

El descubrimiento del Dr. Ferrán: La vacuna anticolérica

Por María José Báguena Cervellera
Profesora titular de Historia de la Medicina.
Universidad de Valencia

EL cólera asiático o cólera morbo es una enfermedad infecciosa aguda, específica del hombre, causada por un microorganismo llamado *Vibrio cholerae*.

Esta enfermedad es endémica en el delta del Ganges, desde donde ha causado siete pandemias entre 1817 y 1990.

Los primeras noticias de la enfermedad que llegaron a Europa datan del siglo xvi. En 1543, Gaspar Correa describió el cólera con el nombre de *uma dor* durante una epidemia en Goa. Veinte años después, el médico portugués García d'Orta (1490-1570) la denominó *collerica passio*. Las luchas coloniales entre ingleses y franceses en la India se vieron marcadas por numerosos brotes epidémicos, descritos, entre otros, por Labegue de Fresle en 1761 y Sonneret en 1768.

1817 marca la fecha en que la enfermedad traspasó las fronteras del subcontinente hindú, en donde hasta ese momento había estado confinado. El nuevo sistema de comercio y los movimientos de las tropas y barcos ingleses difundieron la infección que, con extraordinaria gravedad, se había declarado en Calcuta. El cólera se extendió por todo el mundo durante los años veinte y treinta. Interesa destacar que, en 1831, la epidemia estalló en la Meca durante la peregrinación musulmana. La vuelta de los peregrinos a sus lugares de origen llevó consigo la dispersión de la enfermedad al igual que había ocurrido durante siglos en la India, en donde las peregrinaciones con motivo de las celebraciones religiosas al delta del Ganges, zona endémica de cólera, provocaban la difusión de la enfermedad. Entre 1831 y 1912, fecha en la que el cólera estalló por última vez en la Meca y Medina, la epidemia acompañó siempre a las peregrinaciones musulmanas.

En 1846 se produjo la segunda pandemia que invadió el Cáucaso y se propagó por Europa. Muy pronto, en 1851, se declaró la tercera en Silesia. A España llegó en 1854 y se convirtió en la epidemia más mortífera del siglo.

Entre 1865 y 1874 una nueva ola epidémica asoló Europa, partiendo de la Meca, infectada por peregrinos indostaníes. En 1881 volvió a reaparecer el cólera, que asoló Egipto con gran intensidad en 1883 y llegó a Europa al año siguiente. Nuevos brotes se produjeron en 1890 y 1904, persistiendo este último hasta 1912. La séptima diseminación pandémica del cólera se produjo en el período de 1961 a 1976, afectando a España entre 1971 y 1973.

El cólera puede difundirse por dos vías, la terres-

tre y la marítima. Desde la India la enfermedad invade Afganistán, de donde pasa a Persia, Rusia y Turquía. La vía marítima parte de los puertos de la costa de Malabar, sobre todo Bombay, sigue por el litoral del Golfo Pérsico y penetra en Persia por Chat-el-Arab. Los puertos de Egipto, Turquía y Rusia propagan nuevamente la epidemia. Por tierra, el cólera ha seguido siempre las vías de comunicación humanas. Por mar, se declara sucesivamente en todos los puertos a donde llegan los barcos infectados: desde Mesina se invadía Sicilia; desde el Pireo, Grecia. A medida que las comunicaciones mejoraban, aumentaba la rapidez de las epidemias.

El punto de partida de todas las epidemias es la presencia de un hombre infectado, ya que el hombre es el único huésped y víctima naturales del *Vibrio cholerae*. El agua, contaminada con las materias fecales procedentes de los coléricos, es el agente transmisor por excelencia del vibrión. Durante las pandemias mayores juega un papel importante la contaminación directa de los alimentos por excreciones infecciosas: verduras, frutas, mariscos, etcétera.

Miasmas y gérmenes

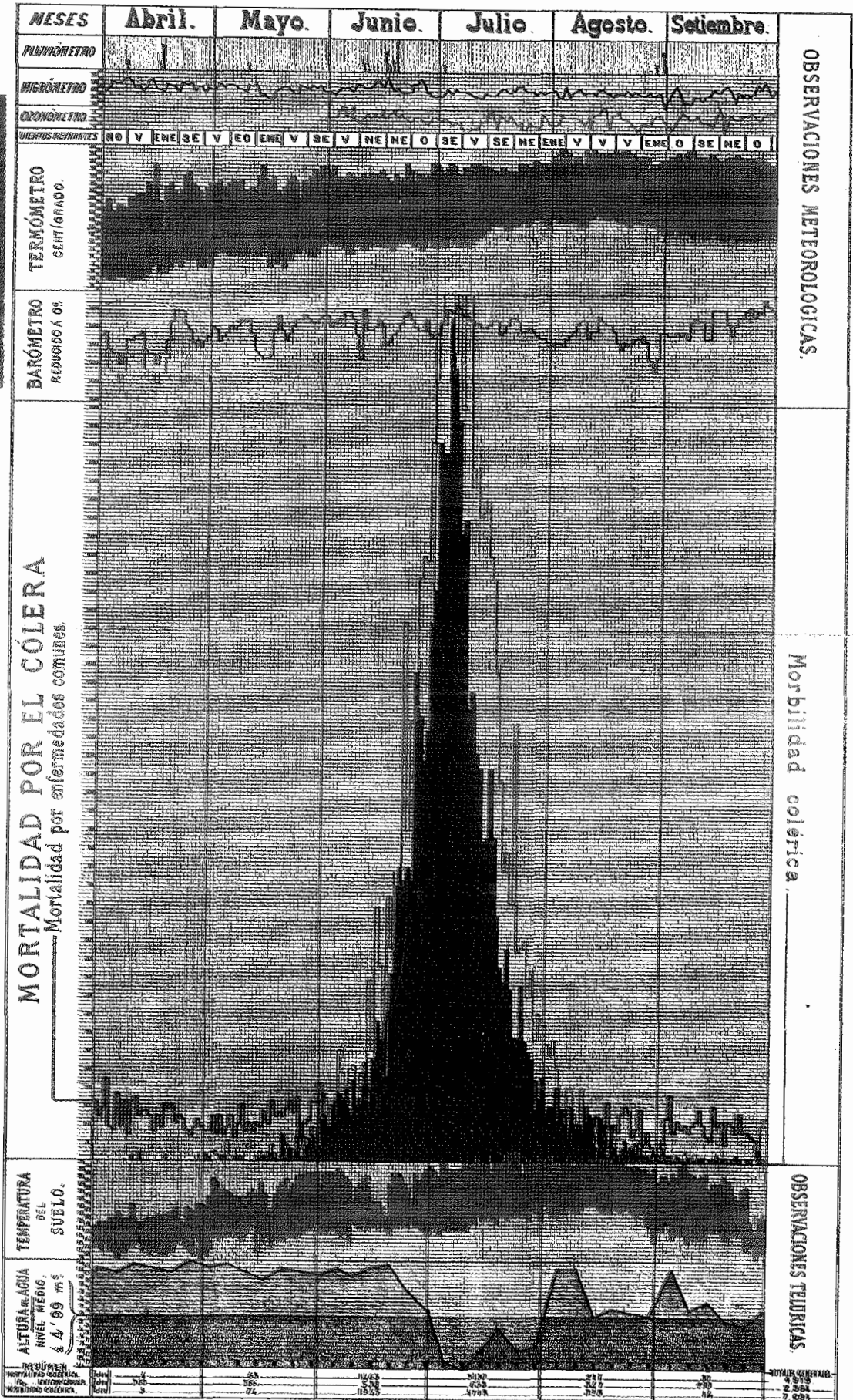
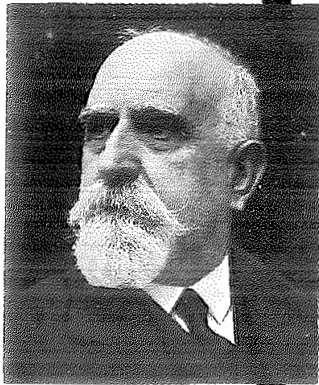
Dos fueron las teorías que históricamente se defendieron sobre el origen del cólera epidémico y del resto de las enfermedades infecto-contagiosas. La teoría miasmática sostenía que las sustancias orgánicas en putrefacción despedían unas emanaciones, llamadas miasmas, que al pasar a la atmósfera y ser aspiradas alteraban los humores y provocaban enfermedades epidémicas. A esta forma de entender el origen de las epidemias se opuso la teoría de los gérmenes. Fracastoro, en 1546, habló de unas *semillas* de enfermedad o *seminaria* que, introducidas en el organismo, harían desarrollarse la afección. A su vez, serían exhaladas por el enfermo, pasando a la atmósfera y propagando la infección.

En 1788, una vez conocidos y clasificados los infusorios superiores, Bloch habló de un *caos infusorio intestinal* en las diarreas. En 1854, Filippo Paccini describió en los coléricos las necrosis de la mucosa intestinal producidas por animales infinitamente pequeños y de gran movilidad. Ese mismo año, el español Joaquín Balcells Pascual observó microbios en el agua de un vaso colocado en una habitación con enfermos de cólera. Dedujo que la transmisión se efectuaba por el aire y que

CUERPO MUNICIPAL DE HIGIENE Y SALUBRIDAD DE VALENCIA

EPIDEMIA COLÉRICA DE 1885.

CUADRO GRÁFICO COMPARATIVO DE LAS VARIACIONES METEOROLÓGICAS Y TELÚRICAS Y LA MARCHA DE LA EPIDEMIA



Cuadro gráfico comparativo de las variaciones meteorológicas y telúricas relacionadas con la marcha de la epidemia de 1885 en Valencia

Valencia Octubre 1885

Constantino Benito y Rey



se necesitaba una predisposición por parte del individuo.

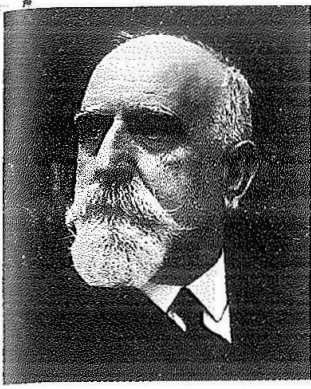
El vibrión colérico

No obstante, el cólera se transmite por el agua. La primera mención de esta posibilidad se debe al médico inglés John Parkin (1801-1886) en 1832. La demostración definitiva corrió a cargo del médico londinense John Snow (1813-1858). Tras estudiar las epidemias de cólera de 1832 y 1848, investigó el consumo de agua durante la epidemia de 1854 y demostró que los casos de cólera sufridos en un distrito del centro de Londres podían atribuirse a una sola fuente de agua contaminada. El *veneno* era probablemente un ser vivo específico derivado de las excretas de los pacientes coléricos y transportado por el agua. La posibilidad de un agente vivo y específico, producido por el intestino humano y diseminado por las aguas de bebida contaminadas ya había sido apuntada en 1849 por William Budd pero, al igual que Snow, sus palabras tuvieron poco eco.

El microorganismo responsable del cólera fue

descubierto por el bacteriólogo alemán Robert Koch (1843-1910). Durante la epidemia que asoló Alejandría en 1883, Koch se trasladó a esta ciudad, en donde encontró el vibrión en las heces de los coléricos y en el intestino de los fallecidos por la enfermedad. En Calcuta, donde el cólera era endémico, obtuvo los mismos resultados, observando también el vibrión en los depósitos de agua al aire libre que servían para el consumo doméstico y los baños, a la vez que recibían los excrementos y la orina. La enfermedad se relacionaba definitivamente con la ingestión de microbios en cantidad elevada que, tras sobrevivir al paso por el estómago (el ácido gástrico los destruye), llegan al intestino y producen la diarrea característica.

La relación entre el suministro de agua potable contaminada y la aparición del cólera, aun antes de comprobarse su origen microbiano, aceleró la instalación de agua corriente y alcantarillado en todos los países. Hasta 1840, las alcantarillas eran pozos negros alargados que terminaban en un desagüe. Su caudal de agua era escaso y discurría con lentitud porque el suministro de agua era limitado. La reforma introducida en la década de los cuarenta consistía en construir alcantarillas estre-



Detalle de una placa conmemorativa en honor al doctor Ferrán, descubierta en Valencia en marzo de 1918

chas por las que circulara agua suficiente para que los desechos llegaran a los depósitos, situados lejos de las viviendas. Este sistema se introdujo en Inglaterra impulsado entre otros por Edwin Chadwick, director de la junta central de salud. Su difusión a otros países vino condicionada muchas veces por las epidemias de cólera. Un caso típico fue la ciudad de Hamburgo. Autónoma dentro del Reich alemán, extraía agua sin depurar del río Elba. Vecina a ella, la ciudad de Altona, perteneciente a Prusia, consumía agua depurada. En 1892 el cólera estalló en Hamburgo y corrió por uno de los lados de la calle que dividía las dos ciudades, mientras que el lado de Altona permanecía libre de la enfermedad. El aire y la tierra, idénticos en ambos lados de la calle, no podían ser esgrimidos como vehículos de transmisión de la enfermedad, tal y como defendía la teoría miasmática, por lo que hubo de admitirse la importancia del abastecimiento de agua en la propagación del cólera.

A finales del siglo XIX las grandes ciudades occidentales poseían una red de saneamiento y de distribución del agua modernas, por lo que el número de enfermedades transmitidas por este medio se redujo notablemente.

La búsqueda de una vacuna: Jaime Ferrán

La cooperación médica internacional también se modificó a raíz de la invasión colérica de Europa. En 1851 se reunió en París el primer congreso médico internacional para hablar de la eficacia de la cuarentena frente al cólera. En Alejandría, puerta de entrada de la enfermedad en Europa, funcionaba desde 1831 una junta de salud formada por los cónsules de los países europeos allí destinados, que vigilaba a los peregrinos de la Meca y advertía sobre la aparición o desaparición de los brotes de enfermedad potencialmente peligrosos para Europa. La comprobación del origen microbiano de la enfermedad potenció estas medidas administrativas de salud pública. En 1890 se reglamentaron en Egipto las peregrinaciones a la Meca, decretando la vacunación obligatoria contra la viruela para todos los peregrinos que llegaran al país, mientras en 1900 se impuso la cuarentena para todos los viajeros y en 1910 se hizo obligatoria la inoculación frente al cólera, que dejó de acompañar a las peregrinaciones musulmanas.

La obtención de una vacuna anticolérica fue el paso siguiente en el logro del control de la enfermedad. La primera vacuna anticolérica supuso la

introducción de la vacunación con gérmenes vivos en la medicina humana, obra del español Jaime Ferrán (1852-1929), durante la epidemia colérica de 1885 en Valencia. Su aplicación se vio favorecida por el ambiente mayoritariamente seguidor de la nueva *medicina de laboratorio* que se vivía en las principales instituciones médicas valencianas, la Facultad de Medicina y el Instituto Médico Valenciano. Las investigaciones sobre el microorganismo del cólera descubierto por Koch aparecían puntualmente en la prensa médica valenciana y se había traducido la obra *El Cólera* del bacteriólogo alemán.

Amalio Gimeno, catedrático de Terapéutica de la Facultad de Medicina valenciana, estudió la epidemia de cólera de 1884, que se había declarado en Beniopa (Alicante), y logró encontrar el *bacilo-coma* de Koch en las deposiciones de los enfermos y, posteriormente, cultivarlo. Presentó sus resultados en una sesión del Instituto Médico Valenciano, que se convirtió en la primera corporación española que dispuso de preparaciones microscópicas del bacilo. Poco después se desplazó a Tortosa para conocer directamente las investigaciones de Jaime Ferrán, que había preparado una vacuna anticolérica a base de gérmenes vivos tras comprobar que inyectados subcutáneamente producían la enfermedad atenuada, la cual inmunizaba frente a dosis mortales de los mismos gérmenes. Tras verificar el efecto de esta vacuna en sí mismo, comunicó su descubrimiento a la Academia de Ciencias de París el 13 de marzo de 1885.

Días después, el cólera apareció en la provincia de Valencia, concretamente en Játiva. Amalio Gimeno, consultado por el gobernador de Valencia sobre las medidas que debían adoptarse, reclamó la presencia de Ferrán y defendió la utilización de la vacuna. El médico catalán confirmó en Játiva la naturaleza de la enfermedad. Poco después, al declararse la epidemia en la propia capital valenciana, Ferrán fue llamado nuevamente a Valencia para que iniciara una campaña de vacunación. Nada más comenzada se suscitó una encendida polémica entre ferranistas y antiferranistas. Los primeros, con Gimeno a la cabeza, insistían en la eficacia de la vacuna; sus oponentes, entre los que se encontraba el catedrático de Clínica Médica Francisco Moliner, argumentaban que el líquido inoculado por Ferrán no producía el cólera atenuado, sino una infección generalizada que aumentaba la receptibilidad del germen colérico, con lo que el número de contagios era mayor.

Para esclarecer en lo posible la eficacia de la profilaxis de Ferrán, se nombraron diversas comisiones, entre ellas una por el propio Gobierno de la nación. Esta última dictaminó la inocuidad del procedimiento, pero consideró insuficientes las estadísticas realizadas y recomendó la vigilancia de las vacunaciones, que debía realizar tan sólo Ferrán, por un delegado del Gobierno. Con ello se prohibía, de hecho, la vacunación masiva aunque Ferrán no dejó de practicarla.

A finales de julio se habían vacunado más de 50.000 personas. Durante esos días tuvo lugar un



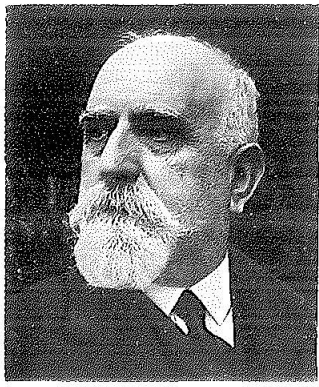
hecho que los antiferranistas usaron hábilmente para desprestigiar al médico tortosino. Ferrán inoculó a las monjas y a las acogidas en el Asilo de las Hermanitas de los Pobres de Valencia, en el que el cólera había causado muchas defunciones. Ferrán advirtió que la vacuna era ineficaz en las personas ya invadidas, las cuales se hicieron constar en el registro de vacunaciones. Al producirse varias muertes tras las inoculaciones, la polémica se reavivó. El gobierno nombró una segunda comisión investigadora, ninguno de cuyos miembros tenía la menor competencia en bacteriología. Esta comisión emitió un dictamen negativo y se prohibió que nadie, aparte de Ferrán, realizara las inoculaciones. Ante esta situación, el bacteriólogo catalán se negó a seguir vacunando y regresó a Tortosa.

Polémica científica

La vacunación anticolérica de Ferrán tuvo, asimismo, una amplia repercusión internacional y a Valencia se desplazaron numerosas comisiones extranjeras para estudiar el procedimiento utiliza-

do. Algunos de sus informes fueron favorables en su totalidad, como los del grupo francés presidido por Emile Duhorcau, los británicos de Charles Cameron y John Boyd y el portugués de Eduardo Abieu.

Otros fueron abiertamente desfavorables, como el de la comisión británica encabezada por Charles Smart Roy, que no admitía que el vibrión cólico fuera el agente causal, o como el de la comisión francesa que presidía Paul Brouardel, quien llevaba una carta de presentación a Pasteur en la que el gran bacteriólogo francés pedía a Ferrán que dejara a los comisionados hacer estadísticas de las inoculaciones y les proporcionara sus cultivos, que solicitaba también para él. El principal empeño de la citada comisión fue para Ferrán *les descubriera el secreto de la vacuna*, es decir, su composición y el modo de obtener la atenuación del virus inoculado. Este secreto no era tal pues el investigador español ya había explicado su procedimiento en la nota enviada a la Academia de Ciencias de París antes mencionada. Las exigencias de los comisionados no agradaron a Ferrán, que se negó a una mayor colaboración, recibiendo un informe muy desfavorable.



Alfonso XII visita un hospital para coléricos en Aranjuez a comienzos de julio de 1885 (dibujo de Comba, La Ilustración Española y Americana, iluminado por E. Ortega)

Santiago Ramón y Cajal, por entonces catedrático de Anatomía en Valencia, reprodujo en su laboratorio los trabajos experimentales de Ferrán y reafirmó la presencia del bacilo colérico en las heces de los enfermos de cólera. Al estudiar el efecto de la inoculación de bacilos vivos de cólera, la vacuna utilizada por Ferrán, concluyó que ésta producía no un cólera atenuado, sino una nueva enfermedad originada por el bacilo al vivir fuera de su medio natural. Apuntó la posibilidad de que la inmunidad la confiriera no el propio bacilo, sino una sustancia por él producida, por lo que bastaría sintetizar dicha sustancia para obtener la vacuna, evitando así los peligros de la inoculación de gérmenes vivos. En suma, Cajal se declaró poco favorable al procedimiento de Ferrán.

Repercusiones

Hubo de pasar bastante tiempo para que se apreciaran los efectos positivos del procedimiento del médico catalán, entre ellos, la prioridad de su descubrimiento, silenciada por aportaciones posteriores como las de Haffkine (1892), Gamalekia (1892) o Brieger y Wasserman (1892), quienes sin

apenas apartarse de la técnica de Ferrán, no lo citaron en sus trabajos.

El reconocimiento internacional definitivo lo obtuvo Ferrán cuando, en 1907, la Academia de Ciencias de París le concedió el Premio Bréant y científicos de la talla de Pierre Roux, director del Instituto Pasteur, o Paul Ehrlich, Premio Nobel de Medicina, elogiaron su labor y resaltaron su prioridad en el logro de la inmunización activa del hombre por bacterias.

Se intentó, posteriormente y con poco éxito, el uso de sueros anticoléricos como tratamiento de la enfermedad (los de Pfeiffer o Metchnikoff, Roux, Laurelli y Salimbeni). Nuevas vacunas aparecieron: Waldemar Haffkine inoculaba primero un cultivo atenuado de vibrión colérico y, algo más tarde, un cultivo virulento; William Koile introdujo en 1896 una vacuna preparada con vibriones coléricos muertos.

Actualmente, se utiliza una vacuna obtenida con gérmenes coléricos muertos. Se inyectan bajo la piel primero 0,5 ml., y de 5 a 7 días más tarde, 1 ml. Esta vacuna protege al 60-80 por 100 de los inoculados durante un plazo de unos 6 meses, disminuyendo la gravedad de los que enferman. Esta inmunidad tan breve obliga a revacunar periódicamente a los que viven en zonas endémicas.

La higiene es la única medida segura frente al cólera. Esta enfermedad desaparecerá en cuanto el abastecimiento de agua de las zonas rurales y la evacuación de las excretas logre el nivel adecuado en las zonas endémicas de cólera. Tal y como señaló Burnet en 1967, *el cólera dejaría de ser rápidamente un problema humano si se pudiera elevar a nivel occidental el estado sanitario y nutritivo de las regiones endémicas de Asia.*