectadas con sistemas de expresión basados en baculovirus, adenovirus y poxvirus. Alternativamente, se están utilizando plantas transgénicas. Las vacunas producidas en plantas tienen la ventaja de basarse en moléculas que no se replican y una elevada seguridad, bajo coste y ausencia de virus animales que puedan contaminar las preparaciones de los antígenos. Se estima que el coste del envase de las vacunas producidas en plantas es superior al del principio activo que está contenido en este envase.

VACUNAS BASADAS EN EL DESARROLLO DE VECTORES VIRALES

Las vacunas basadas en agentes infectivos atenuados son por el momento las más efectivas, pero tienen el grave inconveniente de que siem-

pre pueden mutar a un agente infeccioso virulento (Kiyono y cols., 1996). Por ello las vacunas de las próximas décadas probablemente se basarán en la construcción de agentes infecciosos a los que les falte un componente esencial, produciendo el antígeno inmunizante sin propagarse a otras células. Ello las convierte en vacunas de alta seguridad.

Para prevenir las infecciones es importante mejorar las estrategias existentes y diseñar nuevos sistemas para la vacunación. La introducción de material genético en las células del organismo de forma efectiva requiere traspasar las barreras que este opone a la entrada de genes extraños al mismo, dirigir estos genes al tejido adecuado y controlar su expresión. Los virus han evolucionado durante muchas generaciones para sobrepasar las barreras que el organismo opone a la entrada de sustancias extrañas y frecuentemente muestran una elevada especificidad de tejido, por lo que constituyen herramientas ideales para la expresión de sustancias beneficiosas en los distintos órganos (Anderson, 1998). Sin embargo, los virus presentan frecuentemente la limitación de la elevada cantidad de un vector viral necesaria para que la vacunación o la terapia génica sean totalmente efectivas. Esta limitación se debe compensar dirigiendo el vector a los tejidos en los que debe actuar. El uso de virus como vectores para la expresión específica de tejido es esencial para el diseño de vacunas (Conzelmann y Meyers, 1996). La especificidad de tejido se está resolviendo utilizando vectores especializados para cada caso. Así, para células que se dividen se utilizan retrovirus simples como el virus de la leucemia de Moloney (MoLV) y para las que no se dividen se utilizan retrovirus complejos como los lentivirus (HIV). La especificidad de tejido y especie de la mayor parte de los vectores virales se puede modificar por ingeniería genética facilitándoles la entrada en células de determinados tejidos (Sánchez y cols., 1999), o haciendo que los vectores entren en todas las células del organismo pero sólo se puedan expresar en determinados tejidos, imponiéndoles controles que restringen su expresión (transcripción) en determinados tipos celulares.

Los sistemas para la expresión específica de tejido de genes en vacunación o en terapia génica, que se consideran con mayor futuro son: los vectores virales recombinantes (Maramorosch y cols., 2000) y, sobre todo, los vectores auto-amplificables con expresión transitoria. Estos últimos combinan las ventajas de los vectores virales de amplificar la información genética con la bioseguridad que se requiere, al ser vectores que no pueden propagarse de una célula a otra debido a la incapacidad de completar un virus infeccioso (Enjuanes y cols., 2003; Enjuanes y cols., 2001; Glorioso, 2000; Smerdou y Liljestrom, 1999; Smerdou y Liljestrom, 2000).

Los vectores virales desarrollados hasta hace poco están basados en virus ubiquitos, algunos de ellos presentes en la población humana pero normalmente no asociados con enfermedades, tales como los virus asociados

a los adenovirus con serotipo 1. Sin embargo, los vectores derivados de lentivirus y alfavirus se basan en virus que causan enfermedades serias.

Dependiendo de la peligrosidad de un agente infeccioso, este se clasifica en niveles que van del 1 al 4, según su patogenicidad sea baja (nivel 1) o represente un peligro de muerte para los humanos, sin que se conozca un remedio para la infección que causa (nivel 4) (Centre for Disease Control and Prevention and National Institutes for Health, 1999; Comunidades Europeas, 2000). Virus del nivel 2 se consideran aquellos que pueden infectar a humanos sin causarle una enfermedad con daños clínicos aparentes, mientras que virus de nivel 3 se consideran los que pueden causar infección en humanos con repercusiones importantes, aunque normalmente no llevan asociada la muerte. Sería, por ejemplo, el caso del virus de la hepatitis C. Estos virus deben ser manipulados en laboratorios de contención biológica con niveles de seguridad del 1 al 4, dependiendo de su patogenicidad.

Los vectores más utilizados están basados en retrovirus debido al gran conocimiento sobre su estructura, función genética y ciclo de vida. Este conocimiento y su estructura genética relativamente simple facilita su manejo como vectores. Los siguientes vectores más frecuentemente utilizados están basados en virus con genomas DNA, como los poxvirus y los adenovirus y, en menor medida, los herpesvirus. Sin embargo, los vectores para la construcción de vacunas que están emergiendo con mayor fuerza están basados en virus RNA. Su gran variedad de tropismo y propiedades hace que en principio sea posible encontrar un vector RNA óptimo para cada propósito. Un resumen de los distintos tipos de vectores desarrollados recientemente, poniendo énfasis en los aspectos relacionados con su bioseguridad, se describe a continuación.

Los poxvirus son una larga familia de virus que incluye el virus de la viruela. Existen poxvirus de tres especies que pueden producir infecciones en humanos: los poxvirus de mono, el poxvirus de las vacas y el virus de la vacuna, que es el poxvirus prototipo y se ha utilizado para vacunar frente a la viruela. Los poxvirus recombinantes expresan altos niveles de genes heterólogos y pueden acomodar más de 20 kb de DNA exógeno. El DNA de estos virus no se inserta en el genoma de la célula huésped. Por lo general no se han diseñado poxvirus defectivos en replicación. Sin embargo, el virus de la vacuna se ha atenuado considerablemente. Existen estirpes como la Ankara (MVA) con una patogenicidad reducida. Asimismo, los poxvirus aviares (como el de los canarios y los de las aves) no dan un ciclo replicativo completo en células de mamífero. Las estirpes de poxvirus que se utilizan actualmente como vacunas no son completamente seguras, debido a que pueden dar lugar a encefalitis y, en algunos casos (más de

uno en 300 000), la muerte de los individuos vacunados. El resumen es que, pese al elevado esfuerzo realizado en la investigación de los poxvirus como vectores, todavía no se consideran lo suficientemente seguros para ser utilizados de forma generalizada en humanos.

Los herpesvirus simplex de tipo 1 (HSV-1) son virus con envuelta que contienen un genoma DNA bicatenario de unas 152 kb. El ácido nucleico de estos virus y el ensamblamiento de la nucleocapsida tiene lugar en el núcleo. La infección por herpesvirus puede dar lugar a un ciclo lítico o al establecimiento de una infección persistente que permanece en un estado quiescente durante años al introducirse en neuronas periféricas. Durante la infección lítica se produce una serie de expresiones génicas en cascada que permiten diseñar estrategias para usar a los HSV-1 como vectores de expresión (Laquerre y cols., 1999). La delección en el genoma viral de los genes tempranos inmediatos que activan la expresión de los genes tempranos y tardíos, y la propagación del virus defectivo en líneas celulares complementadoras, da lugar a la producción de virus que son incapaces de producir lisis celular. Estos viriones se pueden utilizar para la expresión transitoria de genes a altos niveles, y para establecer infecciones latentes que no pueden ser reactivadas ni producir lisis. Otras áreas de investigación activa en el desarrollo de vectores HSV-1 son el desarrollo de amplicones para mejorar su seguridad y la explotación de la producción de infecciones latentes. Los vectores amplicones consisten en moléculas de DNA que contienen los orígenes de replicación de HSV-1, señales de empaquetamiento del genoma viral y módulos de expresión, que se envuelven en partículas virales HSV-1. Tanto virus complementadores (Spaete y Frenkel, 1982) como combinaciones de cósmidos DNA (es decir, plásmidos especiales que permiten insertos de gran tamaño) (Fraefel y cols., 1996) pueden proporcionar las funciones virales requeridas para la replicación de DNA y el ensamblamiento del amplicón DNA en partículas virales. La habilidad de estos vectores para establecer persistencia aumenta su potencial para ser utilizados *in vivo*, para establecer expresión a largo plazo de genes en tejido neuronal. El desarrollo de vectores basados en genomas de herpesvirus ha avanzado considerablemente en los últimos años al obtenerse clones infectivos de los mismos ensamblados en cromosomas artificiales de bacterias (BACs) (Messerle y cols., 1997). Ello permite la manipulación del genoma de estos virus para atenuarlos e introducir módulos de expresión en los mismos. De hecho, los herpesvirus son los primeros genomas virales para los que se ha obtenido un cDNA infectivo clonado en un BAC.

Los herpesvirus silvestres son agentes del grupo 2. Un porcentaje significativo de la población (20%) se estima que son portadores de infec-

ciones latentes por herpesvirus (Flint y cols., 2000). Esto supone una limitación para estos vectores, dado que el mecanismo de mantenimiento y reactivación de la latencia es poco conocido. La infección de células persistentemente infectadas por vectores basados en herpesvirus podría reactivar los virus silvestres. Los vectores basados en HSV-1 se están mejorando constantemente (Laquerre y cols., 1999). La citotoxicidad de estos vectores se disminuye eliminando genes inmediatamente tempranos. El uso de cósmidos DNA para proporcionar las proteínas que no producen los virus defectivos, o los amplicones, pueden mejorar la seguridad de estos vectores al reducir las posibilidades de generación de un vector competente en replicación y propagación mediante la recombinación.

Los adenovirus se utilizan ampliamente como sistemas de expresión eucariotas (Cid-Arregui y García-Carrancá, 2000). Se trata de virus DNA con un genoma de 36 kb, un amplio espectro de huéspedes, que infectan tanto células que se dividen como en reposo y se pueden obtener títulos muy altos (10^{10} a 10^{12} ufp por ml). Los adenovirus, junto con los retrovirus, son los vectores más utilizados para vacunas y terapia génica. Se utilizan como vectores competentes o defectivos en propagación. Estos se amplifican en líneas celulares empaquetadoras que suministran los componentes en los que es defectivo el vector (Hitt y cols., 1999).

Los adenovirus normalmente no se integran en el cromosoma de la célula huésped, pero lo hacen excepcionalmente (Harui y cols., 1999). Los adenovirus se han aislado de un amplio número de especies de vertebrados y de al menos cinco especies de aves. La mayor parte de las infecciones en humanos son subclínicas; sin embargo, pueden producir infecciones respiratorias febriles, keratoconjuntivitis, gastroenteritis y cistitis hemorrágica (Horwitz, 1996). Los adenovirus pueden ser secretados durante años después de la infección y se han aislado de pacientes inmunosuprimidos. Aunque los adenovirus pueden ser oncogénicos en roedores, en humanos no se han asociado con la producción de tumores.

Los adenovirus silvestres se han clasificado como agentes de tipo 2. Se ha experimentado con adenovirus en humanos, habiéndose detectado accidentes mortales al aplicarlos en terapia génica y en la producción de vacunas para animales experimentales. Estos accidentes se han observado al tratar de aumentar su potencial inmunogénico incorporando la expresión de interleucinas, al igual que ha sucedido con el virus ectromelia que expresa la interleuquina-4 (Jackson y cols., 2001). Por ello, al igual que con otros vectores virales, todavía es necesario comprobar su seguridad siguiendo las normativas CDC-NIH y Knudsen (Knudsen, 1998).

Recientemente se ha puesto mucho énfasis en el desarrollo de virus RNA de cadena positiva o negativa, tanto con genoma único como fragmentado,

porque incluyen miembros con una elevada variedad de tropismos y propiedades. El potencial de los distintos tipos de virus RNA como vectores se resume a continuación.

Los retrovirus contienen dos copias RNA de cadena sencilla y positiva con un tamaño que oscila entre 7 y 10 kb. Forman una familia de virus que infectan a una amplia variedad de huéspedes. Con la excepción de los lentivirus, los retrovirus se replican solo en las poblaciones celulares en división. Los retrovirus establecen infecciones celulares crónicas que mantienen la producción de virus. Estos virus presentan dos características singulares. El genoma RNA se duplica a través de un intermediario de DNA (DNA provírico) y durante su replicación se produce una copia DNA a partir de una molécula de RNA mediante la DNA polimerasa RNA dependiente conocida como transcriptasa reversa. Además, el DNA proviral se debe integrar en el genoma de la célula huésped para completar el ciclo replicativo del virus.

La mayor parte de los retrovirus recombinantes se derivan de los virus de la leucemia murina (Yee, 1999). Los productos de tres genes virales *gag*, *pol* y *env*, codifican todas las proteínas requeridas para la producción de virus. Estos productos génicos también se pueden suministrar en *trans* para replicar y empaquetar los genomas virales en viriones. Ello permite la construcción de líneas celulares empaquetadoras que expresan establemente estas funciones trans-activadoras. Un vector retroviral se puede introducir en una línea celular empaquetadora dando lugar a la producción estable de virus. Alternativamente, pequeños lotes de virus se pueden producir transfectando una línea celular empaquetadora con un vector, dando lugar a una expresión transitoria (Romano y cols., 1999). Los vectores retrovirales tienen propiedades que los hacen atractivos para aplicaciones *in vivo* e *in vitro*, incluyendo la infección de células hematopoyéticas. Su tropismo se puede ampliar cambiándoles la proteína de la envuelta por la glicoproteína G del virus de la estomatitis vesicular (VSV). Una de las limitaciones de estos vectores es que su aplicación se reduce a células en división.

La mayor parte de los retrovirus son agentes del tipo 1. Uno de los mayores problemas relacionados con la seguridad de estos vectores se deriva de la posibilidad de que vectores defectivos en replicación puedan recombinar con los genes complementadores presentes en las líneas celulares empaquetadoras generando virus competentes en replicación (Yee, 1999). Para reducir la posibilidad de recombinación, los genes complementadores se han separado en distintas unidades transcripcionales y se ha delecionado la señal de empaquetamiento, con lo que la generación de un virus infectivo requeriría varias recombinaciones en una misma partícula viral, lo que reduce significativamente la posibilidad de que se genere.

Los lentivirus tienen una estructura genética más complicada que la de los virus productores de leucemia murina, dado que además de los genes gag, pol y env, incluyen varios genes que codifican proteínas reguladoras (Vif, Vpr, Vpu, Tat, Rev y Nef) que regulan la expresión génica (Joag y cols., 1996). Los lentivirus incluyen a los virus productores de la inmunodeficiencia humana (VIH), inmunodeficiencia felina (FIV) y anemia equina infecciosa (EIAV). Estos virus tienen dos características sobresalientes: infectan células que no se dividen y no requieren que se rompa la membrana nuclear para introducir su ácido nucleico en el núcleo (Naldini y Verma, 1999). Se han desarrollado lentivirus recombinantes defectivos basados sobre todo en el virus VIH-1, de forma análoga a los retrovirus descritos anteriormente, utilizando células complementadoras (Naldini y Verma, 1999; Romano y cols., 1999).

Los vectores recombinantes basados en lentivirus se derivan de patógenos humanos del tipo 3; por ello se deben extremar las precauciones para su manipulación y aplicación a humanos (Romano y cols., 1999). Para aumentar su seguridad se han creado virus defectivos que requieren líneas celulares empaquetadoras para su propagación. La mayor parte de la investigación sobre estos vectores se basa en la eliminación de los genes reguladores, sin disminuir sensiblemente el título del virus. Ello se hace para eliminar la posibilidad de recombinación y también para eliminar la toxicidad de las proteínas implicadas en regulación. Dado que estos virus pertenecen al grupo de riesgo 3 se deben realizar controles exhaustivos antes de aplicarlos a humanos.

La seguridad de los vectores basados en lentivirus ha sido ingeniosamente aumentada sustituyendo el promotor de los mismos por un promotor inducible (Berkhout, 2002; Berkhout y cols., 1999; Marzio y cols., 2001). Ello permite que el virus se replique a voluntad, induciendo el promotor artificial del mismo. De esta manera, se podría infectar un individuo con el virus modificado genéticamente, inducir su replicación durante un corto periodo de tiempo para inmunizarlo, y luego desactivar el promotor para que el virus no se siga replicando. La limitación de estos vectores es que la inducción del promotor no es absolutamente rigurosa, existiendo siempre un pequeño nivel de expresión del virus. No obstante, el equipo de Ben Berkhout ha diseñado estrategias que establecen niveles de seguridad adicionales, que convierten a estos lentivirus en candidatos para vacunas humanas (Rice y cols., 2002).

Los alfavirus son virus RNA de polaridad positiva. Miembros de esta familia, como los virus Sindis (C. Rice, Universidad Rockefeller, NY), el virus de la anemia equina venezolana (VEE) (R. Johnston, Universidad de Carolina del Norte), o el virus del bosque de Semliki (SFV, P. Liljestrom,

Stocolmo) poseen una maquinaria extraordinariamente eficaz para la amplificación de RNA y están entre los vectores vacunales más avanzados, tal como se ha puesto de manifiesto en una reunión científica reciente sobre ingeniería de virus con genomas RNA como vectores bioseguros para el desarrollo de vacunas y para terapia génica (Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, en Madrid, España) (Rice y cols., 2002). Entre las ventajas de estos vectores se incluye la facilidad de manipulación, los altos niveles de expresión, una amplia especificidad de especie y la selección de mutantes virales que no son citopáticos para células humanas.

Se han construido replicones RNA que son vectores de ciclo único y que requieren un virus complementador para replicarse. Estos RNAs competentes en replicación se pueden sintetizar por transcripción en sistemas libres de células utilizando la maquinaria de síntesis de las células. Virus como el SFV o el virus Sindbis, han evolucionado ampliamente como vectores virales defectivos. En ellos, el gen a expresar se inserta en un replicón RNA, es decir, un RNA que tiene la capacidad de auto-amplificarse (Schlesinger, 2000; Smerdou y Liljestrom, 2000). Estos vectores pueden ser administrados como moléculas RNA o como copias DNA de los replicones RNA que se expresan bajo el control de un promotor eucariótico, lo que permite su ampliación en dos etapas, una en el núcleo y otra en el citoplasma de las células. El RNA se puede administrar desnudo o encapsidado en viriones, utilizando las proteínas estructurales de los alfavirus codificadas en otra molécula de RNA, que no se encapsida en los viriones por haberle eliminado la secuencia requerida para su empaquetamiento.

Los alfavirus son transmitidos por mosquitos a los vertebrados, normalmente aves o animales. Infectan a una amplia variedad de mamíferos, reptiles, anfibios e insectos. Los vectores basados en los alfavirus SIN y SFV son comerciales, pero no los que utilizan el virus de la anemia equina venezolana, aunque se aplican por el momento solo en investigación. Se conoce relativamente poco sobre la patogenicidad del vector SIN en humanos, aunque se han descrito algunas consecuencias clínicas de la infección por SIN (Johnson y Peters, 1996). El virus SIN silvestre se considera un agente que requiere un nivel de seguridad biológica 2, mientras que el virus SFV requiere un nivel 3 y los vectores derivados del mismo un nivel 2 (P. Liljestrom, comunicación personal). Las infecciones por SFV pueden oscilar entre suaves y encefalitis fatales (Willems y cols., 1979). Los vectores defectivos basados en alfavirus se pueden considerar entre los más avanzados. Sin embargo, por el momento, estos vectores se deben manejar en laboratorios de contención biológica tipo 2, por lo que no se pueden administrar a humanos hasta que no se evalúe su seguridad, tal como se establece en la normativa de bioseguridad para laboratorios de microbio-

logía (Centre for Disease Control and Prevention and National Institutes for Health, 1999) y la del informe Knudsen de 1998 (Knudsen, 1998).

Los flavivirus son virus RNA de cadena sencilla y positiva. Ciertos miembros de la familia *Flaviviridae*, tales como el virus Kunjin y los pestivirus, también tienen un alto potencial como vectores. Se han desarrollado replicones basados en el genoma del virus Kunjin como sistemas de expresión génica no citopáticos (las células transfectadas parecen sanas y se dividen) (Khromykh y cols., 2002). Una ventaja de estos sistemas es la ausencia de inmunidad frente a estos virus y la ausencia de recombinación, tal como se ha observado durante al menos 10 años de experiencia con su administración como vacunas (Rice y cols., 2002).

El genero *Pestivirus* incluye especies tales como el virus de la diarrea bovina (BVDV), que en principio se puede utilizar como vector, puesto que se han derivado clones infectivos del mismo (H.-J. Thiel, Giessen, Germany). En vacas preñadas, la infección de la placenta puede dar lugar a la producción de virus BVDV no citopáticos que infectan de forma persistente a los animales recién-nacidos, los cuales desarrollan tolerancia inmunológica frente a la estirpe BVDV que los infecta. Pero a partir de estos virus no citopáticos se pueden originar variantes citopáticas por recombinación RNA. Las alteraciones identificadas en este proceso incluyen la inserción de genes celulares tales como el de la ubiquitina (Meyers y cols., 1991a; Meyers y cols., 1991b; Meyers y Thiel, 1996). Por tanto, para controlar la seguridad de los vectores basados en genomas de pestivirus, se debe secuenciar su genoma con el fin de determinar si han incorporado secuencias celulares. Naturalmente, esta característica los convierte en vectores con una seguridad limitada.

Nidovirus, tales como los coronavirus, tienen el genoma más grande conocido para un virus RNA (alrededor de 30 kb) y han emergido como una nueva clase de vectores basados en virus RNA de cadena positiva que inducen respuestas inmunes en mucosas, incluyendo inmunidad lactogénica (Alonso y cols., 2002; Enjuanes y cols., 2003; Enjuanes y cols., 2001; Sola y cols., 2002). La construcción de clones infectivos cDNA, generados como cromosomas artificiales de bacterias (BACs) (Almazán y cols., 2000; González y cols., 2002) o utilizando poxvirus como sistemas de clonaje (V. Thiel and S. Siddell, Würzburg, Alemania), ha facilitado el diseño de vectores competentes en replicación pero defectivos en propagación. Esta nueva clase de vectores eucariotas con múltiples mRNAs, tiene la ventaja de su elevada capacidad de clonaje (> 5 kb), para facilitar la expresión de varios genes, basada en la transcripción de múltiples RNAs subgenómicos (ver más adelante).

Los Nodavirus, en contraste con los coronavirus, son los virus RNA conocidos con el genoma más pequeño (4.5 kb). Estos virus de insectos son muy atractivos para la construcción de vectores por el elevado nivel de replicación del RNA viral mediado por una RNA polimerasa dependiente de RNA y la alta variedad de tipos celulares susceptibles a ellos procedentes de insectos, varios tipos de vertebrados, plantas, insectos, e incluso levaduras, como *Saccharomyces cerevisiae* (A. Ball, Universidad de Alabama y P. Ahlquist, Universidad de Wisconsin) (Rice y cols., 2002).

Se han descrito más de 12 tipos de **virus RNA de cadena negativa** que se pueden manipular por ingeniería genética, incluyendo el virus de la gripe, el virus de la enfermedad de Newcastle (A. García-Sastre y P. Palese, *Mount Sinai School of Medicine*, NY), y el paramixovirus SV-5 (R. Lamb, Evanston, IL, y R. Randall, St. Andrews, UK). Estos virus codifican una proteína que es un antagonista del interferón (IFN). En el caso del virus de la gripe este antagonista es la proteína NS1, mientras que en el caso del virus de Newcastle SV5 se denomina proteína V (Didcock y cols., 1999; Goodbourn y cols., 2000; Randall, 2002). Se ha postulado que todos los virus RNA de cadena negativa han evolucionado para contrarrestar la acción de la respuesta del huésped a la infección viral mediada por IFN. La eliminación del gen que codifica el antagonista del IFN reduce la virulencia de la cepa, lo que tiene importantes implicaciones en el desarrollo de vectores virales, vacunas y en biodefensa, dado que la presencia o ausencia del este gen modifica la agresividad de los virus.

Entre los **virus RNA de cadena negativa no segmentada** existen prototipos, como el virus del sarampión, un morbilivirus de la familia *Paramixoviridae*, que mata a más de un millón de niños por año (Rima, 2002). El virus del sarampión tiene ventajas como vector porque su genoma se puede manipular fácilmente para insertar nuevas unidades transcripcionales (Takeuchi y cols., 2002). Ello se debe a que su genoma se puede agrandar sin desestabilizar al virus, a que no se ha descrito recombinación en el mismo y a que se puede obtener una elevada concentración de partículas del virus del sarampión con un bajo coste de producción. El principal problema de las vacunas derivadas del virus del sarampión es la inducción de inmunosupresión (incluyendo linfopenia) asociada a todas las infecciones por estos morbilivirus.

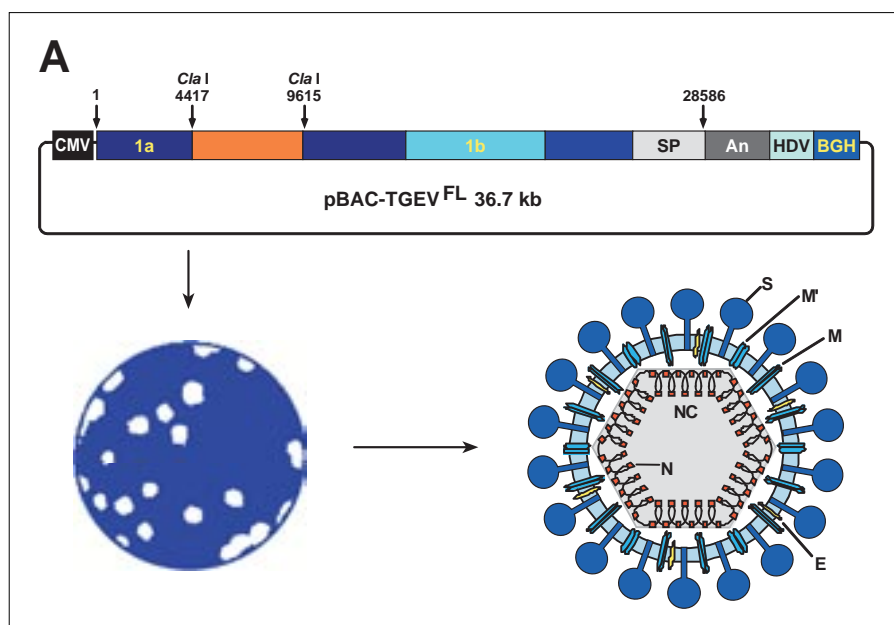
Utilizando como prototipo de los rabdovirus el virus VSV se ha demostrado que la alteración del orden de los genes lleva a una atenuación estable del mismo, como consecuencia de una disminución de los niveles de transcripción de determinados genes. Este proceso da lugar a vacunas seguras, particularmente en virus con genomas de polaridad negativa, en los que no se ha descrito recombinación que permita restablecer el orden de los genes (Flanagan y cols., 2001). En el caso del virus VSV la reordena-

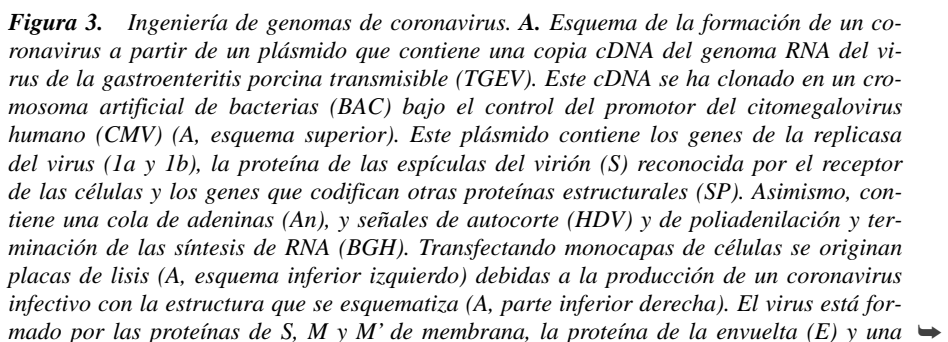
ción de los genes permanece estable después de más de 25 pases en cultivos celulares y de 10 pases en ratón.

DISEÑO DE VACUNAS

La mayor parte de los virus infectan las mucosas o las utilizan como vía de entrada. Por ello es interesante el desarrollo de vacunas que induzcan inmunidad secretora. El uso de vectores como vacunas para la inducción de este tipo de inmunidad se basa en la observación de que la presentación del antígeno en tejidos linfoides asociados al intestino es el mejor procedimiento para la inducción de inmunidad en todas la mucosas. Cuando estos vectores se administran oralmente, actúan como vehículos que viajan a tejidos asociados a órganos linfáticos intestinales e infectan estos tejidos expresando antígenos que estimulan una respuesta inmune en los linfocitos B y T de los centros linfoides entéricos.

En nuestro laboratorio del CNB (CSIC, Madrid), se han desarrollado vectores virales para el diseño de vacunas y para terapia génica (Enjuanes y cols., 2003; Enjuanes y cols., 2001) basándose en cDNAs que codifican el genoma RNA completo de coronavirus (Almazán y cols., 2000; González y cols., 2002). Estos cDNAs se ha clonado como un cromosoma artificial de bacterias (BAC), a partir del cual se puede recuperar un virus infectivo (Fig. 3). Ello nos permite cambiar propiedades del virus como su virulencia, el tipo de antígenos que expresa y su tropismo.





➡ *cápsida que contiene la nucleoproteína (N), el RNA genómico y el extremo carboxiterminal de la proteína M. B. Producción de un virus a partir de un genoma defectivo de coronavirus utilizando una línea celular que le aporta la proteína necesaria para la formación de viriones. A partir de un plásmido que contiene un cDNA con la información necesaria para la síntesis de un coronavirus, se delecionaron los genes no esenciales 3ab, con el fin de hacer sitio para la introducción de genes que induzcan una respuesta inmune protectora frente a infecciones (B, esquema superior izquierdo). Asimismo, se generó un plásmido en el que se delecionó el gen esencial E (B, plásmido inferior izquierdo). Este plásmido no puede generar un virus infectivo en células que no producen el gen E (E^-) pero sí en las que producen esta proteína estructural del virus (E^+). La formación de viriones se detectó por fluorescencia con anticuerpos específicos de las proteínas del virus (B, panel derecho). S, E, M, y N, proteínas estructurales del virus TGEV. 7, proteína no estructural.*

Al diseñar estos vectores para su uso en humanos, su bioseguridad es esencial. Para aumentarla, se eliminaron secuencias del genoma viral que codifican proteínas esenciales para la generación de nuevos virus infectivos, impidiendo su multiplicación y la propagación a otros tejidos o individuos y la reversión a formas virulentas, lo que los convierte en vacunas eficaces y seguras (Ortego y cols., 2002; Ortego y cols., 2003; Sola y cols., 2002). Estos replicones sólo se pueden encapsidar en un virus en el laboratorio o en la fábrica de vacunas utilizando células empaquetadoras que les aportan los componentes esenciales para reconstruir el virus. Consideramos que este tipo de vectores virales para el diseño de vacunas o terapia génica son los de elección en el nuevo milenio, dado que suponen un compromiso entre eficacia y seguridad.

BIOSEGURIDAD DE LOS VECTORES VIRALES UTILIZADOS EN LA PRODUCCIÓN DE VACUNAS

Recientemente se ha revisado la seguridad de los virus modificados genéticamente (Jolly, 1999). Asimismo, en una reunión reciente sobre la ingeniería de vectores virales bioseguros para la construcción de vacunas, Brian Mahy (CDC, Atlanta) analizó como ejemplo el comportamiento de los científicos implicados en un accidente al manipular el virus Sabiá, un arnavirus, y durante la ingeniería de patógenos importantes como el virus de la gripe (Barry y cols., 1995; Mahy, 2002). Una lección del accidente ocurrido con el virus Sabiá, en el que un científico no siguió las medidas de seguridad requeridas y además no notificó el accidente (Universidad de Yale, 1994), fue notar la importancia de la supervisión del trabajo de profesionales para evitar conductas incorrectas. La ingeniería de genomas virales, tales como el del virus de la gripe, en principio pueden representar un daño potencial para los trabajadores y para el público en general. Afortunadamente, nunca se han desarrollado en el laboratorio virus de la gripe

con una patogenicidad aumentada sin proponérselo de una forma deliberada, a lo largo de los últimos cuarenta años. Por lo general, los virus modificados por genética reversa son menos virulentos.

B. Rima (Universidad Queens, Belfast) ha identificado normas generales para la producción y control de vectores para vacunas recombinantes esenciales para la seguridad de los vectores (Rice y cols., 2002). La seguridad de un vector se tiene que investigar en todas las especies que infecta de forma natural. Asimismo, se debe analizar el impacto ecológico que tiene cambiar su tropismo. Por tanto, se recomienda evaluar características tales como la transmisión horizontal y la especificidad de huésped del vector vacunal. Se considera que una amplia especificidad representa un riesgo potencial.

La existencia de poblaciones de virus como quasi-especies implica un cierto grado de incertidumbre en la administración de vectores vivos. El hecho de que cada genoma viral crecido en una placa de lisis es distinto, implica que la población de virus se modificará durante la evaluación de un vector viral, dando lugar a una inseguridad sobre la virulencia de los aislados generados. Este concepto supone un principio que se detecta en el comportamiento de las poblaciones virales, que recuerda al principio de incertidumbre de W. Heisenberg. No es posible estar completamente seguro de las propiedades del nuevo vector. Por lo tanto, parece aconsejable diseñar vectores virales que sean competentes en replicación, pero que no se puedan propagar. Es más, parece imprescindible introducir elementos de control de la replicación que puedan modular e incluso desconectar la replicación del vector, tales como el propuesto por Ben Kerkhout descrito anteriormente. Aunque se reconoce que los vectores vivos son más eficientes en la inducción de respuestas inmunes (Johnston y cols., 2002), la seguridad impone limitar el control de su replicación cuando se utilizan como vectores virales para uso en humanos.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LAS VACUNAS

Desde que la vacuna de la viruela se descubrió hace más de 200 años, siempre ha habido una controversia sobre su seguridad. Las vacunas se administran a gente sana y de forma universal a los recién nacidos y a los niños, por lo que requieren una mayor seguridad que otros medicamentos que solo se administran a gente enferma. Por tanto, incluso la administración de vacunas con un pequeño riesgo de daños secundarios, puede dar lugar a un riesgo significativo para la población si se administran de forma general. La tolerancia frente a los efectos adversos de la vacunas varía debido a la diferencia entre el riesgo real y el percibido por la población, y

la malignidad de la enfermedad que se previene. Cuando las infecciones por la difteria, el sarampión y la polio eran comunes en nuestra sociedad, se aceptaba con mayor facilidad el riesgo asociado a la seguridad incompleta de las vacunas. Conforme los programas de inmunización han aumentado su éxito y el riesgo de contraer esas enfermedades ha disminuido, la aceptación de los efectos secundarios de las vacunas también se ha reducido drásticamente (Halsey, 2002).

Antes de que las autoridades sanitarias aprueben la administración de vacunas se realizan controles en los que se comparan los efectos de estas con los de un placebo. Para comprobar la eficacia y ausencia de efectos secundarios de las vacunas, se realizan estudios epidemiológicos en los que normalmente se utiliza un número relativamente limitado de individuos, frecuentemente menos de diez mil (Halsey, 2002). Sin embargo, se necesitarían ensayos con un número superior de personas (más de 50.000) para poder detectar los efectos secundarios que se presentan con baja frecuencia. Estos efectos normalmente solo se descubren después de iniciado el uso general de las vacunas, cuando se promueve la vacunación masiva de la población. Tal fue el caso de la vacuna contra rotavirus probada para su uso recientemente en EEUU. Al comenzar su administración masiva a la población infantil, se mostró que en algunos casos producía invaginación del intestino (Beale, 2002; Franco y Greenberg, 2001). Para controlar los efectos adversos de las vacunas, existe la obligación en EEUU y en otros países de registrar estos efectos a través de sistemas de control, tales como el *Vaccine Adverse Events Reporting System* (VAERS). Este se mantiene mediante una colaboración entre el CDC y la *Food and Drug Administration* (FDA) (Chen y cols., 1994). El CDC también ha implementado un sistema de recogida de datos sobre vacunaciones procedentes de un número amplio de individuos. Estos datos se recogen en el *Vaccine Safety Data-link* (Chen y cols., 2000). Otras bases de datos sobre vacunas, con información muy útil, accesibles desde las redes informáticas, se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1
Información sobre vacunas en la Web

Organización	Página Web
AAP	www.aap.org
CDC	www.cdc.gov
Consejos sobre agujas	www.immunize.org
IVS	www.vaccinesafety.edu
NNii	www.immunizationifo.org
FDA VAERS	www.fda.gov/cber/vaers

Lamentablemente, en el pasado se han descrito incidencias asociadas con la administración de vacunas. Estos efectos secundarios obviamente son mucho menos frecuentes que los producidos por la infección con el virus silvestre (Tabla 2). Los mecanismos responsables de los efectos secundarios de las vacunas se pueden agrupar en dos conjuntos, uno que incluye aquellos procesos que afectan a un número limitado de individuos, como los derivados del proceso de inyección (dolor, traumas por desmayos, lesiones locales del tejido, errores en la reconstitución de la vacuna, efectos directos debidos a pirógenos, adyuvantes y conservantes como timerosal). El otro grupo tiene una mayor repercusión potencial y en él se incluyen la inactivación incompleta del agente infeccioso base de la vacuna, las consecuencias de la replicación del agente vacunal y la respuesta del huésped a componentes de la vacuna (Halsey, 2003). Por ejemplo, cuando un niño se encuentra incubando la infección por un poliovirus silvestre, se aumenta la probabilidad de producir una parálisis residual en la extremidad que se inyecta. Ello probablemente es consecuencia de facilitar la entrada del virus a una terminal nerviosa que ha sido dañada durante la inyección. El virus viajaría a la médula espinal y paralizaría las neuronas motoras (Wyatt, 1985). Un estudio en Rumanía mostró que inyecciones múltiples en una extremidad se asociaban al desarrollo de parálisis residual provocada por vacunas contra la polio administradas oralmente. La producción de parálisis por la administración de la vacuna oral ocurre en aproximadamente 1 de 760.000 individuos vacunados por primera vez. De estos niños aproximadamente una cuarta parte sufre previamente una inmunodeficiencia, pero la mayor parte de los casos de parálisis se dan en individuos normales.

TABLA 2
Incidencias debidas a las infecciones y a la vacunación*

Infeción-vacuna	Complicación	Infeción	Vacuna	Relación
Polio Oral	Parálisis	1/1000	1/1,000,000	1,000+
Sarampión	Encefalitis	1/1000	1/1,000,000	1,000+
Varicela	Ataxia Cerebral	4/1000	1/1,000,000	4,000+
Tétanos	Muerte	1/10	<1/1,000,000	100,000+

* (Halsey, 2003).

Un análisis retrospectivo ha permitido determinar que los casos esporádicos de polio observados en Egipto entre 1989 y 1998 pueden haberse debido a la vacunación. Asimismo, recientemente se han dado brotes de polio asociados a la vacunación en la zona del Caribe (República Dominicana, 2001) (Clarke, 2001). Esto ha supuesto un duro golpe para la cam-

paña de erradicación de la polio, dado que en 1994 la Organización Panamericana de la Salud (PAHO) certificó que las Américas estaban libres de polio desde 1994. Se conocía que bajo la presión selectiva del microentorno del intestino, los virus proporcionados en la vacunación oral contra la polio (OPV), el virus vacunal puede mutar a estirpes virulentas (Abraham y cols., 1993). Ello solo nos recuerda que la seguridad de las vacunas se debe mejorar constantemente.

La contaminación involuntaria de vacunas con otros agentes se ha dado en el pasado. Por ejemplo, en 1962 el virus simio 40 (SV40) contaminó las células de riñón de mono donde se preparaba la vacuna de la polio (Shah, 2000). Afortunadamente el virus se ha encontrado en personas que nunca sufrieron tumores y se ha demostrado que no existe una relación causal entre la presencia del virus en la vacuna de la polio y el desarrollo de tumores. En 1942, un brote de hepatitis que afectó a 25.585 militares de EEUU se asoció a la administración de una vacuna contra la fiebre amarilla. Inmediatamente se sospechó que la fuente de la infección era el suero que se había añadido para estabilizar la vacuna (Verstraeten, 2000 octubre). En la actualidad la producción de vacunas incluye amplios controles para asegurar la ausencia de agentes infectivos.

La respuesta inmune del huésped a componentes de las vacunas también se ha considerado la causa de efectos secundarios asociados a su administración. Por ejemplo, después de inyectar determinadas vacunas se ha observado anafilaxis y el síndrome de Stevens Johnson (un síndrome severo y agudo de la piel caracterizado por enrojecimiento de la mácula, que cursa frecuentemente con lesiones atípicas e implicación de más de una zona de las mucosas) (Ball y cols., 2001; Institute of Medicine, 1994; Mortimer, 2001). Aunque estas reacciones son poco frecuentes, pueden causar la muerte. En el pasado, los niños con hipersensibilidad a los productos del huevo mostraron reacciones asociadas a la producción de la vacuna trivalente del sarampión, paperas y rubeola (MMR) en embriones de pollo (American Academy of Pediatrics, 2000). De hecho, la administración de vacunas para la gripe o la fiebre amarilla producidas en embriones de pollo está contraindicada en personas con hipersensibilidad inmediata frente al huevo, debido a las proteínas del mismo presentes en las vacunas.

Con la administración de la vacuna de la gripe producida en 1976 se observó un aumento del riesgo de desarrollar el síndrome Gullain-Barré, un desorden autoinmune. El riesgo atribuible a la vacuna fue de 1 en 110.000 individuos vacunados. Estudios posteriores demostraron que no había ningún riesgo asociado con las vacunas de la gripe administradas en la segunda mitad de los años 70 y en los años 80. Afortunadamente, no se ha observado ninguna otra alteración inmunológica debida a las otras vacunas.

Acusaciones falsas recientes relacionadas con la seguridad de vacunas utilizadas frecuentemente

En ocasiones algunos individuos han interpretado incorrectamente los datos procedentes del sistema VAERS, obteniendo conclusiones no fundadas sobre los efectos adversos de las vacunas. En la mayor parte de los casos estas personas han hecho observaciones y especulado más allá de los datos para establecer una relación entre las vacunas y los efectos secundarios observados. Por ejemplo, en general se ha especulado que los agentes infectivos juegan un papel en la inducción de la esclerosis múltiple (Cermelli y Jacobson, 2000). En particular, algunos médicos creyeron ver una relación entre la administración de la vacuna contra la hepatitis B y la aparición del primer episodio de esclerosis múltiple. Afortunadamente, en 1994 el Comité de Seguridad de las Vacunas del Instituto de Medicina de los EEUU revisó las evidencias proporcionadas y determinó que no eran suficientes para establecer una relación causal (Institute of Medicine, 1994). Entre 1997 y 1998 se implementaron en Francia programas para inmunizar frente a la hepatitis B adolescentes y adultos jóvenes, incluyendo individuos entre los 20 y los 40 años de edad. Algunos individuos desarrollaron un principio de esclerosis múltiple. Aunque estudios precisos demostraron que no había ningún aumento del riesgo de desarrollo de la enfermedad entre individuos vacunados y no vacunados, el Ministerio de Salud de Francia decidió suspender el programa de vacunación contra la hepatitis B en adolescentes y jóvenes adultos. Algunos medios de prensa interpretaron estas acciones como evidencia de que la vacunación frente a la hepatitis B causaba la esclerosis múltiple. Cuidadosos trabajos posteriores demostraron que la vacunación frente a la hepatitis B no aumentaba el riesgo de esclerosis múltiple (Ascherio y cols., 2001; Confavreux y cols., 2001).

La vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b se ha asociado con la producción de diabetes mellitus en niños, debido a la respuesta autoinmune que la vacuna podía inducir (Classen, 1996). Sin embargo, estudios realizados en Finlandia y trabajos adicionales no demostraron la existencia de una relación entre vacunación y diabetes mellitus (Institutes for Vaccine Safety, 1999; Karvonen y cols., 1999; Wakefield y cols., 1998).

En 1998 un gastroenterólogo publicó un artículo sugiriendo que la administración de la vacuna trivalente contra la paperas, el sarampión y la rubeola (MMR) era responsable del desarrollo de autismo (Institute of Medicine, 2001). Este gastroenterólogo analizaba la posible influencia del virus del sarampión en la inflamación intestinal. Cuando preguntó a los padres de 12 niños si estos habían recibido la vacuna trivalente en las últimas dos semanas, ocho padres contestaron que sí, de lo cual infirió una causa-efecto. Equipos de expertos del Instituto de Medicina y de la Asociación

Americana de Pediatría de EEUU revisaron los datos y no encontraron sustento para la hipótesis lanzada por el gastroenterólogo (Halsey y Hyman, 2001; Institute of Medicine, 2001).

Se han difundido otras acusaciones falsas sobre la inducción de enfermedades mediante la vacunación, incluyendo la producción de asma y daño neurológico después de la administración de la vacuna trivalente de la difteria, tos ferina y tuberculosis (DTP) basada en bacterias enteras (McPhillips y Marcuse, 2001). Recientemente se han revisado las afirmaciones que indicaban que la administración de vacunas múltiples puede impedir la respuesta inmune en recién nacidos y niños, y tampoco se ha encontrado evidencia científica que sustente estas afirmaciones (Halsey, 2001).

Se podría concluir que todos los productos relacionados con la vacunación tienen algún riesgo pero que afortunadamente la mayor parte de los efectos adversos serios asociados a la vacunación raramente ocurren. No obstante, la seguridad de las vacunas del futuro debe ser aumentada y las nuevas vacunas deben ser cuidadosamente analizadas antes de aprobarse su uso general. La mayor parte de los efectos secundarios asociados con las vacunas afortunadamente están producidos por lotes que ya se han dejado de producir, y se espera que las vacunas de nueva generación estarán libres de efectos secundarios de importancia.

VACUNACIÓN Y DECISIONES POLÍTICAS

La percepción de los científicos implicados en el desarrollo de vacunas es que la tolerancia de las agencias reguladoras se ha reducido a un mínimo. No obstante, hay algunos aspectos positivos tales como la aceptación de nuevas vacunas recombinantes basándose en la reproducibilidad y en la predictibilidad del comportamiento del vector viral (Johnston y cols., 2002; Rice y cols., 2002). Es muy importante tener en cuenta que el público es un factor importante en la aceptación de vacunas. Por ello, se recomienda educar a la sociedad y a las autoridades que regulan la administración de vacunas sobre el desarrollo de nuevas tecnologías para vacunas. El excelente papel que han jugado las vacunas en la prevención de las enfermedades debe continuar, pero debido a la complejidad de los temas de bioseguridad y económicos en el desarrollo de vacunas, se podría concluir que el control de su producción debería estar en manos de los gobiernos (D. Trono, Geneva, Switzerland; Rice y cols., 2002) (Rice y cols., 2002).

La investigación sobre patógenos peligrosos se ha analizado recientemente en el contexto de la seguridad en el mundo actual, en relación con el bioterrorismo. La respuesta en EE UU ha sido la firma de un documento

(*Public Health Safety and Bioterrorism Preparedness and Response Act*) por el presidente de los EEUU George W. Bush el 12 de junio de 2002. En este documento se solicita al Centro para el Control de Enfermedades Infecciosas (CDC) y al Departamento de Agricultura de EEUU (USDA) que elaboren una lista de agentes y toxinas que supongan un peligro potencial para la seguridad y salud pública, que ha sido publicada en diciembre de 2002 (<http://www.bt.cdc.gov>). El documento también pide un aumento del control sobre agentes biológicos peligrosos, el control de las instalaciones a las que se transfieren esos agentes biológicos y limita el acceso a las instalaciones donde se trabaja con estos agentes.

Algunos virus modificados genéticamente y ciertas moléculas también se están controlando. Estas incluyen los ácidos nucleicos de longitud completa de algunos virus, ácidos nucleicos de mas de 100 nucleótidos del virus de la viruela, y secuencias que codifican factores de virulencia con capacidad para causar enfermedades. El incremento de las acciones terroristas aconseja aumentar la responsabilidad en el trabajo de investigación con patógenos, y educar y mantener un diálogo con los legisladores, cuya tarea es proteger a las personas.

Anteriormente se indicaba que las estirpes de poxvirus que se utilizan como vacunas no son completamente seguras, debido a que pueden dar lugar a encefalitis y, en algunos casos (más de uno en 300 000), a la muerte de los individuos vacunados. Por ello no se aconseja la vacunación con estos virus, salvo en poblaciones de riesgo, como el personal de laboratorio que trabaja con estos virus, personal médico o de intervención inmediata (por ejemplo, en el caso de un ataque bioterrorista equipos especializados de la policía o de los bomberos). A raíz del los ataques bioterroristas del 11 de septiembre del 2002 y la destrucción de Irak en el año 2003, se ha recomendado la vacunación frente a los poxvirus por el gobierno americano. Las consecuencias de una campaña de vacunación contra la viruela han sido ampliamente debatidas (Bremner y cols., 2003; Pear, 2003; Schraeder y Champion, 2003; Sepkowitz, 2003). Finalmente varios institutos de salud de los EEUU han reconocido que ello llevaría aparejada la muerte de al menos 1.000 norteamericanos (Miller, 2002). De hecho, en cuanto se ha iniciado la vacunación de personal militar, el número de muertes asociadas a la vacunación ha subido alarmantemente en individuos que sufrían afecciones del corazón, por lo que se ha aconsejado parar la campaña de vacunación masiva promovida por la administración norteamericana (Associated Press, 2003; DeNoon, 2003).

La vacunación tiene un alto valor intangible (Rappuoli y cols., 2002). Sin embargo, la producción de vacunas ha llegado a ser poco rentable para las compañías, lo que ha hecho que el número de fabricantes de vacunas se haya reducido de 37 a 10 desde 1967 en los EEUU (Rappuoli y cols.,

2002). El valor social de las vacunas (su eficacia en la prevención de enfermedades) es siempre muy alto, pero el beneficio económico que las empresas obtienen con su venta es limitado. En contraste, los fármacos tienen una eficacia variable contra los agentes productores de infecciones pero las compañías farmacéuticas obtienen altos beneficios con su venta (Fig. 4). Para que la producción de vacunas clásicas y el desarrollo de nuevas vacunas continúe, es necesario que se cuente con incentivos fuertes de los gobiernos en la forma de reducción de impuestos, corresponsabilización con los posibles casos de daños secundarios producidos por la vacunas, extensión del periodo de vigencia de las patentes (que en la actualidad está en 14 años), cofinanciación de la salud de los países pobres con el 0,1% del producto bruto de cada país rico, etc. Existe una correlación entre el número de muertes en niños debidas a causas prevenibles por la vacunación y la probabilidad de que una nación se vea implicada en un conflicto armado (Hotez, 2001). Inversiones a largo plazo en salud tiene mas sentido que las inversiones en armamento. O quizás, más acorde con los tiempos que corren, es posible que haya espacio para ambos tipos de inversiones en el mundo actual. De lo que no hay duda es de que el desarrollo y producción de vacunas necesita el apoyo de los Gobiernos y de las fundaciones privadas. Lo que no es de recibo, como afirmó el primer ministro de Mozambique Pascoal Mocumbi, es que «sea posible transportar refrescos fríos a la última aldea de África, pero no llevar un frigorífico que conserve vacunas. Eso me parece inmoral» (Carlin, 2003).

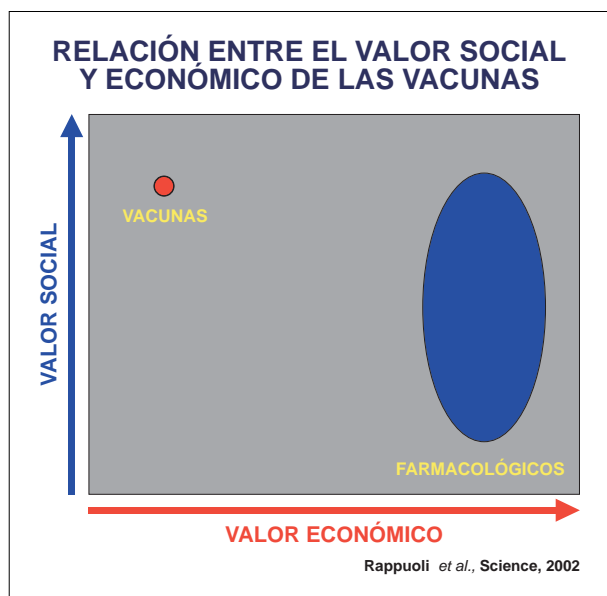


Figura 4. Relación entre el valor social y el económico de las vacunas. En la figura se esquematiza cómo las vacunas tienen un elevado valor en la prevención de enfermedades infecciosas pero cuestan relativamente poco, produciendo ingresos limitados a los productores de vacunas, mientras que los fármacos tienen una utilidad variable y proporcionan alto rendimiento económico a las compañías (Rappuoli y cols., 2002).

AGRADECIMIENTOS

Se agradecen los comentarios constructivos de Juan Antonio García y la colaboración de Verónica Hernández en la elaboración de este capítulo.

REFERENCIAS

- ABRAHAM, R.; MINOR, P.; DUNN, G.; MODLIN, J.F., & OGRA, P.L. (1993): «Shedding of virulent poliovirus revertants during immunization with oral poliovirus vaccine after prior immunization with inactivated polio vaccine». *J. Infect. Dis.*, 168, 1105-1109.
- ALMAZÁN, F.; GONZÁLEZ, J.M.; PÉNZES, Z.; IZETA, A.; CALVO, E.; PLANADURÁN, J., & ENJUANES, L. (2000): «Engineering the largest RNA virus genome as an infectious bacterial artificial chromosome». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 5516-5521.
- ALONSO, S.; IZETA, A.; SOLA, I., & ENJUANES, L. (2002): «Transcription regulatory sequences and mRNA expression levels in the coronavirus transmissible gastroenteritis virus». *J. Virol.*, 76, 1293-1308.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (2000): «Active Immunization». In: «2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases», *pickering LK*, 25th ed. Edited by L. K. Pickering. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics.
- ANDERSON, W.F. (1998): «Human gene therapy». *Nature*, 392, 25-30.
- ASCHERIO, A.; ZHANG, S.M.; HERNAN, M.A.; OLEK, M.J.; COPLAN, P.M.; BRODOVICZ, K., & WALKER, A.M. (2001): «Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis». *N. Engl. J. Med.*, 344, 327-332.
- ASSOCIATED PRESS (2003): «Military says severe reactions to smallpox vaccine are few». In: *The New York Times*, 13 febrero. New York.
- BALL, R.; BALL, L.K.; WISE, R.P.; BRAUN, M.M.; BEELER, J.A., & SALIVE, M.E. (2001): «Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system». *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 20, 219-223.
- BARRY, M.; RUSSI, M.; ARMSTRONG, L.; GELLER, D.; TESH, R.; DEMBRY, L.; GONZÁLEZ, J.P.; KHAN, A.S., & PETERS, C.J. (1995): «Brief report: treatment of a laboratory-acquired Sabia virus infection». *N. Engl. J. Med.*, 333, 294-296.
- BEALE, B. (2002): «Rotavirus vaccines, take two». *The Scientist*, 19 de agosto, págs. 34-35.

- BERKHOUT, B. (2002): «Turning retrovirus replication on and off; the design of a safer live-attenuated HIV-1 vaccine». In: *Engineering RNA Virus Genomes as Biosafe Vectors*, p. 51. Edited by C.M. Rice, W.J. Spaan & L. Enjuanes. Madrid: Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones.
- BERKHOUT, B.; VERHOEF, K.; VAN WAMEL, J.L.B., & BACK, N. (1999): «Genetic instability of live, attenuated human immunodeficiency virus vaccine strains». *J. Virol.*, 73, 1138-1145.
- BREMAN, J.G.; ARITA, I., & FENNER, F. (2003): «Preventing the return of smallpox». *N. Engl. J. Med.*, 348, 463-466.
- CARLIN, J. (2003): «Los primeros responsables de la crisis en África son sus gobiernos». In: *El País*, 26 de enero. Madrid.
- CENTRE FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION AND NATIONAL INSTITUTES FOR HEALTH, C. N. (1999): *Biosafety in microbiology and biomedical laboratories*, 4th ed., p. 250. Edited by J. Y. Richmond & R. W. McKinney. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office.
- CERMELLI, C., & JACOBSON, S. (2000): «Viruses and multiple sclerosis». *Viral Immunol.*, 13, 255-267.
- CHEN, R.T.; DEStEFANO, F.; DAVIS, R.L.; JACKSON, L.A.; THOMPSON, R.S.; MULLOOLY, J.P.; BLACK, S.B.; SHINEFIELD, H.R.; VADHEIM, C.M.; WARD, J.I., & MARCY, S.M. (2000): «The vaccine safety datalink: immunization research in health maintenance organizations in the USA». *Bull. World Health Org.*, 78, 186-194.
- CHEN, R.T.; RASTOGI, S.C.; MULLEN, J.R.; HAYES, S.W.; COCHI, S.L.; DONLON, J.A., & WASSILAK, S.G. (1994): «The vaccine adverse event reporting system (VAERS)». *Vaccine*, 12, 542-550.
- CID-ARREGUI, A., & GARCÍA-CARRANCÁ, A. (2000): *Viral vectors: basic science and gene therapy*, p. 641. Natick: Eaton Publishing.
- CLARKE, T. (2001): «Polio's last stand». *Nature*, 409, 278-280.
- CLASSEN, J. B. (1996): «The timing of immunization affects the development of diabetes in rodents». *Autoimmunity*, 24, 137-145.
- COMUNIDADES EUROPEAS (2000): «Directiva 200/54/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 18 de septiembre de 2000, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes biológicos durante el trabajo». *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*, L262, 21-45.
- CONFAVREUX, C.; SUISSA, S.; SADDIER, P.; BOURDES, V.; VUKUSIC, S., & VACCINES IN MULTIPLE SCLEROSIS STUDY GROUP (2001): «Vaccinations

- and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group». *N. Engl. J. Med.*, 344, 319-326.
- CONZELMANN, K.K., & MEYERS, G. (1996): «Genetic engineering of animal RNA viruses». *Trends Microbiol.*, 4, 386-393.
- CRODDY, E.; PÉREZ-ARMENDÁRIZ, C., & HART, J. (2002): *Chemical and biological warfare. A comprehensive survey for the concerned citizen*, p. 306. New York: Springer-Verlag New York, Inc.
- DENOON, D.J. (2003): «Real risks of smallpox debated». *Medscape Medical News*.
- DIDCOCK, L.; YOUNG, D.F.; GOODBOURN, S., & RANDALL, R.E. (1999): «The V protein of Simian Virus 5 inhibits interferon signalling by targeting STAT1 for proteasome-mediated degradation». *J. Virol.*, 73, 9928-9933.
- ENJUANES, L.; ALMAZÁN, F., & ORTEGO, J. (2003): «Virus-based vectors for gene expression in mammalian cells: Coronavirus». In: *Gene Transfer and Expression in Mammalian cells*, pp. 151-168. Edited by S.C. Makrides: Elsevier Science B.V.
- ENJUANES, L.; SOLA, I.; ALMAZÁN, F.; ORTEGO, J.; IZETA, A.; GONZÁLEZ, J.M.; ALONSO, S.; SÁNCHEZ-MORGADO, J.M.; ESCORS, D.; CALVO, E.; RIQUELME, C., & SÁNCHEZ, C.M. (2001): «Coronavirus derived expression systems». *J. Biotech.*, 88, 183-204.
- FLANAGAN, E.B.; ZAMPARO, J.M.; BALL, L.A.; RODRÍGUEZ, L., & WERTZ, G.W. (2001): «Rearrangement of the genes of vesicular stomatitis virus eliminates clinical disease in the natural host: new strategy for vaccine development». *J. Virol.*, 75, 6107-6114.
- FLINT, S.J.; ENQUIST, L.W.; KRUG, R.M.; RACANIELLO, V.R., & SKALKA, A.M. (2000): *Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis, and Control*, pp. 540-544. Washington, D.C.: ASM Press.
- FRAEFEL, C.; SONG, S.; LIM, F.; LANG, P.; YU, L.; WANG, Y.; WILD, P., & GELLER, A.I. (1996): «Helper-free transfer of herpes simplex virus type 1 plasmid vectors into neural cells». *J. Virol.*, 70, 7190-7197.
- FRANCO, M.A., & GREENBERG, H.B. (2001): «Challenges for rotavirus vaccines». *Virology*, 281, 153-155.
- GAJDUSEK, D.C.; GIBBS, C.J., & ALPERS, M. (1966): «Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees». *Nature*, 209, 794-796.
- GLORIOSO, J.C. (2000): «Perspectives on viral vector design and applications». In: *Advances in Virus Research*, pp. 403-407. Edited by K. Maramorosch, F.A. Murphy & A.J. Shatkin. San Diego: Academic Press.

- GONZÁLEZ, E. (2003): «El Pentágono desarrolla un programa secreto de armas bacteriológicas de gran potencia». En: *El País*, 5 septiembre. Madrid.
- GONZÁLEZ, J.M.; PENZES, Z.; ALMAZÁN, F.; CALVO, E., & ENJUANES, L. (2002): «Stabilization of a full-length infectious cDNA clone of transmissible gastroenteritis coronavirus by the insertion of an intron». *J. Virol.*, 76, 4655-4661.
- GOODBURN, S.; DIDCOCK, L., & RANDALL, R.E. (2000): «Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral responses and virus counter-measures». *J. Gen. Virol.*, 81, 2341-2364.
- HALSEY, N.A. (2001): «Combination vaccines: defining and addressing current safety concerns». *Clin. Infect. Dis.*, 33, 312-318.
- HALSEY, N.A. (2002): «The science of evaluation of adverse events associated with vaccination». *Semin. Pediatr. Infect. Dis.*, 13, 205-214.
- HALSEY, N.A. (2003): «Vaccine safety: real and perceived issues». In: *The vaccine book*, pp. 371-385. Edited by B.R. Bloom & P.H. Lambert. San Diego: Academic Press.
- HALSEY, N.A., & HYMAN, S.L. (2001). «Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: Report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook», Illinois, June 2000. *Pediatrics*, 107, E84.
- HARUI, A.; SUZUKI, S.; KOCHANNEK, S., & MITANI, K. (1999): «Frequency and stability of chromosomal integration of adenovirus vectors». *J. Virol.*, 73, 6141-6146.
- HITT, M.M.; PARKS, R.J., & GRAHAM, F.L. (1999): «Structure and genetic organization of adenovirus vectors». In: *The Development of Human Gene Therapy*, pp. 61-86. Edited by T. Friedmann. New York: Cold Spring Harbor Laboratory.
- HORWITZ, M.S. (1996): «Adenoviruses». In: *Fundamental Virology*, 3rd ed., pp. 2149-2171. Edited by B.N. Fields, D.M. Knipe & P.M. Howley. Philadelphia, Pa.: Lippincott-Raven.
- HOTEZ, P.J. (2001): «Vaccines as instruments of foreign policy. The new vaccines for tropical infectious diseases may have unanticipated uses beyond fighting diseases». *EMBO J.*, 2, 862-868.
- INSTITUTE OF MEDICINE (1994): *Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality*. Washington, D.C.: National Academy Press.

- INSTITUTE OF MEDICINE (2001): *Measles-mumps-rubella vaccine and autism*. Edited by K. Stratton, A. Gable, & P. Shetty *et al.* Washington, D.C.: National Academy Press.
- INSTITUTES FOR VACCINE SAFETY (1999): «Childhood immunizations and type 1 diabetes: Summary of an Institute for Vaccine Safety Workshop». *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 18, 217-222.
- JACKSON, R.J.; RAMSAY, A.J.; CHRISTENSEN, C.D.; BEATON, S.; HALL, D.F., & RAMSHAW, I.A. (2001): «Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox». *J. Virol.*, 75, 1205-1210.
- JOAG, S.V.; STEPHENS, E.B., & NARAYAN, O. (1996): «Lentiviruses». In: *Fundamental Virology*, 3rd ed., pp. 1977-1996. Edited by B.N. Fields, D.M. Knipe & P.M. Howley. Philadelphia, Pa.: Lippincott-Raven Publishers.
- JOHNSON, R.E., & PETERS, C.J. (1996): «Alphaviruses». In: *Fundamental Virology*, 3rd ed., pp. 843-898. Edited by B.N. Fields, D.M. Knipe & P.M. Howley. Philadelphia, Pa.: Lippincott-Raven.
- JOHNSTON, R.E.; DAVIS, N.L.; WEST, A.; CONNELL, M.; MONTEFIORE, D.; SWANSTROM, R.; FRELINGER, J., & JOHNSON, P.R. (2002): «Alphavirus replicon vaccines». In: *Engineering RNA virus Genomes as Biosafe Vectors*, p. 33. Edited by C.M. Rice, W.J. Spaan & L. Enjuanes. Madrid: Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones.
- JOLLY, D.J. (1999): «Emerging viral vectors». In: *The Development of Human Gene Therapy*, pp. 209-240. Edited by T. Friedmann. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- KARVONEN, M.; CEPAITIS, Z., & TUOMILEHTO, J. (1999): «Association between type 1 diabetes and *Haemophilus influenzae* type b vaccination: Birth cohort study». *Brit. Med. J.*, 318, 1169-1172.
- KHROMYKH, A.A.; HARVEY, T.J.; ANRAKU, I.; LINEDALE, R.; KONDRATIEVA, N.; GARDNER, J., & SUHRBIER, A. (2002): «Kunjin replicon-based gene expression and delivery system». In: *Engineering RNA Virus Genomes as Biosafe Vectors*, p. 28. Edited by C.M. Rice, W.J. Spaan & L. Enjuanes. Madrid: Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones.
- KIYONO, H.; OGRA, P.L., & MCGHEE, J.R. (1996): *Mucosal vaccines*, p. 479. Edited by H. Kiyono, P.L. Ogra & J.R. McGhee. San Diego: Academic Press, Inc.

- KNUDSEN, R.C. (1998): «Risk assessment for biological agents in the laboratory». In: *Rational Basic for Biocontainment: Proceedings of the Fifth National Symposium on Biosafety*. Edited by J.Y. Richmond. Mundelein, Ill.: American Biological Safety Association.
- LAQUERRE, S.; GOINS, W.F.; MORIUCHI, S.; OLIGINO, T.J.; KRISKY, D.M.; MARCONI, P.; SOARES, M.K.; COHEN, J.B., GLORIOSO, J.C., & FINK, D.J. (1999): «Gene-transfer tool: herpes simplex virus vectors». In: *The Development of Human Gene Therapy*, pp. 173-208. Edited by T. Friedmann. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- LEDERBERG, J. (1999): *Biological weapons. Limiting the threat*, p. 351. London: Belfer Center for Science and International Affairs.
- MAHY, B.W.J. (2002): «Biosafety of emerging and genetically modified viruses». In: *Engineering RNA Virus Genomes as Biosafe Vectors*, p. 55. Edited by C.M. Rice, W.J. Spaan & L. Enjuanes. Madrid: Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones.
- MARAMOROSCH, K.; MURPHY, F.A., & SHATKIN, A.J. (2000): *Advances in virus research*. San Diego: Academic Press.
- MARZIO, G.; VERHOEF, K., & BERKHOUT, B. (2001): «*In vitro* evolution of a highly replicating, doxycycline-dependent Human Immunodeficiency Virus: applications in vaccine studies». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 6342-6347.
- MCPHILLIPS, H., & MARCUSE, E.K. (2001): «Vaccine safety». *Curr. Probl. Pediatr.*, 31, 91-121.
- MESSERLE, M.; CRNKOVIC, I.; HAMMERSCHMIDT, W.; ZIEGLER, H., & KOSZINOWSKI, U.H. (1997): «Cloning and mutagenesis of a herpesvirus genome as an infectious bacterial artificial chromosome». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 14759-14763.
- MEYERS, G.; RUMENAPF, T.; TAUTZ, N.; DUBOVI, E.J., & THIEL, H.J. (1991a): «Insertion of cellular sequences in the genome of bovine viral diarrhea virus». *Arch. Virol.*, 133-142.
- MEYERS, G.; TAUTZ, N.; DUBOVI, E.J., & THIEL, H.J. (1991b): «Viral cytopathogenicity correlated with integration of ubiquitin-coding sequences». *Virology*, 180, 602-616.
- MEYERS, G., & THIEL, H.-J. (1996): «Molecular characterization of pestiviruses». *Adv. Virus Res.*, 47, 53-118.
- MILLER, H.I. (2002): «A smallpox shot in the dark». *The Scientist*, 21 de enero, pág. 64.

- MORTIMER, E.A. (2001): «Stevens-Johnson syndrome after vaccination». *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 20, 818-819.
- NALDINI, L., & VERMA, I.M. (1999): «Lentiviral vectors». In: *The Development of Human Gene Therapy*, pp. 47-60. Edited by T. Friedmann. New York, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- OLDSTONE, M.B.A. (1998): *Viruses, Plagues, and History*, First edn, p. 211. New York: Oxford University Press, Inc.
- OMS (1997): *Vacunas e inmunización: situación mundial*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- ORTEGO, J.; ESCORS, D.; LAUDE, H., & ENJUANES, L. (2002): «Generation of a replication-competent, propagation-deficient virus vector based on the transmissible gastroenteritis coronavirus genome». *J. Virol.*, 76, 11518-11529.
- ORTEGO, J.; SOLA, I.; ALMAZÁN, F.; CERIANI, J.E.; RIQUELME, C.; BALASCH, M.; PLANA-DURÁN, J. & ENJUANES, L. (2003): «Transmissible gastroenteritis coronavirus gene 7 is not essential but influences *in vivo* virus replication and virulence». *Virology*, 308, 13-22.
- PEAR, R. (2003): «Officials seek smallpox vaccine compensation fund». In: *The New York Times*, 6 de marzo. Washington.
- PIQUER, I. (2003): «EEUU planeó fabricar un laboratorio móvil bacteriológico». In: *El País*, 3 de julio. Madrid.
- RANDALL, R.E. (2002): «Genetic rescue of RNA viruses: safety issues and possible solutions». In: *Engineering RNA Virus Genomes as Biosafe Vectors*, pp. 56-57. Edited by C.M. Rice, W.J. Spaan & L. Enjuanes. Madrid: Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones.
- RAPPUOLI, R.; MILLER, H.I., & FALKOW, S. (2002): «The intangible value of vaccination». *Science*, 297, 937-939.
- RETTING, R.A. (1999): *Military use of drugs not yet approved by the FDA for CW/BW defense. Lessons from the gulf war*, p. 102. Santa Monica: RAND.
- RICE, C.M.; SPAAN, W.J., & ENJUANES, L. (2002): «Engineering RNA virus Genomes as Biosafe Vectors». In: *Workshop on Engineering RNA virus Genomes as Biosafe Vectors*, p. 87. Madrid: Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones.
- RIMA, B.K. (2002): «Biosafety of morbillivirus vectors». In: *Engineering RNA Virus Genomes as Biosafe Vectors*, pp. 60-61. Edited by C.M. Rice, W.J. Spaan & L. Enjuanes. Madrid: Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones.

- ROBINSON, H.L., & PERTMER, T.M. (2000): «DNA vaccines for viral infections: basic studies and applications». In: *Advances in Virus Research*, pp. 1-74. Edited by K. Maramorosch, F.A. Murphy & A.J. Shatkin. San Diego: Academic Press.
- ROMANO, G.; PACILIO, C., & GIORDANO, A. (1999): «Gene transfer technology in therapy: current applications and future goals». *Stem Cells*, 17, 191-202.
- SÁNCHEZ, C.M.; IZETA, A.; SÁNCHEZ-MORGADO, J.M.; ALONSO, S.; SOLA, I.; BALASCH, M.; PLANA-DURÁN, J., & ENJUANES, L. (1999): «Targeted recombination demonstrates that the spike gene of transmissible gastroenteritis coronavirus is a determinant of its enteric tropism and virulence». *J. Virol.*, 73, 7607-7618.
- SCHLESINGER, S. (2000): «Alphavirus expression vectors». In: *Advances in Virus Research*, pp. 565-577. Edited by K. Maramorosch, F.A. Murphy & A.J. Shatkin. San Diego.
- SCHRAEDER, T.L., & CAMPION, E.W. (2003): «Smallpox vaccination-The call to arms». *N. Engl. J. Med.*, 348, 381-382.
- SEPKOWITZ, K.A. (2003): «How contagious is vaccinia?». *N. Engl. J. Med.*, 348, 439-446.
- SHAH, K.V. (2000): «Does SV40 infection contribute to the development of human cancers?». *Rev. Med. Virol.*, 10, 31-43.
- SMERDOU, C., & LILJESTROM, P. (1999): «Non-viral amplification systems for gene transfer: vectors based on alphaviruses». *Curr. Opin. Mol. Therap.*, 1, 244-251.
- SMERDOU, C., & LILJESTROM, P. (2000): «Alphavirus vectors: from protein production to gene therapy». *Gene Ther. Regulat.*, 1, 33-63.
- SOLA, I.; SABELLA, P., & ENJUANES, L. (2004): *Tissue specific targeting of rotavirus neutralizing antibodies using vectors based on coronavirus genome*. Submitted.
- SPAETE, R.R., & FRENKEL, N. (1982): «The herpes simplex virus amplicon: a new eukaryotic defective-virus cloning-amplifying vector». *Cell*, 30, 295-304.
- TAKEUCHI, K.; TAKEDA, M.; MIYAJIMA, N.; KOBUNE, F.; TANABAYASHI, K., & TASHIRO, M. (2002): «Recombinant wild-type and Edmonston strain measles viruses bearing heterologous H proteins: role of H protein in cell fusion and host cell specificity». *J. Virol.*, 76, 4891-4900.

- VERSTRAETEN, T. (2000, octubre): «Data presented at the advisory committee on immunization practices». *Centre for Control and Prevention of Infections Diseases*.
- WAKEFIELD, A.J.; MURCH, S.H.; ANTHONY, A.; LINNELL, J.; CASSON, D.M.; MALIK, M.; BERELOWITZ, M.; DHILLON, A.P.; THOMSON, M.A.; HARVEY, P.; VALENTINE, A.; DAVIES, S.E., & WALKER-SMITH, J.A. (1998): «Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children». *Lancet*, 351, 637-641.
- WARREN, K.S. (1986): «New scientific opportunities and old obstacles in vaccine development». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 9275-9277.
- WILLEMS, W.R.; KALUZA, G.; BOSCHEK, C.B.; BAUER, H.; HAGER, H.; SCHÜTZ, H.-J., & FEISTNER, H. (1979): «Semliki Forest virus: cause of a fatal case of human encephalitis». *Science*, 203, 1127-1129.
- WYATT, H.V. (1985): «Provocation of poliomyelitis by multiple infections». *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 79, 355-358.
- YEE, J.-K. (1999): «Retroviral vectors». In: *The Development of Human Gene Therapy*, pp. 21-45. Edited by T. Friedmann. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA ENFERMEDADES INFECCIOSAS. UN PROBLEMA QUE ES GLOBAL NECESITA UNA RESPUESTA GLOBAL

CARLOS ALONSO

Centro de Biología Molecular. CSIC. Madrid

INTRODUCCIÓN

Al tratar los aspectos éticos del desarrollo de vacunas contra ciertas enfermedades y particularmente contra las enfermedades infecciosas, lo primero que hay que establecer de forma inequívoca es que si estas enfermedades matan aproximadamente unos 17 millones de personas al año en el mundo, la tarea de investigación y desarrollo (I+D) de vacunas y el poner a disposición de esta tarea de I+D todos los requisitos financieros necesarios para llevarla a cabo, es un imperativo ético. Además, si mueren 17 millones de personas al año por causa de estas enfermedades, es presumible que se deba multiplicar por 10, como mínimo, la cantidad de personas que a lo largo de un año estarán afectadas de forma severa por las enfermedades que causan tales muertes. La imagen de la muerte cada año de cinco millones de niños porque no tienen acceso a una vacunación, que por otro lado en muchos casos podría ser asequible, representa una de las mayores tragedias y de las más sangrantes de nuestro milenio. Por tanto, el control de las enfermedades infecciosas debe encuadrarse dentro de un programa de justicia, por parte de las naciones ricas, sobre todo cuando lo que se pretende es desarrollar vacunas contra las enfermedades que afectan a una gran masa de la población, especialmente la más desfavorecida y sometida a alto riesgo de mortalidad. Este deber se incrementa si la enfer-

medad se ensaña con esas poblaciones porque no tienen acceso a las alternativas terapéuticas. En concreto, las enfermedades infecciosas son la segunda causa de muerte y la principal causa de discapacidad real en términos de duración y calidad de la vida (un año de discapacidad real equivale a un año de pérdida de vida saludable). Por otro lado, para las naciones que padecen esas enfermedades las consecuencias económicas de estos hechos son incalculables. Pero los problemas de las enfermedades infecciosas no se plantean sólo en las naciones en vías de desarrollo, sino que también representan un problema grave en naciones desarrolladas. Por ejemplo, las enfermedades infecciosas son la tercera causa de mortalidad en EEUU (WHR, 2000; Pinner y cols., 1996).

A pesar del intenso esfuerzo que se ha realizado en las últimas décadas para llevar a cabo inmunizaciones a nivel global en naciones en desarrollo y de las grandes cantidades de dinero que se han puesto a disposición de ONGs, gobiernos y fundaciones para tal fin, mucho queda todavía por hacer (Robbins y Freeman, 1988). Aunque las enfermedades cardiovasculares y el cáncer aparecen en el horizonte como los grandes retos del futuro, las enfermedades infecciosas permanecerán como una característica dominante de salud internacional en el siglo XXI (Garrett, 2001; Frauci, A.S., 2001). A pesar de este hecho, lo más sorprendente es que en los últimos años se ha producido un enlentecimiento del proceso de inmunización global y aún de la investigación en vacunas y se ha reducido la financiación para estos fines por razones que son difíciles de señalar. Es muy probable que el interés por la globalización esté conduciendo, paradójicamente, a un proceso de globalización institucional y a una des-globalización a nivel de los individuos y de problemas concretos. El enlentecimiento del proceso global del cuidado de la salud pública mundial puede, además, probablemente ser debido a que las enfermedades infecciosas más comunes de tipo viral han aparentemente casi desaparecido y a que la vacunación contra algunas de estas enfermedades ha entrado a formar parte de forma institucional de las campañas de salud pública de las naciones. No se puede olvidar, por otro lado, que en la actualidad la política de investigación discurre por otros derroteros que los dictados por las enfermedades infecciosas propias de los trópicos. Sería muy interesante estudiar la sociología de este hecho dado que desde un punto de vista sanitario de salud global, la falta de atención a las enfermedades infecciosas no se atiene a lo que ocurre en la realidad, pues se estima que el costo que ocasiona la malaria por persona, como ejemplo, es 100 veces más alto que el costo de la prevención (WHO, 2002). Hasta hace muy poco tiempo los aspectos éticos asociados a la elaboración de vacunas se habían centrado en temas relacionados con la investigación, la seguridad, eficiencia y durabilidad, la razón costo / beneficio / riesgo, la selección de sujetos adecuados para la experimentación y

la realización de los mismos con el consentimiento informado pertinente. En este contexto se había descuidado la ética de la experimentación animal dada la urgencia de desarrollar vacunas eficaces para humanos. En la actualidad, la ética de la experimentación animal ha suscitado un gran interés. Obviamente, los problemas éticos relacionados con la experimentación animal deben ser contemplados con rigor y han de ser evaluados en relación con el parámetro beneficio humano. En la actualidad, al tiempo que la reflexión ética tiene que centrarse en estos problemas, debe encuadrarse en un marco más global de tipo social y de distribución de recursos humanos, políticos y económicos.

RE-EVALUACIÓN DE LAS POLÍTICAS DE SALUD PÚBLICA INTERNACIONAL

Dada la intensidad y magnitud de los fenómenos migratorios, las políticas de salud pública internacional deberán ser re-evaluadas puesto que las enfermedades migran a grandes velocidades lo mismo que los vectores y pueden aparecer en regiones donde no existe el más mínimo grado de experiencia no solo epidemiológica o política sanitaria, sino de naturaleza inmune en la población contra tal enfermedad, puesto que ésta no había entrado en contacto con tal enfermedad anteriormente. Por eso ciertas enfermedades infecciosas de las que se conoce poco están emergiendo o re-emergiendo con más vigor. Con frecuencia, las campañas de salud pública no tienen en cuenta la aparición de enfermedades infecciosas que por ser, en principio, minoritarias pueden llegar a convertirse en problema global al encontrar en su migración poblaciones enteras sin defensa. Tal puede ser el caso del SIDA (virus HIV) y la alarma producida por el virus del síndrome respiratorio agudo y grave (SARS). Al no haber estado los humanos en contacto reciente con los virus no habían diseñado evolutiva ni genéticamente mecanismos de defensa o selección de fenotipos resistentes. Además, las enfermedades nuevas pueden ser de difícil erradicación porque, frecuentemente, contra ellas o contra las variedades re-emergentes no existe profilaxis farmacológica ni vacunal. El olvido del peligro que representan las nuevas situaciones epidemiológicas puede, también, ser debido a que el peso real de las inmunizaciones masivas está en función de las enfermedades existentes en una población dada, tanto por su incidencia como por su prevalencia. A ellas se presta especial atención en descuido de otras (Krause, 1981; UNAIDS, 2000). Ahora bien, el descuido no sólo se debe a razones económicas.

Enfermedades emergentes son aquellas que en una población determinada no se habían reconocido previamente como tales enfermedades o aque-

llas que por su aparente baja incidencia no habían sido reconocidas como un peligro global. Al tener baja incidencia se pensaba que podrían ser controladas y que en cualquier caso no constituían objeto de preocupación. El SIDA es un ejemplo prototipo de una enfermedad o síndrome infeccioso emergente con un impacto global no reconocido con anterioridad. Más bien, en el momento de su aparición se catalogó como una enfermedad puntual que podría ser controlada. Su difusión ha alcanzado límites insospechados. Más grave será su difusión cuando comience, como ya lo está haciendo en determinadas zonas, a asociarse con otras infecciones y a potenciarse de forma sinérgica con ellas. En tales casos, una infección concreta que podría ser controlada por el organismo de forma natural se convierte en preponderante. Enfermedades re-emergentes son aquellas de las que se tenía noticia y contra las que se había luchado con éxito y que se pensaba que habían desaparecido, pero que reaparecen de forma más virulenta. El problema se agudiza si aparecen en un nuevo ambiente epidemiológico. Por ejemplo, la pandemia de la influenza de 1918, 1957 y 1969 es una enfermedad de este tipo (Crosby, 1989). Se estima que si la viruela no hubiera sido erradicada, habría habido 350 millones de víctimas nuevas en los últimos 20 años y unas 40 millones de muertes (CDC.GOB; Breman y LeDuc, 2001).

A pesar de todo, hay que reconocer que en la última década el panorama de ralentización del cuidado de salud pública internacional parece que está cambiando no solo a nivel de grandes discursos sino también de hechos. Un ejemplo claro de esta tendencia es el anuncio hecho por el G8 de la creación de una agencia multinacional para combatir y reducir de forma significativa las pandemias generadas por el SIDA, tuberculosis, y malaria, entre otras enfermedades, para el año 2010. Parece que existe la tendencia, anunciada por este grupo, de generar un nuevo programa que conduzca a una estrategia de salud pública internacional más eficaz. El titular de esta iniciativa sería la Fundación para una Salud Global. Es una lástima, sin embargo, que estos anuncios lleguen tarde y que el descuido del estado de la salud pública internacional esté ocurriendo en un momento en el que los resultados de I+D y los esfuerzos de vacunación a nivel mundial, descritos y publicados en la literatura científica, están demostrando claramente que la inmunización global contra enfermedades infecciosas es eficaz. Además, los programas de vacunación son las medidas más satisfactorias de control de las enfermedades infecciosas, las menos costosas y las que proporcionan más beneficio, relativas al costo, dentro de otros programas de salud pública. Si esto es así, los requerimientos tanto económicos como de actividad académica que se establezcan necesarios para que se puedan desarrollar nuevas vacunas contra las enfermedades infecciosas existentes y contra las emergentes, tienen que implementarse como deber

de justicia distributiva. Por eso deben hacerse todos los esfuerzos necesarios para poner a disposición de los agentes involucrados en I+D los recursos para ello.

Para realizar una actividad eficaz de I+D en relación con las enfermedades que son más propias de los países no desarrollados, es necesario tener en cuenta que los aspectos científicos y financieros necesarios para generar vacunas eficaces no pueden desentenderse de los aspectos sociológicos de las poblaciones en las que se han de aplicar esas vacunas. No se puede olvidar que, por ejemplo, el cambio de patrón en la incidencia de tuberculosis en el siglo XIX empezó a cambiar de forma drástica mucho antes de que estuvieran disponibles los sistemas profilácticos y terapéuticos existentes en la actualidad. La revolución sanitaria que se llevó a cabo a finales del siglo XIX es debida, en gran medida, a un cambio en la cultura y estilos de vida. La falta de entendimiento entre los protagonistas del proceso de I+D y los países receptores de la vacunas es una de las razones fundamentales por las que ha surgido tal grado de desconfianza entre ambos. Esta desconfianza puede hacer abortar el proceso de desarrollo que va desde la identificación de un producto hasta su aplicación. Esto quiere decir que no se puede hacer investigación sobre vacunas sin atender a los campos de acción y las regiones donde se vayan a distribuir esas vacunas. Por esa razón la actividad I+D y los estudios epidemiológicos y ensayos clínicos tienen que encuadrarse en un marco global que incluya, también, a las naciones receptoras de las vacunas en el proceso de I+D. Por estas razones es imperativo encuadrar la discusión sobre el desarrollo de vacunas en un contexto que contemple no solo los aspectos científicos sino los económicos, culturales y políticos.

NUEVO MARCO DE I+D PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS

Para que exista un buen entendimiento entre los países receptores y los proveedores de los productos vacunales, no basta que las naciones no desarrolladas participen en la realización de los ensayos clínicos. Más aún, la restricción de estas naciones a la realización de los ensayos clínicos, sin proponer de forma clara que ellos se involucren en los programas de I+D, parece ser contraproducente. No es tampoco suficiente informar a la población receptora de las vacunas sobre la manera cómo el desarrollo de la investigación se ha llevado a cabo y sobre cuáles son los riesgos que lleva consigo su aplicación, sino que se ha de formar a los equipos que van a llevar a cabo el ensayo para que entiendan cuál ha sido el proceso de I+D. Esto no se podrá hacer de forma apropiada si estos grupos no están involucrados en el proceso. Se ha de tener un cuidado exquisito en evitar que

la presión que lleva a realizar inmunizaciones prematuras por temor a la extensión de una determinada enfermedad dentro de una población, fuerce a seguir procedimientos no éticos o dudosamente éticos, sobre todo en grupos vulnerables. Si se han de asumir riesgos tanto por los patrocinadores del ensayo como por los ejecutores y los receptores, estos riesgos deben tomarse con toda responsabilidad por todos los grupos. Por otro lado, también los resultados de los ensayos, cualesquiera que sean, deberán ser aceptados de forma consciente y responsable por todos y cada uno de los participantes del ensayo, bien sean promotores o receptores. La aceptación no será responsable si no ha habido una recta participación en el proceso. Existen datos que demuestran que las presiones fuerzan a iniciar ensayos clínicos en ausencia de los más básicos requerimientos éticos. Por otro lado, no es menos preocupante el hecho de que porque un producto vacunal haya demostrado ser eficaz en animales modelo de laboratorio se plantee realizar estudios en humanos, sin haber hecho extensos estudios en mamíferos superiores no humanos, aun cuando se cumplan los requisitos estipulados para las fases I y II. Se ha de evitar realizar ensayos cuando las evidencias de su eficacia son bajas o cuando los mismos investigadores no están persuadidos de su potencial eficacia, simplemente porque los patrocinadores quieran conocer con más profundidad las potencialidades del producto.

Por eso, para evitar los inconvenientes que llevan a la toma de decisiones no éticas en la realización de ensayos clínicos, se debería considerar la posibilidad de que los equipos humanos y las poblaciones que toman parte del ensayo entren a formar parte del verdadero desarrollo del producto. Más aún, las naciones receptoras deberían ser consideradas como socios del esfuerzo en I+D de aquellas naciones que aportan el peso del conocimiento para la investigación y del inicio del proceso de desarrollo, aún en la etapa preclínica. En realidad no se comprende por qué esas naciones y esos equipos que después van a tomar el peso del ensayo clínico humano no puedan intervenir de forma activa en las primeras etapas del desarrollo a nivel subclínico. En este supuesto, las personas que después van a desarrollar esos ensayos clínicos conocerían de primera mano los datos del producto que van a ensayar en sus poblaciones. En este caso la aceptación del éxito o del fracaso sí sería responsable. De lo contrario, las naciones en desarrollo nunca podrán aceptar de forma consciente e íntegra, en gran parte por desconocimiento pero también por desconfianza, el producto desarrollado por otros, al ignorar el proceso de I+D. En este caso, a quienes distribuyen el producto vacunal se les considerará como dominadores o, cuando mejor, salvadores. Estamos en unos momentos históricos, sin embargo, donde ninguna de estas consideraciones, la dominación o la salvación gratuita, es ya admisible. La aceptación que emerge de la dominación en el terreno de la salud, por parte de las naciones en desarrollo,

es un auténtico *boomerang* que se revuelve contra el dominador. La salvación tampoco es aceptable porque considera al receptor como sujeto de lástima e inhábil para salir de su situación y, en último término, como no autónomo.

Es cierto que habrá muchos casos en los que los ensayos no implicarán riesgos notables para la población sometida al ensayo y, por lo tanto, la aceptabilidad del producto estará garantizada. Pero habrá otros muchos casos, y probablemente los más numerosos en el futuro, en los que los productos a ensayar implicarán riesgos notables o grandes incertidumbres, con relación a la eficacia del producto, en determinados sectores de la población y en individuos concretos, dada su base genética. Esta situación fuerza a proveer seguros cuantiosos que puedan contrarrestar los riesgos, lo que encarece notablemente el costo de los ensayos. Es muy probable que el grado de eficacia de las futuras vacunas no alcance nunca el nivel de las existentes diseñadas para enfermedades poco complejas, si es que existe alguna enfermedad poco compleja. Las vacunas bacterianas y virales, conocidas hasta ahora, han sido complejas pero su erradicación ha sido simple, en términos históricos. Las nuevas infecciones que emergen parece que serán extraordinariamente más complejas. Esto fuerza a analizar si una vacuna determinada, por el hecho de que tenga una eficacia limitada en una población, deba ser desechada cuando se está en una situación de absoluta indefensión.

Cada vez somos más conscientes de que, dada la complejidad de las poblaciones, es previsible que no se pueda encontrar un producto que vaya a ser eficaz, contra una enfermedad infecciosa o no infecciosa, en todos los miembros de una población (sometida a ensayo) o que se pueda excluir *a priori*, que no vaya a ser tóxico para algún individuo de esa población. Más aún, el que algunas vacunas hayan tenido éxito en el control de una enfermedad en una población limitada, no excluye que por las peculiaridades genéticas y ambientales de las poblaciones no vayan a ser nocivas para algunos individuos pertenecientes a esas poblaciones. Este hecho ha ocurrido aún con las vacunas conocidas que han sido eficaces a nivel global. Es necesario tener en cuenta que los riesgos son siempre de naturaleza personal e individual, mientras que en casos de salud pública los beneficios que se invocan para la aceptación de una terapia son de naturaleza social. En este caso, puesto que el sujeto del riesgo y del beneficio no es el mismo individuo, se plantean situaciones éticas que es necesario asumir con toda responsabilidad. Así pues, es necesario discutir con claridad si el sujeto del ensayo, como individuo, tiene que —o puede— aceptar un riesgo desconocido para él, simplemente porque la realización del ensayo clínico pueda redundar en beneficio social. Si esto fuera así y se diera una respuesta afirmativa a la pregunta, la sociedad tendría que asumir el riesgo individual

proporcionando compensación puntual adecuada al riesgo contraído. El individuo dañado debe sentirse amparado, como individuo en un grupo, por haber asumido el riesgo. Es decir, su actitud necesita tener un reconocimiento social.

Tal puede ser el caso de las enfermedades infecciosas o pandemias que a toda costa es necesario prevenir o detener en su expansión, aún a sabiendas de que algunos miembros de la población no van a quedar protegidos. La utilización de este tipo de productos en ensayos clínicos, que consta que poseen cierta toxicidad para el receptor, como pueden ser aquellos que se utilizan para tratar y detener la expansión del SIDA, estarían justificados por razones de salud pública. No es lícito ni ético, sin embargo, por esa única razón utilizar a las personas que tienen esas enfermedades como simples sujetos de experimentación bajo el anuncio de grandes beneficios. Tales personas tienen que asumir el riesgo de una no protección. Para asumir ese riesgo estos individuos deben poder conocer cuál es la situación real y sentirse parte del proceso de mejora de la salud internacional. Son las situaciones reales las que plantean los auténticos problemas de balance entre beneficio privado (individual) frente a beneficio público. La disyuntiva ética se pone de manifiesto todavía de forma más virulenta en aquellos casos en los que el beneficiario futuro no es el actual sujeto de la experimentación y en los que éste no es el beneficiario del producto terapéutico. Por ejemplo, esto es lo que sucede con las futuras vacunas llamadas terapéuticas. Estas vacunas tienen como misión no tanto prevenir como reconducir el sistema inmune para que afronte la situación de infección. Un caso similar puede ser aquel en que los individuos sujetos del ensayo están sanos y no están expuestos de forma permanente y natural al agente infectivo. La sociedad tiene que ser consciente de estas anomalías, compensar la actitud de los individuos e informarles adecuadamente de la situación.

Tradicionalmente los riesgos que podían asumir las personas en los ensayos clínicos se justificaban por la promesa de grandes beneficios para ellos o para su comunidad. Para ello habían manifestado su consentimiento informado. Sin embargo, la experiencia ha demostrado que con frecuencia esto no ocurre. Por eso la OMS insiste de forma reiterada en que es necesario asegurar que no se realice ningún ensayo en países donde no se ha desarrollado la actividad de I+D (vacuna) si antes no se han previsto las medidas para que la disponibilidad de los tratamientos terapéuticos se haga efectiva en esas poblaciones. Los mismos pronunciamientos se encuentran en la Declaración de Helsinki y en los documentos de las naciones Unidas sobre el desarrollo de vacunas contra SIDA. Se ha proclamado en la actualidad que es un prerequisite ético que productos que han mostrado ser eficaces en un ensayo clínico deben estar disponibles para la población su-

jeto del ensayo y a riesgo y que este prerequisite debe ser establecido antes de que comience el ensayo. La realidad es que esto no siempre se cumple. Más bien, parece que lo normal es lo contrario. No es este el caso de la vacunas pues hasta ahora no se ha identificado ninguna que sea eficaz, aparte de las conocidas e introducidas en los programas de vacunación masiva. Hay que reconocer que este hecho no es fácil de cumplimentar, pues para ello se requiere no solo la existencia de relaciones fluidas y transparentes entre los responsables de las naciones, sino entre socios y de estos con las poblaciones sometidas al ensayo. Se requiere además, un cambio de mentalidad de todos los agentes del proceso de I+D. No hay que olvidar, por otro lado, que para implementar esta exigencia ética es necesario tener en cuenta también el parecer de aquellos que padecen los riesgos de las enfermedades. Por otro lado, como algunos dicen, la puesta en la práctica de esta exigencia ética puede impedir el futuro desarrollo de vacunas contra las enfermedades que padecen. Este puede ser el caso, pero no porque la exigencia ética no sea correcta. La exigencia ética debe permanecer. La solución está en buscar una alternativa al hecho de que los países en donde se llevan a cabo los ensayos se consideren como receptores y no como agentes colaboradores y que exista proporcionalidad y transparencia en la gestión del valor añadido de cada una de las colaboraciones.

Una forma eficaz de asegurar que los agentes involucrados en el desarrollo global del producto se sientan comprometidos en un mismo que-hacer sería proponer que los países o la población sometida a ensayo, y aún ambos agentes, formaran parte integrante del proceso de I+D junto con los agentes promotores del proceso de investigación, como indiqué con anterioridad. Soy conciente de que esta propuesta plantea problemas difíciles de resolver y que complica tanto administrativamente como financieramente el proceso de I+D. Pero no creo que existan muchas otras alternativas reales. Es necesario tener en cuenta, además, que de hecho la mayor parte de los ensayos de vacunas se realizan en los países en vías de desarrollo aún antes de que existan garantías de que las vacunas estarán disponibles en aquellas naciones una vez que se demuestre que son eficaces. Este hecho manifiesta no sólo que en la actualidad se incumple lo que está establecido, o cuando menos aconsejado por la OMS, sino cuán lejos se está de un pensamiento global como el expuesto con anterioridad. La pregunta es si es posible llegar a un acuerdo de disponibilidad real de las vacunas antes de que se realice el ensayo. Creo que si no se produce un cambio radical en las relaciones entre naciones productoras de vacunas y las receptoras, no se podrá garantizar *a priori* tal disponibilidad, particularmente si se sigue excluyendo a esos países del proceso global de I+D. Este supuesto lo demuestra el hecho de que los países en desarrollo tienen de hecho una accesibilidad muy limitada a aquellas drogas cuya eficacia contra enfer-

medades concretas ya está demostrada. Si esto ocurre con respecto a las drogas ya desarrolladas y disponibles en el mercado, no se ve razón para que esto no vaya a ocurrir en el caso de vacunas que todavía están en proceso de investigación. Con las leyes de derechos de patente en la mano, si los países en vías de desarrollo están excluidos del proceso de I+D, no podrán nunca acceder a los productos por falta de recursos.

Si, por otro lado, los países en vías de desarrollo participaran en los programas de I+D, la protección derivada de la patente de los productos sería participada y podrían de esta forma acceder a los productos. Sería necesario tratar *a priori* cómo sería la participación, si por países o por grupos. Evidentemente, esto fuerza a establecer nuevas reglas de juego en los programas de I+D. No es cierto que en esta situación desaparecieran los derechos de patente. Sí sería cierto que la propiedad de los derechos de patente sería compartida. Los derechos de patente estarían derivados del hecho de haber participado en el ensayo clínico. El ensayo, en toda su complejidad, entraría a formar parte del desarrollo del producto y le proporcionaría un valor añadido que no tendría sin él. Probablemente, además, habría que entender que ese ensayo clínico forma parte también de la investigación. El ensayo clínico no sería, no lo es en realidad, solo un estudio de su eficacia. Es un paso más, entre otros, del I+D. Si el ensayo de eficacia en animales modelo es un prerequisite para que se puedan reivindicar derechos de protección, no debería ser menos valioso demostrar eficacia en los receptores finales. Los animales modelo en los que se ensaya el producto no pueden reivindicar beneficios, pero los individuos humanos sobre los que se examina ese producto sí pueden. Los receptores y protagonistas del ensayo (entendidos en sentido global) no solo deberían tener beneficios porque pueden reivindicarlos, sino porque son verdaderos protagonistas del programa de I+D. Ellos con su actividad y su vida son los que determinan si el producto es válido o no. Tanto la validez del producto como su ineficacia definen un producto como droga o como vacuna. Este conocimiento pertenece a la actividad de Investigación (I). La reivindicación de beneficios debería considerarse como una consecuencia de su actividad y de su participación en el programa total de desarrollo del producto. Es, por tanto, un derecho. Evidentemente, este panorama que he definido presupone una reevaluación del proceso de I+D relacionado con la generación de vacunas (y también de drogas).

Estoy convencido de que una vez realizados los ajustes administrativos y financieros necesarios, las industrias de las naciones desarrolladas y las de las naciones no desarrolladas saldrían beneficiadas. Pero tales ajustes no sólo tienen que realizarse en las naciones desarrolladas y sus industrias. En éstas el ajuste tendría que ser financiero y de mentalidad. El mayor ajuste debería hacerse en las naciones en desarrollo pues supone la introducción

de una cultura que no tienen. Estas naciones deben asumir su parte de responsabilidad en tal tipo de asociación. La nueva cultura que deberían adquirir sería de orden, fundamentalmente, organizativo y educacional. En este presupuesto gran parte de los problemas éticos actuales derivados de los ensayos clínicos relacionados con conflictos de intereses y falta de información adecuada se reducirían. Para no ser ingenuos, sin embargo, es conveniente señalar que es posible que aparecieran otros conflictos debidos a la falta de acoplamiento entre los sectores involucrados. Pero no hay por qué pensar, *a priori*, que los nuevos problemas fueran insalvables. Más bien pienso que los problemas que pudieran surgir tendrían una solución mejor que los actuales, que comprobamos que no son fácilmente solucionados dada la estructura en la que están cimentados. Propone Hervé Bazín que la inmunización es uno de los problemas mayores con los que se enfrenta la sociedad actual. Su empleo nos confronta con grandes problemas éticos. Sin embargo, dado que este problema es ya viejo, es posible que podamos aprender algo del pasado. Por eso lo más razonable es educar entendiendo que educar no es forzar. Es necesario educar porque la vacunación es un acto médico que generará beneficios pero también riesgos (Bazín, 2002). La propuesta de Bazín de que la vacunación es un acto médico implica, además, que los agentes de los países no desarrollados, que llevan a cabo los ensayos clínicos, deben participar activamente en el debate público sobre los beneficios y riesgos de las vacunas puesto que la vacunación es parte de su actividad como profesionales. La existencia de una vacuna con riesgo cero es un mito. En este sentido no creo que exista alternativa a la propuesta de que si se quiere proceder no sólo éticamente, sino eficazmente, es necesario estudiar cuáles son los mecanismos que hagan posible la participación activa de los países en vías de desarrollo y las naciones desarrolladas en los programas de I+D con relación a la generación de vacunas de aplicación global.

La propuesta anteriormente indicada se presenta como más urgente porque con el fenómeno de la globalización las nuevas tecnologías hacen que los productos lleguen fácilmente al mercado y se difuminen por los países ricos, mientras que la falta persistente de acceso a esos productos por parte de los países pobres acelera la diferencia entre ambos y aumenta el contraste. Este contraste puede finalizar en tragedia porque fuerza a los países pobres a la emigración indiscriminada y a romper las reglas del juego establecidas de la convivencia. Estas situaciones originan también diferencias dramáticas en morbilidad y mortalidad con el subsiguiente desequilibrio social no sólo entre naciones sino aún dentro de una misma nación. Véase, por ejemplo, la restricción de las naciones en vías de desarrollo, y aún dentro de una misma población, al acceso a drogas contra el SIDA. A estos problemas se suman las emigraciones masivas que promueven la apa-

rición de enfermedades emergentes ante las que no se tenía experiencia ni a nivel inmune ni epidemiológico.

INTERNACIONALIZACIÓN DEL PROCESO DE I+D

Ante los hechos que observamos y que reflejan la presente de descoordinación entre productores y receptores de vacunas, y puesto que el problema de la disponibilidad de los productos parece que no se puede resolver garantizándola antes de que comiencen los ensayos clínicos, no existen sino dos alternativas: o los ensayos clínicos de vacunas no se deben llevar a cabo en los países en vías de desarrollo con los perjuicios que eso puede acarrear, o se debe proceder a realizar estos ensayos estableciendo las mejores condiciones éticas para que se lleven cabo, aún asumiendo que no estarán fácilmente disponibles los productos en esos países. Esconder el problema y dar la impresión de que las vacunas estarán disponibles una vez que se realicen los ensayos no sólo es perder la oportunidad de establecer las condiciones realistas de la participación de las naciones no desarrolladas en los ensayos clínicos, sino no estar en la realidad (Robbins y Arita, 1994). No cabe duda de que la disyuntiva parece cínica pero en la actualidad no hace sino reflejar la realidad. Si no queremos caer en el cinismo la situación debe cambiar. No hay alternativa a una respuesta global que encuadre la colaboración (asociación participativa) en el proceso I+D de todos los agentes que intervienen en el desarrollo de un producto.

Creo que este punto de vista no está frecuentemente expuesto en los entornos de colaboración de I+D entre naciones desarrolladas y naciones en desarrollo, y en particular en las discusiones sobre quiénes son los titulares de los beneficios del desarrollo de productos vacunales. Normalmente, las naciones desarrolladas son los agentes de I+D y los propietarios de los productos. Creo, sin embargo, que el tema de la asociación y de la participación en las tareas de I+D y la determinación de a quién pertenecen los beneficios de los productos vacunales, que implican ensayos clínicos humanos en otras regiones diferentes a donde se han llevado a cabo los trabajos de investigación, es un tema que se debería considerar seriamente. Con frecuencia, los países receptores de los productos de I+D desarrollados por otros no tienen más remedio que aceptar esos productos. Si no los aceptan, no pueden remediar su situación. Pero esta aceptación puede convertirse en chantaje. El hecho de que los individuos de las naciones no desarrolladas no tengan acceso a los productos terapéuticos no puede ser nunca excusa para que en ellos se realicen ensayos que no se permitirían en otras situaciones en el supuesto de que es mejor algo que nada. Esta frase, por obvia, no significa nada, puesto que lo que es necesario hacer es que to-

dos los individuos, y no un 50%, tengan acceso a los productos. La investigación de un producto bajo ensayo puede que no caiga dentro de la propiedad de los agentes sometidos a ensayo, pero, como indiqué con anterioridad, el hecho de que el producto se revele como útil o ineficaz sí lo es. La razón es que los individuos sujeto del ensayo son elementos no sólo imprescindibles, de forma material, para que se lleve a cabo el ensayo y, por tanto, el desarrollo del producto, sino que son agentes activos del proceso. No se puede patentar el producto para su utilización como vacuna si no se demuestra de forma convincente que es útil. ¿Demostrar que un producto es eficaz en animales presupone que va a ser eficaz en humanos? Los sujetos del ensayo clínico con su actividad demuestran que lo es o que no lo es. En este caso la novedad patentable es que pueda servir como profilaxis o terapia contra la enfermedad en humanos. Sin esa novedad, no debería aceptarse la patente pues la eficacia en animales modelo no demuestra utilidad para humanos.

La presión actual sobre el cuidado de la salud mundial en el campo de las vacunas se centra en la inmunización contra enfermedades infecciosas, pero estamos dándonos cuenta de que la metodología que conduce al control de otras enfermedades mediante vacunas, que actualmente no catalogamos como infecciosas, será muy parecida a la desarrollada para las enfermedades infecciosas. La metodología consiste en poder controlar de forma apropiada el sistema inmune y hacerle responder de forma específica. Sorprendentemente, el desarrollo de vacunas contra las enfermedades infecciosas, por su carácter de emergentes en naciones desarrolladas, está cada vez más presente y de forma inusitada, además de apremiante, en las agendas de políticos y organizaciones no gubernamentales. La razón es que si se quiere tener una población con actividad económica, ésta debe estar sana. Por tanto, la atención al desarrollo de vacunas se ha enfocado tanto hacia los aspectos científicos como hacia los económicos pues son éstos los que conducen al desarrollo de las poblaciones y a la estabilidad política. Algunos piensan que ciertas agencias internacionales podrían establecer centros apropiados para el desarrollo de las vacunas más necesitadas para llevar a cabo inmunizaciones a nivel mundial. Esta podría ser una alternativa, pero no creo que el esfuerzo académico o administrativo de un único centro pudiera llevar al éxito. Aún en este caso habría que determinar el lugar donde se situaría tal centro, puesto que esta circunstancia es determinante.

Desde mi punto de vista, idealmente, el centro de I+D participativa debería situarse en la región donde se sitúa el problema sanitario por la sencilla razón de que ellos conocen la realidad de la situación. De lo contrario, volveríamos a disociar los intereses de la Investigación y la etapa del desarrollo real, además de distanciar los esfuerzos de ambas actividades y de

los lugares de su aplicación. En cualquier caso la región donde se realizan los ensayos no debe convertirse nunca en zona de provisión de material de análisis biológico, como ha sido hasta ahora en la mayor parte de los casos. De no ser así, los programas de I+D se considerarían propios de las naciones desarrolladas. A esas naciones se las consideraría capaces de trabajo intelectual y formativo llamadas a resolver los problemas de las naciones menos desarrolladas. Estas últimas estarían siempre en dependencia de aquellas y en deuda. Esta falacia, además de injusta, no tiene en cuenta, como indicábamos con anterioridad, que una importante parte del desarrollo de una vacuna debe centrarse en los ensayos clínicos de eficacia del producto que necesariamente, antes o después, tienen que realizarse donde se sitúa el problema dada la peculiaridad de esas poblaciones. Las fases I y II podrían llevarse a cabo en las naciones desarrolladas porque son ellas las que tienen, por el momento, las infraestructuras para hacerlo. Pero eso no quiere decir que esa sea la situación ideal. De hecho, en muchos casos los resultados de las fases I y II realizadas en las naciones desarrolladas no son los mismos que los obtenidos en los lugares donde se va a llevar a cabo el ensayo clínico, pues el sistema inmune de ambas poblaciones es diferente, fundamentalmente por el estado nutricional de esas poblaciones y presencia de infecciones recurrentes y concomitantes. Los resultados de las fases I y II deben simultanearse en ambos ambientes y, sobre todo, analizar las discrepancias y la razón de ellas. Por la misma razón los estudios de fase III deben realizarse de forma simultánea en ambos ambientes. Es esencial que existan políticas claras a este respecto. Sin embargo, la presión del riesgo puede conducir a que productos no aprobados para su ensayo en poblaciones sanas de naciones desarrolladas se utilicen en ensayos en poblaciones a riesgo de infección. Estas situaciones deben ser analizadas detenidamente por todos los agentes involucrados en los ensayos examinando las razones que fuerzan a ello. En estos casos el análisis debe ser transparente y no sólo motivado por razones de un no bien definido beneficio social. En estos casos, más aún, aparece que el receptor es agente del desarrollo.

Hay que tener en cuenta, por otro lado, que obstáculos económicos y políticos, centrados en problemas institucionales, impiden el desarrollo de vacunas para enfermedades existentes en países no desarrollados. La razón fundamental es que estas naciones no pueden llevar el peso de la actividad necesaria de I+D. Este hecho es desafortunado cuando no se puede poner en duda que los conocimientos necesarios para tal fin existen en la academia. Por eso se debe manifestar de forma clara que, si existen obstáculos para el desarrollo de vacunas estos obstáculos no son de índole académica sino económica y política. Los programas de vacunación masiva a nivel global se han podido realizar porque los productores de las vacunas, am-

pliamente utilizadas en programas de inmunización global, han vendido estas vacunas a bajo precio o las han donado a la OMS o a las ONGs. En la mayoría de los casos lo han hecho porque ya habían reembolsado gran parte de los costos de investigación. Tal puede ser el caso alcanzado por la OMC con respecto a drogas contra SIDA. La liberalización de los derechos de patente para tales productos puede ayudar a generar esos productos a menor costo, pero aún en ese caso los productores se considerarán que son deudores de tales concesiones. En mi opinión este sistema es injusto y poco equitativo. En la actualidad, para el desarrollo de vacunas, la liberalización de patentes por parte de países productores no se llevará a cabo puesto que el desarrollo de vacunas contra enfermedades protozoarias parece ser más complejo que las desarrolladas con anterioridad contra los virus conocidos, con excepción del HIV, y requerir una inversión mucho mayor. Para contrarrestar estos efectos, agencias con financiación pública y privada han promovido la creación de sociedades mixtas asumiendo que tales asociaciones ayudarán a nivelar esfuerzos, combinarlos y actuar de forma complementaria (Lasker y cols., 2001). Es un buen intento pero no se dirige a la raíz del problema.

La generación de nuevas vacunas excederá en un orden de magnitud la sofisticación de las vacunas existentes no solo por sus requerimientos técnicos sino por razones administrativas en cuanto a los registros y controles de seguridad. Es necesario tener en cuenta que la mayor parte de los nuevos productos estarán producidos por sistemas biotecnológicos. Esto requerirá aportar una mayor financiación no solo al proceso de generar los productos sino, más aún, al proceso del ensayo. Cada vez más las instituciones políticas y las agencias reguladoras requieren mayores controles cuando se efectúa investigación con humanos. La producción masiva de vacunas contra polio y viruela, por ejemplo, requería poco más que un simple cultivo de células y se conocía que la exposición previa al virus generaba inmunidad. No parece que ese sea el caso en el futuro. La experiencia inmunológica para la mayor parte de las enfermedades tropicales no parece que genere inmunidad protectora. Así, es posible que para suscitar respuestas inmunes apropiadas se necesite inducir en los individuos un grado de sofisticación del sistema inmune que no se produce de forma natural, como parece ser el caso para las enfermedades virales más comunes. Se necesitará desarrollar nuevas tecnologías, nuevos vectores y, sobre todo, nuevos adyuvantes que sean capaces de orientar la respuesta inmune contra antígenos naturales de forma dirigida y probablemente contraria a la que hacen los antígenos de forma autónoma en la naturaleza. Así, pues, es necesario formar puentes entre las tecnologías presentes en el mundo desarrollado y las ciencias sociales que estudien la situación de los países en vías de desarrollo. Es este un punto de tal relevancia que parece que en el

futuro el desarrollo de vacunas no se circunscribirá al aspecto académico de investigación y ensayo clínico, sino que tendrá como requisito *sine quo non*, el análisis de las poblaciones y el cómo una vacuna puede ser empleada de forma apropiada. Si no se presta atención a este tema es posible que se descarten vacunas válidas, o los procesos de investigación sobre algunas de ellas, porque no sean altamente eficaces en una población determinada, o así pueda parecer en unas condiciones concretas. Sin embargo, tal vacuna podría ser eficaz en otra población. Esta posibilidad real hace más complejo el desarrollo de un producto al mismo tiempo que lo encarece.

Así, es imperativo estudiar la epidemiología de la población antes y después del ensayo y en particular las razones por las que puede haber fracasado un estudio siendo así que se partía de unos datos que avalaban la relevancia inmunológica del producto y la validez del comienzo del estudio. Si, por ejemplo, se hubieran realizado ensayos clínicos con una vacuna contra SIDA o malaria y éstos hubieran sido negativos, pero existieran indicios razonables de que esa vacuna pudiera ser eficaz en otras poblaciones donde la presión infectiva fuera menor, ¿estaría justificado proseguir con otros ensayos en esas poblaciones? ¿Habría que descartar el producto por completo o debería proseguirse la actividad de los ensayos, siempre obviamente, teniendo en cuenta los datos anteriores obtenidos en esa población? ¿Cuál sería la actitud ética a seguir en el caso de poseer un producto vacunal del que se tuvieran indicios de su eficacia en animales de experimentación pero que no indujera respuesta inmune de forma significativa en humanos en fases preliminares a los ensayos de protección? ¿Deberían abandonarse los ensayos clínicos con ese producto? Parece cierto que, si la investigación del producto se ha realizado sin la asociación de los países no desarrollados y si ellos no son los co-protagonistas del proceso de I+D, la respuesta a tales preguntas sería que debía abandonarse el desarrollo del producto por no ser ético el ensayo clínico. Otra respuesta muy diferente se daría en el caso de una asociación de I+D entre ambos sectores: los productores y los receptores. Ambos formarían parte del programa de I+D. La diferente respuesta ética se debería a que la ética de los ensayos está en función de las situaciones. El grado de confianza en el producto y el grado de beneficio que se puede obtener de su utilización, teniendo en cuenta la presión de la enfermedad, define en parte la ética del ensayo.

UNA PROPUESTA DE GLOBALIDAD

Frecuentemente, los programas tradicionales de salud pública se han visto confrontados con la disponibilidad de una financiación limitada, con problemas sociales complejos y con movimientos migratorios de gran mag-

nitud. Normalmente, los recursos logísticos y financieros provenían del estado. En la actualidad las industrias de capital privado se han dado cuenta de la importancia que tiene en la actividad económica global el estado de salud pública de la población tanto a largo como a corto plazo. Por eso en la actualidad las industrias comprenden la necesidad de involucrarse en campañas de salud pública, aceptando su parte de responsabilidad. Hay un sentir común que propone que las naciones desarrolladas que investigan sobre sistemas de prevención de enfermedades infecciosas deben financiar con un cierto grado de altruismo los estudios sobre las estrategias terapéuticas necesarias para tratar aquellas enfermedades no presentes en su entorno. Esto es cierto, pero no se puede pedir de forma realista a las industrias que renuncien a sus deseos de obtener beneficios. En la estructura actual es imposible hacerlo. Sí se les puede pedir, sin embargo, que no sea éste el único motivo de su acción, sobre todo cuando se es consciente de que los países pobres no pueden sufragar los costos de la investigación y, con frecuencia, la adquisición del producto.

Recientemente, muchas organizaciones relacionadas con salud pública internacional han propuesto la creación de sociedades con el sector privado. De hecho muchas instituciones académicas han formado entidades en colaboración con industrias de capital privado para llevar a cabo actividades de investigación para el desarrollo de terapias, fundamentalmente vacunas. El Banco Mundial favorece estas iniciativas como parte de la creación de un marco de cooperación amplio entre naciones. Lo mismo ocurre con la OMS. El director general ha promovido la creación de asociaciones entre el sector público y privado. Pasos parecidos están dando las ONG, conscientes de que por sí solas no podrán afrontar el reto que supone luchar contra las enfermedades infecciosas. De hecho la OMS participa en un gran número de asociaciones con financiación pública-privada. Estas asociaciones trascienden las barreras nacionales. Su actividad es servir de puente entre agentes industriales y organizaciones intergubernamentales para lograr un marco global de salud sobre la base de acuerdos mutuos y una definición explícita de las tareas (Buse y Walt, 2000; WHO, 1993; Jamison y Mosley, 1991). Las fundaciones de carácter privado son también conscientes de la situación y promueven el estudio de sistemas que propicien y determinen las reglas que rijan estas asociaciones. No parece que existan alternativas a estos esfuerzos. Ni la financiación pública ni la privada, que busca beneficios, ni las aportaciones privadas sin ánimo de lucro podrán afrontar el problema de mejorar el estado de la salud internacional.

Si las industrias no se involucran en la actividad de programar I+D con las naciones no desarrolladas y éstas no participan con las industrias de las naciones desarrolladas en los programas de I+D, se caería en el círculo vicioso en el que estamos sumidos. Las industrias querrían obtener unos be-

neficios de su investigación, que no pueden obtener por falta de clientes. Los receptores de los productos no pueden desarrollarlos ni tienen acceso a ellos cuando han sido desarrollados por otros. Este círculo vicioso, que parece ser propio de las reglas institucionales del comercio libre, tal y como se está entendiendo, tiene que romperse. Esta ruptura no puede hacerse a menos que ésta se realice de forma institucional. No bastan buenas voluntades. En este campo, particularmente, las buenas voluntades fracasan si no van precedidas por estudios serios sobre la viabilidad de las propuestas. Puesto que las enfermedades infecciosas del mundo desarrollado, industrializado, difieren sustancialmente de las del mundo no desarrollado, no parece que haya otra alternativa a que las naciones ricas, que son las que pueden hacer en la actualidad el trabajo de I+D, colaboren en esa tarea con las que deben emplear los productos. La pregunta fundamental en este momento es si este sentir y la propuesta de que las naciones ricas empleen parte de sus beneficios en el proceso de I+D para el desarrollo de vacunas contra enfermedades propias, y emergentes en los países pobres, es realista o no. No lo será si no se diseñan estrategias específicas para ello y que sean apropiadas para implementar esas acciones.

Dada la magnitud del problema de I+D en el entorno del desarrollo de vacunas eficaces contra organismos complejos (técnica, de complejidad individual y poblacional, económicos y de relaciones entre socios), no parece que el esfuerzo financiero de un Estado y menos de una sola industria, pueda conducir a producir vacunas eficaces contra la mayor parte de las enfermedades que están surgiendo. Mucho menos tendrán capacidad de salvar los riesgos de una investigación costosa y que no va a revertir en beneficios inmediatos, medidos en la escala de la economía real: Capaces al menos de balancear los costos. Nuestra atención hasta este momento está fija en la erradicación y tratamiento de unas pocas enfermedades infecciosas, por el peligro de pandemia. Pero la situación en la actualidad es mucho más complicada. Tenemos que tener en cuenta, además, que no son sólo las enfermedades infecciosas las que se pueden y se podrán combatir en el futuro con vacunas, sino que estas herramientas profilácticas y terapéuticas se extenderán también al control de, por ejemplo, enfermedades más complejas como puede ser el cáncer, las artritis y las alergias. Basta comprobar que el mayor esfuerzo de I+D que se está haciendo con respecto a la nueva modalidad de terapia genética va dirigido a potenciar el sistema inmune y combatir el cáncer. En último término, esta modalidad de terapia genética es una variante de la vacunación. ¿Cuál sería el panorama de salud pública internacional en el caso en el que se hubieran erradicado o disminuido drásticamente algunas de las enfermedades infecciosas de mayor prevalencia en los países no desarrollados, si en ellos se acumularan otras muchas enfermedades ausentes o controladas en las na-

ciones desarrolladas por carecer de tratamiento adecuado? En los países no desarrollados se producirá la misma transición epidemiológica que la ocurrida en los países desarrollados. No se puede permitir que, cuando llegue esta situación, aquellos se encuentren sin recursos para afrontar la situación. De lo contrario se generarán no solo las mismas masas migratorias que en la actualidad, sino se ensanchará la brecha sanitaria entre naciones.

La verdad es que, si se quiere comenzar el siglo XXI haciendo un esfuerzo serio en la mejora de la salud pública internacional, no debemos centrarnos sólo en resolver los problemas de las naciones no desarrolladas sino también aquellas de los países desarrollados que sí pueden pagar los costos de I+D y que tienen repercusión en los problemas sanitarios de las naciones no desarrolladas. Una visión más amplia ayudaría a plantear los problemas en su justa medida. Si esto ocurre, que parece ser que en el futuro será así, entonces las industrias farmacéuticas podrían involucrarse directamente en el trabajo del esfuerzo en I+D de vacunas pensando en el retorno de las inversiones haciéndose más internacionales. Al mismo tiempo las empresas farmacéuticas ganarían credibilidad al estar directamente implicadas en el desarrollo de productos asequibles para las naciones no desarrolladas, estando junto a ellas. Ahora bien, por ahora este razonamiento es solo un buen deseo y hace falta un enorme trabajo de investigación social y financiera de cómo establecer colaboraciones estables entre grupos sociales con diferentes intereses que permitan plasmar estos deseos en realidades. Ni el desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas ni las investigaciones que vayan a combatir el cáncer y las alergias, por citar algunas enfermedades, parece que puedan ser llevadas a cabo por compañías de capital privado, ni por supuesto lo pueden llevar a cabo instituciones con actividad académica soportada con financiación pública. Menos aún, las agencias internacionales y las fundaciones sin ánimo de lucro. Por eso, la disciplina del desarrollo de vacunas asumirá una gran preeminencia en el siglo XXI, tanto en las naciones desarrolladas como en las no desarrolladas. Si se quiere ser eficaz, esta actividad mixta siempre tendrá que realizarse a nivel global. Es decir, requerirá la conjunción de factores financieros estructurados en sociedades participativas. Este nivel global implica que la academia debe trabajar conjuntamente con la industria, las agencias internacionales y las fundaciones sin ánimo de lucro. En otros términos, es necesario internacionalizar la actividad I+D.

OBSTÁCULOS A UNA PROPUESTA GLOBAL

Propone Lucas (Lucas, 2000) que los sectores sociales de la academia, de las agencias internacionales, las fundaciones y la actividad pública, que

se veían unos a otros como antagónicos, sospechosos y en permanente confrontación, no tienen más remedio que entenderse. Por eso, agentes públicos y privados están siendo forzados a emprender actividades comunes y que se solapan. Sin embargo, realizar estas actividades de forma conjunta por instituciones que culturalmente son tan diferentes no es nada fácil. La actividad de la academia y la actividad de la industria aun en programas de I+D se rige por principios muy claros. Muchos de ellos son comunes pero muchos son divergentes. En la actualidad, sin embargo, esta divergencia está desapareciendo mientras que aumenta la ambigüedad en los principios, principalmente por parte de la academia al comprometerse en una actividad mixta como es la institución academia-industria. Esta actividad mixta plantea problemas nuevos, fundamentalmente para la academia. Pero desde mi punto de vista no hay alternativa a la de enlazar la actividad de I+D de la Academia y la actividad de I+D de la industria dentro de normas bien definidas. En los EEUU, por ejemplo, agencias de capital público y privado están promoviendo la realización de programas conjuntos de salud pública bajo el presupuesto de que este tipo de asociaciones hará posible que personas con diferente cultura, la propia de la academia y la de la industria, trabajen juntas y generen organizaciones que de forma sinérgica se potencien por complementación mutua. El desconocimiento mutuo entre estos agentes sociales tiene que terminar si se quiere progresar en la solución de problemas complejos y globales.

El verdadero problema de la presente situación es que no conocemos muy bien cuáles son las reglas que rigen las colaboraciones academia-industria-fundaciones. Menos aún se conocen la reglas que rigen que, a pesar de la colaboración en un objetivo común, la colaboración genere lucro social y financiero y que no haya ninguna discriminación real entre ellos. Se reconoce que las colaboraciones son positivas y conducen a innovación, puesto que pueden desarrollar mecanismos emergentes que son fruto de la colaboración y de la sinergia. Pero al mismo tiempo hay que reconocer que las relaciones entre estos sectores son frecuentemente ambiguas y nacidas de una necesidad más que del convencimiento de su eficacia. La colaboración constructiva no nace de forma espontánea simplemente por deseos voluntaristas. La construcción de una sociedad participativa en la que se mantienen las reglas del juego, sin dominación, requiere un esfuerzo nada despreciable. No existe además una única fórmula. ¿Cómo se puede lograr que instituciones con distintos intereses, valores y visiones globales puedan converger en el modo de promoción del bien común? ¿Cuáles son los criterios que permitan evaluar de forma realista los esfuerzos individuales y el éxito de la asociación? Particularmente, ¿quién delimita esos criterios para que todo el proceso funcione con transparencia y sin reticencias? Responder a estas preguntas obliga ciertamente a realizar un cambio en las es-

trategias mundiales de Investigación y a la participación e intercambio de investigadores entre países.

Otras preguntas teóricas de mayor calado se refieren a que no está bien definido qué significa ser una asociación de naturaleza pública-privada. En particular, no es fácil señalar quién configura, dentro de la asociación, los objetivos y decidirá en caso de conflicto. El objetivo ha de ser la generación de productos pero teniendo en mente los objetivos parciales de los productores y de los receptores de esos productos. Una solución a estos interrogantes sería que ambos, productores y receptores, tuvieran un objetivo común y único. Esto parece utópico. Por eso el objetivo ha de ser de carácter económico pero también social. ¿Cómo participan los socios, y bajo qué reglas, de los costos y de los beneficios del esfuerzo común teniendo en cuenta que uno de los objetivos es el valor social? ¿Qué tipo de gobierno debe controlar la participación de los diversos sectores y promover que las situaciones financieras se realicen con transparencia y eficacia? Estos razonamientos nos llevan a una conclusión: Lo que sí parece estar claro es que las asociaciones entre agentes sociales con financiación pública-privada son un requisito *sine quo non*, para que el trabajo sobre el desarrollo de vacunas y salud internacional sea eficaz (Bremán y LeDuc, 2001).

Teóricamente, es posible que la investigación para el desarrollo de una vacuna pueda ser llevada a cabo por una sola institución, pero no cabe duda de que el desarrollo de los productos no lo podrá llevar a cabo esa institución por sí sola. Hasta este momento se realizaban alianzas temporales y *ad hoc* entre individuos, instituciones o industrias. En el futuro estas asociaciones deben extenderse a establecer interacciones fuertes y más estables no solo entre grupos de investigación sino entre estos y los grupos que realizan los ensayos y los que llevan a cabo el control de los mismos. No cabe duda de que las reglas que regían las alianzas temporales no son válidas para las nuevas asociaciones que trascienden las barreras individuales. Estas asociaciones son particularmente importantes cuando se quiere intervenir en el control de infecciones emergentes o re-emergentes para las que no existía una metodología eficaz en los países no desarrollados. Un ejemplo de este tipo de asociaciones es la creada en 1998 por la Burroughs Wellcome Foundation (BWF) y la Wellcome Trust. Ambas instituciones lanzaron un programa enfocado a promover investigación entre países no desarrollados y países desarrollados sobre las enfermedades infecciosas situadas en el trópico: enfermedades generadas por parásitos, bacterias, hongos, e infecciones virales relacionadas con SIDA. En este caso cualquier centro que recibiese financiación debería convertir al trópico en el centro de operaciones. Así, el objetivo del programa era establecer colaboración, para hacer que los estudios sobre enfermedades tropicales se realizaran en áreas tropicales (Bremán y LeDuc, 2001).

Ahora bien, para llevar a cabo este proceso de investigación, de enorme sofisticación, entre países tan diversos, parece necesario que no solamente se formen asociaciones apropiadas entre grupos de investigación para realizar este tipo peculiar de estudio a nivel de laboratorio, sino que exista en la región personal apropiado que conozca el proceso de I+D y los entresijos del ensayo clínico y de la sociología del mismo. Por eso, los centros de I+D, donde quiera que se sitúen, deben trabajar conjuntamente con las entidades situadas en las regiones donde los ensayos clínicos se deberán realizar. Hay que evitar que la colaboración se sitúe a dos niveles: el que dirige el proceso y el que sirve como instrumento necesario para que el proceso se lleve a cabo de forma satisfactoria. Si esto es así, este último sujeto siempre estará en inferioridad con respecto al primero. Así pues, mi propuesta es que el empleo y disponibilidad de las vacunas en los países pobres no se separe de la investigación, del desarrollo y de la producción, de los ensayos clínicos y de la mecánica administrativa de la generación de patentes y licencias derivadas del proceso total. Sería recomendable, por tanto, que las patentes de los productos fueran participadas por los países en donde se aplican. Así, se evitaría el problema de la disponibilidad. Estos países, al participar en el programa de I+D, tendrían un mayor acceso a los productos. Desafortunadamente, éste es un deseo que tiene difícil solución. Por el momento, la mayor parte de las vacunas tendrán que estar producidas en las naciones desarrolladas y ser utilizadas en otras regiones. ¿Tiene esta situación que seguir siendo así? Si se quiere ser eficaz a nivel global esta tendencia debe cambiar.

Será interesante seguir los pasos y el funcionamiento de la Fundación para una salud global, puesto que la financiación tendrá que provenir de los países ricos en asociación con agencias de la ONU (OMS), con sectores comerciales, donantes privados y públicos, organizaciones no gubernamentales y gobiernos de países desarrollados. Los países ricos tendrán que hacer grandes aportaciones (no sólo financieras) para sostener la tendencia que conduce a prevenir y tratar las enfermedades infecciosas. Evidentemente estas aportaciones deben sumarse a las ya existentes constituyendo asociaciones multinacionales. El problema administrativo más importante en esta situación es la forma de gobierno de la nueva entidad puesto que no se tiene experiencia sobre cuál es el funcionamiento y las dinámicas de estas instituciones. No parece existir duda de que las reglas que rigen el comportamiento de asociaciones *ad hoc* entre investigadores o entidades definidas no sirven para regir los comportamientos de las instituciones integradas por asociaciones academia-industria-fundaciones-estados y para gobernar una institución que traspasa las barreras individuales y gubernamentales. Tan importante es establecer con claridad estas reglas, que hay autores que mantienen que la evidencia que presupone que la colaboración

es en sí misma una buena cosa y que induce sinergia no es tan clara, a menos que se precisen y concreten los contextos de la colaboración (Lasker y cols., 2001). Austin propone varias normas para que la colaboración pueda tener éxito: Transparencia en los objetivos, congruencia con el fin de la asociación participativa, claridad en la estrategia, establecimiento de cuáles son los valores perseguidos, creación de valor, conexión con los objetivos y las poblaciones, comunicación con los miembros de la asociación, aprendizaje constante y un compromiso serio para mantener la asociación participativa y seguir los objetivos de la misma (Austin, 2000).

En la actualidad la posibilidad de identificar moléculas que tengan propiedades específicas de modulación del sistema inmune es más realista que lo fue solamente hace 30 años. Como señalaba anteriormente, la academia posee instrumentos ágiles para trasladar sus conocimientos a instituciones situadas en las naciones no desarrolladas. El problema está en cómo plantear la asociación y en su control. La actividad del desarrollo de vacunas se ha convertido en actividad política (Hotez, 2001). Propone Hotez que un programa multilateral enfocado al control de las enfermedades infecciosas puede inducir cooperación y promover paz y estabilidad y que el control de la difusión de patógenos infecciosos puede tener más impacto que las bombas atómicas en zonas del Sudeste Asiático. Así, la vacunas contribuirán, como lo han hecho en el pasado, a extender el legado de la diplomacia basada en promoción de la salud y constituirán una forma de diplomacia para el siglo XXI. Es necesario tener en cuenta que son precisamente las naciones que más pueden promover un conflicto atómico las que más padecen el azote de las enfermedades infecciosas. Una asociación participativa entre ellas junto a las naciones desarrolladas con el objetivo de solucionar el problema de salud puede contribuir a enfocar los problemas hacia otros senderos políticos y sociales de forma eficaz. No existe la menor duda de que hay una relación entre mortalidad infantil y el número de conflictos armados.

UNA NUEVA DIPLOMACIA BASADA EN EL COMPROMISO POR LA SALUD PÚBLICA INTERNACIONAL

Sería interesante analizar por qué los intereses por resolver los problemas de salud pública han dejado de ser locales para globalizarse a nivel mundial y por qué la generación de vacunas se ha convertido en un arma de organización política. La tendencia es clara. Lo que no está tan clara es la razón por la que se promueven asociaciones y empresas con financiación pública-privada en las agendas de política internacional. Hasta ahora el arma de organización política se reducía en gran parte al mantenimiento

del orden y a evitar los problemas que interferían con el mismo. Es muy probable que la tendencia a usar la sanidad como arma de organización política sea una consecuencia de la globalización y de la conciencia de que el mundo ya no está regido por sectores encuadrados en reductos circunscritos a barreras nacionales. Mucho menos a reductos individuales. Si se ha inventado el término «mantenimiento preventivo del orden» aplicado al terrorismo, por qué no se utiliza el mismo término para generar una política global mediante la prevención de desequilibrios y desigualdades. Un mundo con mala salud no tendrá nunca estabilidad política ni sus poblaciones podrán ser agentes económicos. Los movimientos migratorios están demostrando lo peligroso de una situación de este tipo. En la mente de los agentes políticos está claro que una investigación bien programada sobre la naturaleza de las enfermedades infecciosas y sobre cómo luchar contra ellas motivará al mismo tiempo a las naciones no desarrolladas a promover la infraestructura y el avance tecnológico necesario para que los conocimientos se traduzcan en realidad operativa. Para ello es necesario abandonar el viejo esquema colonialista y hacer que sean las propias naciones en vías de desarrollo, con la aportación financiera de las naciones desarrolladas, las que establezcan sus propias estructuras. Ahora bien, para ello es necesario que las naciones ricas inviertan para dar el impulso inicial al establecimiento de tales estructuras. De lo contrario, esas naciones seguirán siendo colonias del desarrollo tecnológico y científico de las naciones desarrolladas y no podrán nunca beneficiarse del conocimiento que se ha obtenido de sus poblaciones ni de los productos de los que ellos han sido directos actores. Por esta razón será necesario movilizar las voluntades políticas a nivel nacional e internacional para obtener soporte financiero para el desarrollo científico de vacunas y su implantación en países en vías de desarrollo. Pero tengamos en cuenta que la actividad científica, por importante que sea, no es la pieza fundamental del proceso de I+D en el entorno del desarrollo de vacunas.

Por eso los problemas éticos del desarrollo de vacunas hay que situarlos en horizontes más amplios que los puramente individuales, sin olvidar estos. Es cierto que el beneficio social no puede invocarse nunca para soslayar la existencia de riesgos individuales y para ocultar los problemas invocando beneficios sociales. Pero tenemos que darnos cuenta de que el beneficio social y el estado de salud internacional juega también un papel importante en el proceso de I+D relacionado con vacunas y que es un imperativo de justicia involucrarse en esa tarea. Puesto que no existen situaciones ideales y todavía queda mucho por recorrer para constituir asociaciones participativas entre naciones desarrolladas y naciones no desarrolladas, hemos de hacer la pregunta de qué hacer en las situaciones reales en las que vivimos. Mi propuesta es que se debe actuar con los pa-

rámetros actuales, en casos concretos, sin olvidar la tendencia a la internacionalización teniendo en cuenta que al final sin ella no se será eficaz. Es cierto que en esa internacionalización los individuos pierden autonomía en la capacidad de gestión de problemas globales, pero no podemos simplemente invocar autonomía personal cuando se trata de solventar tales problemas. El problema vuelve a estar en conjugar autonomía personal y bien común. La situación se complica cuando llegamos al punto de determinar quién gobierna el bien común y cuáles son los parámetros que lo rigen y controlan. Tenemos que afrontar estas preguntas y darles una respuesta adecuada que mantenga los derechos individuales y los sociales.

Actualmente existen datos que confirman que por razón del desarrollo rápido de la economía de países que se catalogaron como en vías de desarrollo y por el descenso de la fertilidad, se está generando una gran diversidad epidemiológica. Evidentemente se ha de prestar atención a las infecciones parasitarias en niños. Erradicarlas debe ser una prioridad, pero no se puede olvidar la constante aparición de enfermedades crónicas en adultos. Esto representa un grave problema. Las medidas de salud pública han de tener en cuenta análisis económicos y epidemiológicos de las enfermedades infecciosas más fundamentales, evaluando el costo-beneficio y las estrategias alternativas. Curiosamente la mayoría de las naciones en vías de desarrollo carecen de información sobre las enfermedades más comunes de adultos con la consecuencia que esto representa para sus economías. Los adultos son los agentes económicos. De hecho, algunos estudios realizados por el Banco Mundial han puesto de manifiesto que el cuidado de las enfermedades de niños es primordial, pero que el cuidado de las enfermedades emergentes y olvidadas de los adultos puede tener una relación costo-beneficio semejante. Por eso es necesario hacer un esfuerzo nacional e internacional que haga posible conocer la situación real sin la cual no se pueden establecer políticas de salud pública. Esta situación refleja la ausencia de capacidades nacionales tanto a nivel epidemiológico como económico y de tecnología de salud y control ambiental. En estas circunstancias es imposible implementar políticas de salud pública global. Tomados todos estos puntos de vista en su conjunto, nos damos cuenta de que estamos asistiendo a una situación nueva en la que el desarrollo de vacunas se está convirtiendo en una moneda de acción política. Parece que el proceso es irreversible. Anticipar lo que puede originar una situación de caos de salud global es una acción política que no se puede dilatar. La creación reciente de la Alianza Global para el desarrollo de vacunas puede ser un paso significativo e importante.

Creo que es crucial desarrollar alternativas a los ensayos aleatorios de doble ciego controlados con placebo particularmente cuando existen tratamientos eficaces aprobados. La propuesta para ensayos no controlados con

placebo es que la eficacia de los nuevos productos se deben ensayar contra los productos aprobados. El problema está en que este tipo de ensayos debe asegurar que no dé resultados ambiguos que posteriormente son difíciles de interpretar. Hasta este momento el estándar de oro es el ensayo basado en estudios a doble ciego controlado con placebo en el que algunos pacientes no reciben ningún tipo de tratamiento. Parece obvio que en las alternativas a ensayos a doble ciego controlados con placebo sea necesario distinguir entre aquellas enfermedades que confrontan a los pacientes con una condición que amenaza la vida con otras que no confrontan a los pacientes con esas situaciones y que solo persiguen mejorar la calidad de productos existentes. Se han de desarrollar alternativas a los ensayos clínicos con humanos posteriores a las etapas preclínicas y anteriores a los ensayos de campo. Se han de establecer reglas bien definidas y universales para los estudios con humanos. No basta que en un ensayo clínico con humanos se diga que se han guardado las normas éticas sin manifestar minuciosamente la metodología ética que se ha empleado. Se ha de incrementar la capacidad de los países no desarrollados para que controlen esos ensayos y organicen su propios programas de salud pública. Se ha de potenciar que estas naciones puedan desarrollar programas de I+D contra las enfermedades que les son más propias y concienciar a las comunidades para que apoyen tales iniciativas. Se deben apoyar propuestas privadas y gubernamentales que faculden a los profesionales a tomar parte en los programas de salud pública. Es necesario promover el intercambio de investigadores entre sectores industriales y aquellos que son dependientes de entidades públicas. Se ha de establecer un diálogo internacional para fijar las reglas de cooperación y propiedad entre sectores industriales, entidades no gubernamentales y fundaciones de carácter privado, y se ha de definir la finalidad y propiedad de los datos adquiridos en los ensayos clínicos. Como resumen de todas estas acciones, se ha de procurar proteger las poblaciones vulnerables contra los abusos que pueden originarse de los procesos de I+D en el caso que se requiera que estas poblaciones formen parte del ensayo. A un interrogante global no se le puede dar sino una respuesta global. La salud internacional requiere la colaboración de agentes que traspasen las barreras nacionales e intereses partidistas. La internacionalización, sin embargo, no debe despersonalizar a los agentes involucrados y perder de vista los objetivos y los valores programados, pues de lo contrario se produciría globalización institucional y des-globalización de los sujetos a los que van dirigidos los objetivos de los proyectos. Quizás habría que aplicar al conjunto de las naciones desarrolladas aquellas palabras que Kissinger dirige a EEUU de América: Los EEUU se encuentran en una situación irónica. Mientras que en ellos se está produciendo un nivel de desarrollo profundo nunca visto con anterioridad, han fracasado en desarrollar

conceptos relevantes para –(gobernar y prevenir)– las situaciones emergentes (Kissinger, 2000).

REFERENCIAS

- The World health report 2000-health systems: Improving performance*. Geneva. World Health Organization, 2000.
- PINNER, R.W. (1996): «Trends in infectious diseases mortality in the United States». *JAMA*, 275: 189-193.
- ROBBINS, A; FREEMAN, P. (1988): «Obstacles to developing vaccines for the Third World». *Sci. Am.*, 259: 126-133.
- GARRETT, L. (2001): *The coming plague*. Ed. Farrar, Straus, and Giroux. New York.
- FAUCI, A. S. (2001): «Infectious Diseases: Considerations for the 21st Century». *IDSA Lectures CID*: 32, 677-685.
- WHO (2002): «Cost-performance análisis of malaria control in Henan province, China». In: «Social, economic and Behavioural (SEB) research report series no. 1». <http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec5501/008.htm>.
- KRAUSE, R.M. (1981): *The restless tide: the persistent challenge of the microbial World*. Washington, D.C.: National Foundation for Infectious Diseases.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS): *AIDS epidemic update: December 2000*. Geneva. World Health Organization, 2000.
- CROSBY, A.W. (1989): *America's forgotten pandemic: the influenza of 1918*. Cambridge, UK Cambridge University Press.
- BRUGHA, R.; WALT, G. (2001): «Education and debate. A global health fund: a leap of faith?». *Brit. Med. J.*, 323: 152-154.
- BAZÍN, H. (2002): «The ethics of vaccine usage in society: lessons from the past». *Curr. Opin. Immunol.*, 13: 505-510.
- ROBBINS, A.; ARITA, I. (1994): «The global capacity for manufacturing vaccines. Prospects for competition and collaboration among producers in the next decade». *J. Technol. Assess Health Care*. Winter, 10: 39-46
- LASKER, R.D.; WEISS, E.S., and MILLER, R. (2001): «Partnership synergy: a practical framework for studying and strengthening the collaborative advantage». *Milbank Q.*, 79: 179-205, III-IV.

- WEISS, E.S.; ANDERSON, R.M.; LASKER, R.D. (2002): «Making the most of collaboration: exploring the relationship between partnership synergy and partnership functioning». *Health Educ. Behav.*, 29: 683-98.
- EL ANSARI, W.; PHILLIPS, C.J., and HAMMICK, M. (2001): «Collaboration and partnerships: developing the evidence base». *Health Soc. Care Community.*, 9: 215-27
- BUSE, K., and WALT, G. (2000): «Global public-private health partnerships: Part I. A new development in health?». *Bulletin of the World Health Organization*, 78: 549-561.
- Health development in a changing world: a call for action. Fortysixth World Health Assembly. Geneva, May 1993. Resolution WHA46.17. Geneva, World Health Organization, 1993.
- JAMISON, D.T., and MOSLEY, W.H. (1991): «Disease control priorities in developing countries: health policy responses to epidemiological change». *Am. J. Public Health.*, 81: 15-22.
- LUCAS, A.O. (2000): Workshop on Public-Private Partnerships in Public Health, Dedham, MA.
- BREMAN, J., and LEDUC, J. (2001): «International Partnerships in infectious diseases research, training, and control». *Emerg. Infect. Dis.*, 7, n.º 3 Supplement.
- AUSTIN, J. (2000): *The Collaboration Challenge: How nonprofits and businesses succeed through strategic alliances*. Ed. Jossey-Bass, San Francisco.
- HOTEZ, P. (2001): «Vaccines as instruments of foreign policy. The new vaccines for tropical infectious diseases may have unanticipated uses beyond fighting diseases». *EMBO Rep.*, 2: 862-868.
- KISSINGER, H. (2000): *Does America need a Foreign Policy? Towards a diplomacy for the 21th century*. Ed. Simon and Schuster. New York.

