

SANIDAD INTERNACIONAL  
Y TRANSFERENCIA  
DE CONOCIMIENTO CIENTÍFICO

EUROPA, 1900-1975

Josep L. Barona-Vilar  
Ximo Guillem-Llobat

*(editores)*

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA



Esta publicación no puede ser reproducida, ni total ni parcialmente, ni registrada en, o transmitida por, un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni por ningún medio, ya sea fotomecánico, fotoquímico, electrónico, por fotocopia o por cualquier otro, sin el permiso previo de la editorial.

© De los textos: Los autores, 2015

© De esta edición: Universitat de València, 2015

Coordinación editorial: Gustau Muñoz

Maquetación y corrección: Comunico. Letras y Píxeles

Cubierta:

Diseño: Celso Hernández de la Figuera

Fotografía: United Nations Archives at Geneva

ISBN: 978-84-370-9744-2

Depósito legal: V-1186-2015

Impresión: Guada Impresores, S. L.

## ÍNDICE

Introducción: Organismos internacionales y campañas sanitarias: la circulación del conocimiento científico y sus usos sociales y políticos, <i>J. L. Barona-Vilar y Ximo Guillem-Llobat</i> .....	11
Medicina, química y medio ambiente en las minas de Riotinto, 1873-1913, <i>Ximo Guillem-Llobat</i> .....	25
La cooperación internacional en la lucha contra el tracoma. El papel de la Sociedad de Naciones, 1923-1935, <i>Lucia Pozzi, M.ª Eugenia Galiana y Josep Bernabeu-Mestre</i> .....	45
El papel de los organismos internacionales en el desarrollo de la enfermería de salud pública, 1933-1966, <i>M.ª Eugenia Galiana</i> .....	67
La producción y difusión de las vacunas en España. La vacuna antivariólica (1899-1982), <i>M.ª José Báguena</i> .....	85
La nutrición pública en los inicios de las agencias especializadas de Naciones Unidas (1949-1975), <i>Eva M.ª Trescastro-López y Josep Bernabeu-Mestre</i> .....	107
La Fundación Rockefeller, la Sociedad de Naciones y la intervención sanitaria internacional, <i>Josep L. Barona-Vilar</i> .....	127
La salud de la infancia: de la inclusa a la asistencia pediátrica, <i>Joan Lloret Pastor</i> .....	155
Nota biográfica de los autores .....	175
Bibliografía .....	179

## LA PRODUCCIÓN Y DIFUSIÓN DE LAS VACUNAS EN ESPAÑA

La vacuna antivariólica (1899-1982)

*María José Báguena Cervellera*

Departamento de Historia de la Ciencia y Documentación,  
Universitat de València

### INTRODUCCIÓN

La investigación clínica y de laboratorio llevada a cabo sobre la vacuna contra la viruela y su proceso de fabricación tuvieron un papel central en la lucha por el control y erradicación de esta enfermedad.<sup>1</sup> En España, algunos microbiólogos fueron becados para realizar estancias en laboratorios estadounidenses, como el Instituto Rockefeller de Investigación Médica, y europeos, como el Instituto Pasteur y el Instituto Robert Koch, con la finalidad de aprender técnicas de estudio del virus varioloso y de preparación de la vacuna antivariólica, que pos-



Florencio Pérez Gallardo.  
Banco de imágenes de la  
Real Academia Nacional de  
Medicina

1. A. Allen: *Vaccine. The controversial story of medicine's greatest lifesaver*, New York/London, W.W. Norton & Company, 2007; «La vacunación antivariólica en España durante el siglo XIX» (dossier), *Asclepio*, 2004, 56 (1), pp. 3-168; E. Perdiguero y J. M. Vidal (coords.): *Las vacunas: historia y actualidad*, Menorca, Institut Menorquí d'Estudis, 2008; S. A. Plotkin: *History of Vaccine Development*, New York, Springer, 2011.

teriormente se aplicaron en centros españoles, tanto públicos como privados. Su estudio permite conocer el proceso de transferencia de conocimientos científicos y técnicos sobre el virus de la viruela y la fabricación de su vacuna, esta última en el contexto de la industria farmacéutica.<sup>2</sup>

## LA VACUNA ANTIVARIÓLICA EN LAS INSTITUCIONES PÚBLICAS

Desde 1899 y durante las dos primeras décadas del siglo XX, la vacuna antivariólica era producida por laboratorios bacteriológicos dependientes de la Sanidad pública, municipales o provinciales, o bien adquirida en el Instituto de Higiene Alfonso XIII, en el Instituto de Higiene Militar o en laboratorios privados, como el de Jaime Ferrán en Barcelona.<sup>3</sup> A partir de 1930, los laboratorios públicos fueron obligados a utilizar tan solo la vacuna antivariólica producida por el Instituto Alfonso XIII, cesando de este modo su producción propia. La necesidad de garantizar la seguridad de los sueros y vacunas administrados llevó a la creación en el Alfonso XIII de una «oficina de contrastes» en 1911, para verificar aquellos productos vendidos por particulares, labor que asumió en 1925 el Instituto Técnico de Comprobación.<sup>4</sup>

La vacuna era aplicada en los locales de las diferentes instituciones mencionadas o a domicilio, práctica iniciada en Madrid por José Verdes Montene-

2. Algunos trabajos preliminares sobre el tema desarrollado en este capítulo han sido: M. J. Báguena: «La investigación sobre las vacunas en España a comienzos del siglo XX. La vacuna antivariólica (1900-1939)», Workshop *Circulation of Scientific Knowledge on Health and Nutrition*, Valencia, 22 de marzo de 2013; M. J. Báguena, J. de las Heras, M. Ramírez y M. V. Caballero: «Research, development and application of smallpox, poliomyelitis and influenza vaccines in Spain», *European Social Science History Conference*, Viena, 23-26 abril de 2014; M. J. Báguena, J. de las Heras, M. Ramírez y M. V. Caballero: *Innovación, producción y circulación de vacunas contra la viruela y la polio en España (1918-1963)*, en M. Campos, A. González de Pablo, M. I. Porras y L. Montiel (eds.): *Medicina y poder político*, Madrid, SEHM y Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, 2014, pp. 197-202.

3. M. I. Porras: «Luchando contra una de las causas de invalidez: antecedentes, contexto sanitario, gestación y aplicación del decreto de vacunación obligatoria contra la viruela de 1903», *Asclepio*, 2004, 56 (1), pp. 145-168.

4. J. Puerto: *Instituto de Biología y Sueroterapia IBYS*, en A. González Bueno y A. Baratas (eds.): *La tutela imperfecta. Biología y farmacia en la España del franquismo*, Madrid, CSIC, 2013, pp. 344-349. La producción industrial de sueros y vacunas en España ha sido también estudiada por: A. Gomis: *El medicamento biológico: sueros y vacunas en España*, en R. Rodríguez Nozal y A. González Bueno (coords.): *El medicamento de fabricación industrial en la España Contemporánea*, Madrid, CERSA, 2008, pp. 225-256.

gro con vacuna conservada.<sup>5</sup> Madrid, Barcelona y Valencia fueron las ciudades que contaron con los mayores recursos públicos y privados para la fabricación y aplicación de la vacuna. En Barcelona, el Instituto Municipal de Higiene<sup>6</sup> contó con una sección antivariolosa que funcionaba del siguiente modo: los juzgados le remitían las inscripciones de los nacimientos habidos. A los tres meses del nacimiento se avisaba a los padres de que debían acudir al Instituto Municipal de Higiene a vacunar a sus hijos, ya que la vacuna era obligatoria.<sup>7</sup> Tras la vacunación, se entregaba a los padres un folleto con advertencias y consejos para conseguir un buen resultado de la vacuna. Ocho años después, se revacunaba a los niños y cada diez años se ponía una dosis de recuerdo. Para detectar a los niños no nacidos en Barcelona, se peinaban cada año los barrios de la ciudad, especialmente los obreros, haciendo visitas a domicilio y vacunando en ellos. La vacuna era fabricada por el laboratorio del propio instituto.<sup>8</sup>

En la ciudad de Valencia, era el Cuerpo Municipal de Sanidad el encargado de preparar la vacuna en su laboratorio bacteriológico desde 1894 y, a su vez, el organismo que administraba las vacunaciones y revacunaciones en las casas de socorro en un horario establecido.<sup>9</sup> En el breve periodo comprendido entre 1911 y 1912, en el que el laboratorio bacteriológico, junto a otros servicios sanitarios municipales, se integró en el Instituto Municipal de Higiene, fue este organismo el encargado de producirlas y aplicarlas.<sup>10</sup> Tras su disolución, se restableció el laboratorio bacteriológico, el cual, según el nuevo Reglamento

5. R. Serret: «Las viruelas en Madrid», *El Siglo Médico*, 1900, 47, pp. 657-660.

6. El Instituto Municipal de Higiene de Barcelona fue creado en 1891 como Instituto Práctico de Higiene. En 1906 se le unieron el Laboratorio Microbiológico Municipal (1887) y el Cuerpo de Veterinarios Municipales (1899), bajo la dirección de Ramón Turró.

7. Un Real Decreto de 1919 declaraba obligatoria la vacunación antivariólica antes de los seis meses, así como la revacunación cada siete años hasta cumplir los treinta.

8. Instituto Municipal de Higiene de Barcelona: «Advertencias y consejos para el buen éxito de la vacunación jennericiana», *Revista de los Servicios Sanitarios y Demográficos Municipales de Barcelona*, 1930, 2 (7), pp. 156-157; Instituto Municipal de Higiene de Barcelona: «Vacunación antivariólica», *Revista de los Servicios Sanitarios y Demográficos Municipales de Barcelona*, 1930, 2 (7), pp. 157-158; Instituto Municipal de Higiene de Barcelona: «Divulgación de Profilaxis Sanitaria. Viruela», *Revista de los Servicios Sanitarios y Demográficos Municipales de Barcelona*, 1930, 2 (7), pp. 158-160; A. Nebot: «Notes sobre l'organització i funcionament de la secció antivariolosa de l'Institut Municipal d'Higiene de Barcelona», *Revista de los Servicios Sanitarios y Demográficos Municipales de Barcelona*, 1931, 3(8), pp. 3-9.

9. Ayuntamiento de Valencia: *Expedientes del Laboratorio Bacteriológico Municipal (1874-1916)*, Archivo Histórico Municipal [Primera D, II.<sup>a</sup> G, años 1894-1916].

10. Ayuntamiento de Valencia: *Expedientes del Instituto Municipal de Higiene (1910-1912)*, Archivo Histórico Municipal [Primera D, II.<sup>a</sup> M].

del Cuerpo Municipal de Sanidad, se encargó de la producción de sueros y vacunas y su personal, en este caso un practicante, los aplicó.<sup>11</sup> En 1931 un nuevo Reglamento del Cuerpo de Beneficencia y Sanidad e Higiene Social de Valencia estableció un Instituto de Higiene Municipal encargado de la fabricación y aplicación de sueros y vacunas. Se publicaban estadísticas de las vacunaciones realizadas a través de la Sección de desinfección y estadística demográfico-sanitaria.

En el caso de la provincia de Valencia, el organismo encargado de la producción y aplicación de la vacuna antivariólica fue el Instituto Provincial de Higiene, fundado en 1916. Utilizó terneras estabuladas en los locales del instituto. Se vacunaba en pueblos, casas de beneficencia y misericordia, hospitales, colonias escolares, casas de socorro, asilos, etc. Se publicaban asimismo estadísticas de las vacunaciones realizadas y se llevaban a cabo series extensas para comprobar la eficacia de la vacuna. Por ejemplo, a los cinco años de su aplicación y con unas doscientas treinta mil inoculaciones realizadas, se había logrado la inmunización satisfactoria en el 75% de los vacunados en el Asilo de San Eugenio, el 80% en la Asociación Valenciana de Caridad y el 100% en la Casa de Misericordia.<sup>12</sup>

En Valencia, la introducción de los estudios sobre virología se debe a Vicente Sanchis-Bayarri Lahoz. Tras licenciarse en 1922, se formó con Eduardo Gallardo Martínez en el Instituto de Higiene Alfonso XIII de Madrid y posteriormente en el Instituto Pasteur de París entre 1926 y 1928, becado por la Junta de Ampliación de Estudios, con Constantin Levaditi, director de la sección de virología y a cuyo laboratorio estuvo adscrito como *Assistant*. En 1927 publicó el primer caso descrito de infección espontánea en el laboratorio de un conejo sano por el virus de la vacuna jenneriana a través del aire contaminado con virus variólico proveniente de conejos infectados para producir vacunas.<sup>13</sup> Este caso, observado mientras trabajaba en el Instituto Pasteur, fue objeto de una nota previa, junto a Levaditi, en las actas de la Sociedad de Biología francesa en

11. Ayuntamiento de Valencia: *Actas de los Plenos del Ayuntamiento. Acta del 22 de diciembre de 1913*, Archivo Histórico Municipal.

12. J. Peset: «El Instituto Provincial de Higiene de Valencia. Primer quinquenio de su funcionamiento (1916-1920)», *Anales de la Universidad de Valencia*, 1922-1923, 3 (24), pp. 453-475.

13. V. Sanchis-Bayarri Lahoz: «Infección espontánea del conejo por el virus de la vacuna jenneriana», *Revista Médica de Barcelona*, 1927, 8, pp. 495-501.

una de cuyas sesiones se había presentado meses antes.<sup>14</sup> Trabajó en el Instituto Provincial de Higiene de Valencia, donde se encargaba de la verificación de la actividad de la vacuna remitida por el Instituto Alfonso XIII. En 1930 describió, junto con C. Montoliú, epidemiólogo del Instituto Provincial de Higiene, el primer caso en España de encefalitis posvacunal,<sup>15</sup> tras haber trabajado con Levaditi y Nicolau sobre su etiología en el Instituto Pasteur<sup>16</sup> y cuatro años después de que el pediatra austriaco Carl Leiner la describiera por primera vez. El niño afectado había sido vacunado con dermovacuna preparada en el propio Instituto Provincial de Higiene valenciano, una vacuna procedente de ternera que no había pasado previamente por tejido testicular de conejo. Los autores subrayaban que Gallardo, tras haber utilizado ya en dos millones y medio de inoculaciones su neurovacuna, preparada con tejido cerebral de conejo, no había tenido ningún caso de encefalitis.<sup>17</sup>

En ese mismo año de 1932, Juan Bosch, por entonces profesor auxiliar de la Cátedra de Pediatría de Valencia, publicó, junto con José Selfa y José María Chaume, un artículo sobre los resultados obtenidos con la aplicación por ellos realizada de la vacunación contra la viruela mediante inoculación intracutánea, a partir del método desarrollado por Carl Leiner y su ayudante Karl Kundratitz en 1921.<sup>18</sup> Utilizaron neurovacuna (en vez de la dermovacuna tradicional) preparada en el Instituto Nacional de Higiene por Gallardo y cuya virulencia fue comprobada por Sanchis-Bayarri en el Instituto Provincial de Higiene. Se exponían los resultados alcanzados en los 150 primeros niños vacunados por ellos, la mayoría en la Escuela Provincial de Puericultura de Valencia. Los resultados fueron buenos, coincidiendo con los obtenidos en Barcelona por Prat, Torrelló y Puig en 1930, quienes revacunaban por escarificación un mes después a los

14. C. Levaditi y V. Sanchis-Bayarri: «Infection spontanée du lapin par le virus du vaccin jennérien», *Comptes Rendues des séances de la Société de Biologie et de ses filiales*, séance du 2 juillet 1927, 1927, 97 (2), pp. 371-373.

15. V. Sanchis-Bayarri Lahoz y C. Montoliú Volant: «Encefalitis postvacunal», *Boletín Técnico de la Dirección General de Sanidad*, 1930, 5, pp. 357-364.

16. C. Levaditi, S. Nicolau y V. Sanchis-Bayarri: «La etiología de la encefalopatía post-vaccinal», *Ars Medica*, 1927, 6.

17. En 1932, Vicente Sanchis-Bayarri ganó la cátedra de Microbiología de la Facultad de Medicina de Valencia, que contaba con un laboratorio de investigación bacteriológica y virológica en el que se llevaron a cabo técnicas de cultivo celular de virus: M. J. Báguena: «Estudios epidemiológicos y virológicos sobre la poliomiélitis en Valencia (1959-1969)», *Asclepio*, 2009, 61 (1), pp. 39-54.

18. J. Bosch, J. Selfa y J. M. Chaume: «La intradermovacunación antivariólica. Nuestros 150 primeros casos», *La Crónica Médica*, 1932, 36 (1), pp. 451-462.

vacunados intradérmicamente, siendo el resultado siempre negativo, al igual que cuando se revacunaba intradérmicamente a los niños inoculados mediante escarificación. Se subrayaban las ventajas de esta técnica de aplicación: no se originaba cicatriz, apenas se producía fiebre, no se infectaba la herida y podía emplearse en niños con dermatosis. Como inconvenientes se señalaban que la técnica de administración era más compleja y que la virulencia se mantenía durante menos tiempo porque la vacuna estaba más diluida. Los autores añadían que Gallardo había utilizado ya la neurovacuna en dos millones y medio de personas y que tenía previsto publicar los resultados. También en Barcelona, Antonio Valls la utilizaba desde 1929 en el Instituto Médico-Farmacéutico.



Cartel de propaganda de la vacunación contra la viruela.  
Wellcome images. Iconographic Collections (ca. 1940),  
<<http://wellcomeimages.org>>

El Instituto Alfonso XIII se había fundado en 1899 bajo la dirección de Santiago Ramón y Cajal, tras la disolución del Instituto de Vacunación del Estado y del Instituto Nacional de Higiene y Bacteriología.<sup>19</sup> El primero de ellos

19. *El Instituto Nacional de Higiene de Alfonso XIII*, en *La reorganización sanitaria en España*, Madrid, Ministerio de la Gobernación, 1909, pp. 117-131; M. I. Porras: «Antecedentes y creación del Instituto de Sueroterapia, Vacunación y Bacteriología de Alfonso XIII», *Dynamis*, 1998, 18, pp. 81-105; R. Nájera: «El Instituto de Salud Carlos III y la sanidad española. Origen de la medicina de laboratorio, de los institutos de salud pública y de la investigación sanitaria», *Revista Española de Salud Pública*, 2006, 80, pp. 585-604.

se creó en 1871 bajo el nombre de Instituto Nacional de Vacuna, con el objeto de impulsar la vacuna contra la viruela. En 1876 pasó a denominarse Centro General de Vacunación y un año después cambió su nombre a Instituto de Vacunación del Estado, bajo la dirección de Francisco Méndez Álvaro, presidente de la Comisión de Vacuna de la Real Academia de Medicina que se encargaba, por delegación del Gobierno, de organizar la práctica de la vacunación dentro y fuera del Instituto.<sup>20</sup> Por otra parte, el Instituto Nacional de Higiene y Bacteriología se fundó en 1894 con la finalidad de atender los aspectos bacteriológicos y químicos que tuvieran aplicación a los servicios sanitarios, a las inoculaciones preventivas contra la viruela (aunque sin disolver el Instituto Nacional de Vacuna), a todos los procedimientos curativos derivados de los conocimientos bacteriológicos, a la desinfección y al parque sanitario, pero no llegó a funcionar.

El Instituto Alfonso XIII se denominó en un principio Instituto de Sueroterapia, Vacunación y Bacteriología Alfonso XIII, y a partir de 1911, Instituto de Higiene Alfonso XIII. Según el Real Decreto que lo creaba,<sup>21</sup> iba destinado a realizar las siguientes tareas: «1. A los análisis e investigaciones microbianas y bacteriológicas que se le encomienden por la Dirección general de Sanidad o que propongan a la misma el Real Consejo de Sanidad y la Real Academia de Medicina, o que soliciten de él los particulares.<sup>22</sup> 2. A la enseñanza práctica de la técnica bacteriológica en su relación con la higiene pública y la epidemiología. 3. A la obtención de las linfas, sueros y cultivos destinados a la prevención y al tratamiento curativo de las enfermedades infecciosas; y 4. A la generalización y práctica de estos procedimientos preventivos y curativos».

Contaba con tres secciones: Análisis bacteriológico y enseñanza de su técnica; Sueroterapia y obtención de sueros y vacunas preventivas, e Inoculaciones y la vacuna. Hasta 1914 estuvo instalado en un local provisional en la calle Ferraz de Madrid, destinado en principio como parque sanitario, y luego se

20. R. Campos Marín: «El difícil proceso de creación del Instituto de Vacunación del Estado», *Asclepio*, 2004, 56 (1), pp. 79-109.

21. Ministerio de la Gobernación. Dirección General de Sanidad: *Real Decreto de creación del Instituto de Sueroterapia, Vacunación y Bacteriología de Alfonso XIII y Reglamento para su aplicación*, Madrid, Imprenta Sucesora de M. Minuesa de los Ríos, 1900.

22. Fue el caso, por ejemplo, de la comprobación de la eficacia de la vacuna de ternera como vacuna frente a la viruela ovina, que defendía el subdelegado de Veterinaria de Barcelona Francisco Sugrañes y Bardagí y que resultó negativa: D. García e Izcarra: «El cow-pox o linfa vacuna de ternera, inoculada hipodérmicamente a las reses lanares ¿las inmuniza contra su propia viruela? Respuesta experimental», *Boletín del Instituto Nacional de Higiene*, 1915, 11 (42), pp. 89-93.

trasladó a un nuevo edificio en Moncloa que contó con cuatro secciones: Bacteriología, Vacunación, Biología y Seroterapia, y dos departamentos: Veterinaria y Química. En 1934 pasó a integrarse en el Instituto Nacional de Sanidad, junto a la Escuela Nacional de Sanidad bajo la dirección de Gustavo Pittaluga, situación que se mantuvo hasta finales de la Guerra Civil.<sup>23</sup>

Por su parte, el Instituto de Higiene Militar provenía de la fusión en 1898 del Instituto Vacunógeno Central del Ejército (1890) y del Instituto Anatómico-Patológico del Ejército, dependientes del Cuerpo de Sanidad Militar.

El método habitual de obtención del líquido o linfa vacunal era a partir de las vesículas de ternera previamente inoculada con el virus de la viruela mediante punciones o incisiones. A los cuatro o cinco días se formaba la pústula, la cual se raspaba para obtener la pulpa vacunal, que era triturada y mezclada con glicerina con el objetivo de atenuar los posibles microorganismos que la pudieran contaminar. A continuación se dejaba de cinco a seis semanas en la nevera y se procedía a su distribución para ser utilizada. La linfa vacunal se inoculaba en el brazo mediante escarificación; a partir de 1921, se introdujo la vía intradérmica tras la publicación de los trabajos de Leiner y Kundratitz. La administración de vacuna no bien esterilizada producía con frecuencia linfangitis, erisipelas y otras secuelas, por lo que se optó por conservar la linfa de ternera en tubo y purificarla con diferentes sustancias, como el éter sulfúrico. Aun así, se producían efectos secundarios porque fácilmente se contaminaba por bacterias. En el Instituto Rockefeller de Investigación Médica, Ideyo Noguchi consiguió en 1915 cultivar el virus vacunal en tejido testicular de conejo, en cuyas células solo se desarrollaba el virus puro, que posteriormente se inoculaba como virus de pase a la ternera. En la misma línea de obtener virus varioloso puro, Levaditi, junto con Marie y Nicolau, lograron su cultivo en el sistema nervioso del conejo, y en 1921 crearon la llamada neurovacuna, en contraposición a la anterior, denominada dermovacuna. Este año se consiguió también el cultivo del virus en tejidos en tubos de ensayo, y en 1927 Alexis Carrel y Thomas Rivers sustituyeron el tejido de conejo por la membrana vitelina del embrión de pollo. Esta técnica de cultivo in vitro abarató considerablemente la obtención del virus y la fabricación de la vacuna.

23. G. Pittaluga: «La Escuela Nacional de Sanidad de Madrid», *Revista de Medicina de Barcelona*, 1930, 14, pp. 344-354; J. Bernabeu: «El papel de la Escuela Nacional de Sanidad en el desarrollo de la salud pública en España, 1924-1934», *Revista de Sanidad e Higiene Pública*, 1994, 68, pp. 65-89.

En 1931, Hidetake Yaoi comunicó al Comité permanente de la Oficina Internacional de Higiene que las técnicas de purificación que se estaban utilizando con la vacuna antivariólica para librarla de proteínas ya permitían la inoculación subcutánea, impracticable hasta entonces, manteniendo la producción de inmunidad. Ello hacía posible su aplicación en individuos físicamente débiles, desnutridos o con enfermedades cutáneas, en los que la vacuna cutánea estaba contraindicada.<sup>24</sup>

#### LAS APORTACIONES DE EDUARDO GALLARDO MARTÍNEZ A LA PRODUCCIÓN DE LA VACUNA ANTIVARIÓLICA

En el Instituto Alfonso XIII, como en cualquier institución productora de vacuna antivariólica, era prioritario disponer en todo momento de un virus vacunal altamente virulento para garantizar la eficacia de la vacuna. Los pases sucesivos del virus de ternera a ternera ocasionaban una disminución progresiva de la virulencia y se hacía necesario periódicamente exaltar dicha virulencia mediante pases por el hombre o por animales muy receptivos como el asno o el conejo, animal este último de más fácil manejo en el laboratorio y en cuya piel los bacteriólogos Albert Calmette y Camille Guérin, del Instituto de Vacunación de Lille, habían conseguido cultivar la vacuna.<sup>25</sup> En España, tal y como detallaba Ramón Serret en un trabajo recopilatorio publicado en 1905, sobre los diferentes modos utilizados para regenerar la vacuna,<sup>26</sup> se intentaba encontrar casos de *cow-pox* espontáneos para recoger la costra formada al secarse las pústulas, inocular con ella a terneras y a partir de linfa vacunal obtenida de sus lesiones inocular a los niños. Ante los fallidos intentos de encontrar *cow-pox*

24. H. Yaoi: «Sobre la purificación de la vacuna antivariólica y la aplicación de la vacuna purificada. Nota comunicada al Comité Permanente del Oficina Internacional de Higiene en mayo de 1931», *Revista de Sanidad e Higiene Pública*, 1932, 7 (1), pp. 58-66.

25. El vacunólogo Ramón Serret analizó el informe del bacteriólogo Achille Kelsch, profesor de la Escuela de medicina militar de Val-de-Grâce y miembro de la Academia de Medicina de París, sobre su visita a diferentes institutos europeos de vacunación, ninguno español, para conocer las condiciones de estabulación de las terneras, su dotación instrumental, su funcionamiento y su procedimiento de producción de la vacuna: R. Serret: «La vacuna en el extranjero», *Boletín del Instituto de Seroterapia, Vacunación y Bacteriología Alfonso XIII*, 1905, 1 (4), pp. 177-182; 1906, 2 (5), pp. 17-21; 2 (6), pp. 73-77; 2 (7), pp. 173-176.

26. R. Serret: «La vacuna en España. Su regeneración mediante la siembra en animales de distintas especies», *Boletín del Instituto de Seroterapia, Vacunación y Bacteriología Alfonso XIII*, 1905, 1 (3), pp. 121-124.

genuino en España,<sup>27</sup> lo habitual era utilizar la retrovacunación, técnica en la cual se inoculaba en terneras *cow-pox* procedente de niños vacunados (linfa humanizada), lo que aumentaba su virulencia. La linfa vacunal obtenida de este modo en las terneras podía conservarse como semilla para siembras sucesivas en animales de la misma especie.

Eduardo Gallardo Martínez (1879-1963),<sup>28</sup> ayudante de la Sección de Epidemiología del Instituto Alfonso XIII desde 1915, recibió el encargo por parte de la Junta técnica de esta institución de mantener la actividad de la linfa vacunal utilizada como semilla para la vacunación de las terneras. Junto con Luis Rodríguez Illera,<sup>29</sup> jefe de la Sección de Vacuna, había conseguido virus vacuna testicular siguiendo el procedimiento técnico de Noguchi y disponían de virus vacuna cultivado durante más de cuarenta generaciones en testículo de conejo. Dada su virulencia, decidieron inocularlo a terneras y fabricar vacuna antivariólica a partir de ellas. La dermovacuna así obtenida fue administrada mediante escarificación a un grupo de niños y los resultados fueron mejores que con la vacuna de ternera tradicional. Ambos investigadores publicaron en 1922 las conclusiones de los ensayos realizados.<sup>30</sup> Subrayaban que el virus testicular de Noguchi ofrecía la ventaja de poder vacunar a terneras dedicadas a la producción de linfa vacuna con un virus puro, sin contaminación bacteriológica, y de mantener un alto poder patógeno para las terneras, sin necesidad de pases por el hombre o por determinados animales para su revitalización.

En 1924 Gallardo logró también fabricar neurovacuna. Reprodujo los trabajos de Levaditi mezclando vacuna testicular y cerebral, pero en estudios posteriores comprobó que los virus con actividad normal recogidos de las lesiones cutáneas podían crecer en el encéfalo del conejo sin necesidad de pasarlos antes por el testículo, según recomendaba Noguchi. Tan solo esterilizaba el virus de posibles microbios mediante éter o centrifugación. De uno o varios encéfalos inoculados con estos virus, se recogían algunos fragmentos y se examinaban

27. J. Tuells y J. L. Duro: «La estéril búsqueda del cowpox para perpetuar la vacuna contra la viruela», *Vacunas*, 2013, 14 (1), pp. 53-57.

28. «Expediente personal de Eduardo Gallardo Martínez», Instituto Nacional de Sanidad Carlos III; «Doctor Eduardo Gallardo», *Microbiología Española*, 1964, 17, pp. 65-66; «Rodríguez Ocaña, E. Eduardo Gallardo Martínez y los inicios de la virología científica en España», en R. Campos, A. González de Pablo, M. I. Porras y L. Montiel (eds.): *Medicina y política*, Madrid, SEHM y Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, 2014, pp. 467-472.

29. «Necrológica de Luis Rodríguez Illera», *Revista IBYS*, 1948, 5 (1), p. 40.

30. L. Rodríguez Illera y E. Gallardo: «Del empleo del virus testicular de Noguchi como semilla para la vacunación de las terneras», *Archivos del Instituto Nacional de Higiene Alfonso XIII*, 1922, 1 (1), pp. 179-188.

con el fin de comprobar su esterilidad, para a continuación ponerlos en glicerina esterilizada y solución salina. La pulpa así triturada se diluía a la dilución deseada para la vacunación y se guardaba en viales para su posterior aplicación. Con esta técnica, Gallardo logró aislar un preparado neural puro no neurotrópico, a diferencia de los resultados obtenidos anteriormente por Levaditi, cuya neurovacuna había caído en desuso por esta causa. El investigador francés le remitió desde el Instituto Pasteur un trozo de cerebro inoculado con virus testicular para que Gallardo pudiera realizar un estudio comparativo con el virus conseguido en el Instituto Alfonso XIII. Los resultados, expuestos en un artículo publicado en 1924, mejoraban los alcanzados por Levaditi, lo que Gallardo atribuyó a la forma diferente de aplicar la vacuna por escarificación en el Instituto Pasteur y mediante punción intradérmica en sus ensayos, lo que le permitía conocer con exactitud la cantidad de linfa vacunal inoculada.<sup>31</sup> La neurovacuna tenía sobre la dermovacuna las ventajas de su pureza, su obtención fácil y rápida y su utilización inmediata. Al mismo tiempo, su producción era menos costosa, ya que el mantenimiento de las terneras y su estabulación era más caro que el de los conejos en sus jaulas. Se aumentaba también la seguridad de las vacunas porque la facilidad de su preparación permitía que los laboratorios provinciales pudieran prepararla y no depender de los lotes de dermovacuna enviados desde el Instituto Alfonso XIII que, en épocas de calor intenso, llegaban en muchas ocasiones a las Islas Canarias o a la Guinea española completamente inactivos.

El éxito de Gallardo al conseguir preparados seguros y eficaces de neurovirus, frente a las dermovacunas utilizadas en exclusiva hasta finales de los años veinte, obtuvo el respaldo de los profesionales españoles, algunos de los cuales empezaron a fabricar vacunas a partir de las semillas facilitadas por el instituto y a remitir los resultados conseguidos con su aplicación. Esta labor comenzó en los laboratorios provinciales de Málaga, Cádiz, Huelva, Valencia, Tenerife<sup>32</sup> y Cáceres y permitió a Gallardo completar los datos obtenidos con las vacunaciones efectuadas en el Alfonso XIII.<sup>33</sup> La aplicación sistemática de la neurovacuna

31. E. Gallardo: «Valor práctico de la neurovacuna», *Archivos del Instituto Nacional de Higiene Alfonso XIII*, 1924, 3 (3), pp. 111-124.

32. R. Castedo: «Consideraciones y propiedades de los ultravirus y mas especialmente del productor de la encefalitis neurovacunal», *Boletín Técnico de la Dirección General de Sanidad*, 1926, 1, pp. 423-435.

33. R. Flores Córdoba: «Cultivo in Vitro del virus de la vacuna. Experiencias fundamentales sobre un nuevo método de preparación de la vacuna antivariólica», *Revista de Higiene y Tuberculosis*, 1925, 18, pp. 198-199; E. Gallardo: «Aportaciones al estudio de la neurovacuna»,

mediante la vía subcutánea le permitió comprobar sus ventajas sobre la vacuna dérmica, con menor reacción local y la misma positividad.<sup>34</sup>

Otro investigador del Instituto Alfonso XIII, el histopatólogo Julio Sanz Ibáñez, uno de los impulsores de las técnicas de cultivo de virus en tejidos, trabajó con el virus neuronal, proporcionado por Gallardo. Sanz había sido pensionado en el laboratorio de Albert Fischer en Berlín por la Facultad de Medicina de Zaragoza y, posteriormente, fue becario posdoctoral en el Instituto Cajal, en el que trabajó hasta la Guerra Civil Española.<sup>35</sup> En 1932 obtuvo una beca de la Junta de Ampliación de Estudios para trabajar con Otto Marburg en el Instituto Neurológico de la Universidad de Viena. Ese mismo año publicó sus experiencias cultivando el virus variólico facilitado por Gallardo en embrión de pollo y suero de conejo en tubos de vidrio, con el fin de estudiar los factores necesarios para el mantenimiento y la multiplicación del virus. Concluyó que era preferible el embrión de pollo y creyó posible llegar a obtener cultivos en serie ilimitada, asépticos y virulentos.<sup>36</sup> Ambos investigadores presentaron una comunicación al Congreso Nacional de Sanidad celebrado en 1934, bajo el título «Producción de virus vacuna y técnica de inmunización», a partir de 6.000 casos propios de inmunización con neurovacuna aplicada subcutáneamente, con la que obtuvieron buenos resultados.

Gallardo, interesado asimismo en las técnicas de cultivo in vitro del virus variólico, se trasladó al Instituto Rockefeller de Investigación Médica, pensionado por la Fundación Rockefeller.<sup>37</sup> Allí trabajó durante los años 1933 y 1934

---

*Archivos del Instituto Nacional de Higiene Alfonso XIII*, 1926, 5 (5), pp. 19-27; E. Gallardo y J. Jiménez: «¿Es la vacuna virus filtrable?», *Archivos del Instituto Nacional de Higiene Alfonso XIII*, 1926, 5 (5), pp. 35-37; «Viruela. Neurovacuna», *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 1929, 7, pp. 854-855.

34. E. Gallardo: «Vacunación subcutánea con neurovacuna», *Revista de Sanidad e Higiene Pública*, 1933, 8 (2), pp. 176-181.

35. F. de Castro: «Cajal como maestro», *Revista IBYS*, 1952, 10 (2), pp. 117-129.

36. J. Sanz Ibáñez: «Contribución del virus vacunal «in vitro», *Revista de Sanidad e Higiene Pública*, 1932, 7 (4), pp. 265-277.

37. Sobre el papel desempeñado por la Fundación Rockefeller en el desarrollo de la investigación médica y la salud pública en España, E. Rodríguez Ocaña: «La intervención de la Fundación Rockefeller en la creación de la sanidad contemporánea en España», *Revista Española de Salud Pública*, 2000, 74, pp. 27-34; J. L. Barona y J. Bernabeu: «La Fundación Rockefeller y la salud pública en España», en *La Salud y El Estado: el movimiento sanitario internacional y la administración española (1851-1945)*. Valencia, PUV, 2008, pp. 89-142; E. Rodríguez Ocaña: «Por razón de ciencia. La Fundación Rockefeller en España, 1930-1941», en M. Campos, A. González de Pablo, M. I. Porras y L. Montiel (eds.): *Medicina y poder político*, Madrid, SEHM y Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, 2014, pp. 473-477.

con Thomas Rivers en la técnica de cultivo del virus en membrana alantoidea de embrión de pollo, desarrollada por este investigador estadounidense en colaboración con Alexis Carrel, así como en el procedimiento de desecación por refrigeración al vacío.

En junio de 1934, ya de vuelta a España, Gallardo publicó un informe en el que revisaba todos los procedimientos existentes en ese momento para la producción de vacuna antivariólica y destacaba el avance que había supuesto la técnica de cultivo *in vitro* del virus, en particular la desarrollada por Carrel y Rivers, utilizando embriones de pollo, así como la desecación al vacío. Todo ello se incorporó a su laboratorio de la Sección de Vacuna en el Alfonso XIII, sección cuya jefatura ocupaba desde 1932. El informe concluía que los virus de origen dermal cultivados *in vitro* con la técnica de Rivers eran el mejor material, que la desecación por refrigeración al vacío preservaba al virus en perfectas condiciones de aplicación, que así tratado podía aplicarse igual por vía dermal o subcutánea, que era conveniente probar el virus por vía subcutánea y que esta vía era la técnica del futuro.

Tras este informe, la Fundación Rockefeller aprobó conceder una subvención<sup>38</sup> para la construcción de un laboratorio de vacunas para la viruela en el Instituto Nacional de Higiene dirigido por Eduardo Gallardo, quien, como se ha comentado, había logrado diez años antes fabricar neurovacuna, distribuyéndola por todo el país. Desde entonces se habían realizado unos ocho millones de vacunaciones, que incluían sesenta mil casos cuidadosamente controlados y vacunados en el propio instituto. La falta de control de la dosis de virus inoculada y las infecciones secundarias habían llevado a Gallardo a sustituir la vacunación cutánea e intradérmica por la subcutánea. Estos datos y los buenos resultados obtenidos llevaron a la Fundación Rockefeller a considerar la rigurosidad del trabajo de Gallardo y concederle la subvención para dos años y cinco meses consistente en 32.000 pesetas para 1934, 21.800 para 1935 y 21.900 para 1936.

En noviembre de 1935, Gallardo realizó estudios de cultivo de virus de la viruela vacuna por el método de Rivers y Goodpasture y acerca de su preservación por desecación al vacío. Logró filtrar la linfa vacuna con filtros de Mandler, que eliminaban todas las bacterias. Obtenía virus de la vacuna de tres fuentes, todas ellas libres de bacterias: neurovacuna (creando una estirpe de virus que denominó «Madrid»), cultivos de Rivers (a partir de la estirpe de virus «Nueva York» suministrada por el virólogo estadounidense) y de la linfa vacuna filtrada.

38. J. L. Barona y J. Bernabeu (2008: 125-128).

Realizó 6.000 vacunaciones con neurovacuna, 3.000 con vacuna de Rivers y 2.000 con vacuna filtrada. Ese mismo año el Alfonso XIII suministró vacunas a Austria, algo bien recibido por la Fundación Rockefeller, que apoyaba la cooperación internacional. Gallardo anunció a la Rockefeller que diversos imprevistos habían retrasado la producción de vacuna por desecación al vacío y la fundación gestionó el envío de un aparato para la realización de esa técnica y de filtros de Mandler. Al mismo tiempo, los problemas que tuvo Gallardo para conseguir la atenuación de la virulencia del virus variólico fueron consultados a través de la Rockefeller con Rivers y otros virólogos. En 1936 se logró la producción de vacuna por desecación, pero ante el retraso que llevaba la investigación se solicitaron 23.800 pesetas para 1937. Ese año, Gallardo escribió, junto con Julio Sanz, un artículo titulado «*Bacteria-free smallpox vaccine and subcutaneous vaccination*». Rivers, tras revisarlo, consideró que era una importante contribución al tema de la vacunación. Fue publicado en 1937 en el *American Journal of Epidemiology*.<sup>39</sup> La actividad de este laboratorio se mantuvo durante la Guerra civil, y aunque tuvo que trasladar sus instalaciones distribuyó 8.000 dosis de vacuna a las diferentes provincias españolas.<sup>40</sup>

En la década de los cuarenta, Gallardo continuó trabajando en la Sección de Vacunas y, posteriormente, en el Servicio de Virus del Instituto Nacional de Sanidad, cuya jefatura ocupó. Desde 1942 compaginó su actividad investigadora con su tarea docente como profesor auxiliar en la Escuela Nacional de Sanidad, siendo nombrado dos años más tarde profesor de Etiología y Epidemiología de las enfermedades por virus.

Su investigación se centró, entre otros temas, en las técnicas de cultivo in vitro del virus de la viruela y en los diferentes procedimientos de aplicación de la vacuna antivariólica.<sup>41</sup> Consideraba necesaria la revacunación ya que, tras diez o doce años, el vacunado volvía a ser susceptible, aunque la inmunidad restante atenuaba las manifestaciones de la enfermedad. Aconsejaba practicar la primera revacunación entre los 7 y los 12 años, en niños vacunados por vez primera al año de vida, así como repetir la vacunación cada diez o doce años.<sup>42</sup>

39. E. Gallardo y J. Sanz Ibáñez: «Subcutaneous Smallpox vaccination with bacteria-free vaccine», *American Journal of Epidemiology*, 1937, 25: 354-361.

40. J. Atenza, B. Díaz y E. Rodríguez Ocaña: *El Centro Secundario de Higiene Rural de Talavera de la Reina*, Talavera, Colectivo de Investigación Histórica Arrabal, 2008, p. 11.

41. Como jefe de la Sección de Vacunas del Instituto Nacional de Sanidad, dirigió alguna de las campañas de vacunación antivariólica en España, como la de Valladolid en 1940.

42. E. Gallardo: *Estado actual del problema de la viruela*, Madrid, 1944, pp. 42-43.

Identificaba al virus vacunal y al varioloso como una misma especie e introdujo exitosamente pocos años después una variación de la técnica de Cox, que había utilizado previamente con rickettsias, para el cultivo de dicho virus.<sup>43</sup>

En las campañas de vacunación se utilizaban linfas animales –de ternera, como se ha dicho para España, pero también de otras especies, como burros, búfalos, camellos o conejos en otros países– preparadas diluyendo el contenido generado en las pústulas hacia el quinto día y aplicadas por tres vías: cutánea, intracutánea y subcutánea. La primera, realizada por escarificación en el brazo, es la más clásica y daba lugar a una pústula que alcanzaba su madurez al noveno día e involucionaba a partir del duodécimo, transformándose en una costra que se desprendía a las tres semanas. La segunda era de más difícil aplicación, sobre todo en niños pequeños, y se sobreinfectaba a menudo. Producía una infiltración precoz y otra tardía, cuya regresión podía durar varios meses. La vía subcutánea se consideraba positiva si aparecía un nódulo de lenta resolución aunque, en ocasiones, producía reacciones inflamatorias importantes de toda la extremidad superior. De las tres vías utilizadas, Gallardo consideraba, junto con otros investigadores, que la cutánea era la que conseguía una inmunidad más precoz.<sup>44</sup>

Tras jubilarse en 1949 como médico del Cuerpo Médico de Sanidad Nacional y dejar su puesto en el Instituto Nacional de Sanidad, pasó a trabajar en el Instituto Jaime Ferrán de Microbiología, perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas, donde desempeñó la Jefatura del Laboratorio de Virus animales por él creado. Allí continuó sus investigaciones sobre el virus de la vacuna hasta su fallecimiento en 1963.<sup>45</sup>

43. E. Gallardo: «Vacuna y vacunación antivariólica», *Revista de Sanidad e Higiene Pública*, 1945, 19, pp. 209-218; E. Gallardo: «Vacuna antivariólica», *Revista Española de Pediatría*, 1946, 2, pp. 1-12.

44. E. Gallardo: «Vacunación antivariólica», *Revista Española de Pediatría*, 1946, 2, pp. 13-25.

45. E. Gallardo: *Nuevas aportaciones al conocimiento del virus vacunal*, Madrid, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 1949; E. Gallardo: «Técnica para la obtención de linfas antivariólicas puras», *Revista de Sanidad e Higiene Pública*, 1952, 26, pp. 357-380; C. Gil, A. P. García Gancedo, M. L. Alonso y E. Gallardo: «Estudio comparativo de diversas cepas de virus vacunal cultivadas sobre células HeLa», *Microbiología Española*, 1959, 12 (4), pp. 401-408; 1960, 13 (3), pp. 311-322; A. P. García Gancedo, M. L. Alonso y E. Gallardo: «Ensayos con el 2,4-diclorofenoxiacético (2,4D) sobre los virus rábico fijo, poliomiéltico, vacunal y encefalítico equino Oeste, *in vitro e in vivo*», *Microbiología Española*, 1960, 13 (4), pp. 31-48; A. P. García Gancedo, M. L. Alonso y E. Gallardo: «Ensayos con el indol-3-acético sobre los virus rábico fijo,

## FLORENCIO PÉREZ GALLARDO Y LA INVESTIGACIÓN SOBRE VACUNA ANTIVARIÓLICA EN LA ESCUELA NACIONAL DE SANIDAD

Tras la Guerra Civil española, el gran impulsor de la virología en España fue Florencio Pérez Gallardo (1917-2006).<sup>46</sup> Comenzó a trabajar en la Escuela Nacional de Sanidad en 1941 como médico del Cuerpo de Sanidad Nacional. Tras varias estancias en Estados Unidos y diversos países europeos trabajando sobre tifus exantemático, gripe y rabia, regresó a España y en 1955 fue nombrado jefe del Servicio de Virus de la Escuela Nacional de Sanidad, en el que también era profesor titular.

En 1963 consiguió la creación de un Centro Nacional de Virus en las instalaciones que tenía el Servicio de Virus de la Escuela Nacional de Sanidad. Pronto resultó insuficiente y en 1967 se puso en marcha, en un nuevo edificio de Majadahonda, el Centro Nacional de Virología y Ecología Sanitarias, encargado, entre otras funciones, de la producción de vacunas y bajo la dirección de Pérez Gallardo, quien cesó como jefe de la Sección de Virus de la Escuela Nacional de Sanidad con motivo de su nuevo cargo.<sup>47</sup> Este centro recién creado se vio favorecido por un informe de Colin Kaplan, consultor de la OMS en materia de producción de vacuna antivariólica y virólogo de la Unidad de Vacuna antivariólica del Instituto Lister de Medicina Preventiva de Elstree (Inglaterra), quien durante su visita a España en 1964<sup>48</sup> visitó las instalaciones en las que la Dirección General de Sanidad mantenía la estabulación de terneras y obtenía las vacunas, considerándolas inadecuadas y calificando la técnica empleada de primitiva:

Todo lo que concierne a la utilización de las terneras para la producción de vacunas es de carácter primitivo. Las instalaciones están todavía situadas por detrás del centro de Farmacología, a unos cuatro Kms. de la Universidad y en el centro de una zona residencial de intensa densidad.

---

poliomielítico, vacunal y endefáltico equino Oeste, *in vitro e in vivo*», *Microbiología Española*, 1960, 13 (4), pp. 49-57.

46. R. Nájera: «Florencio Pérez Gallardo 1917-2006», *Revista Española de Salud Pública*, 2006, 80, pp. 605-608; «Sesión extraordinaria dedicada a la memoria del Dr. D. Florencio Pérez Gallardo», *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 2006, 123 (4), pp. 737-788.

47. Pérez Gallardo permaneció en este centro, llamado posteriormente Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias, hasta su jubilación en 1980.

48. C. J. Domingo y G. Contreras: «Los tiempos del Piloto», *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 2006, 123 (4), pp. 747-757.

Un establo rudimentario alberga a los animales durante el periodo de incubación, la vacunación de las terneras y la recogida de la pulpa se hace al aire libre, sin otra protección que las ramas de los árboles y bajo la mirada de todos los vecinos que desean seguir la operación desde sus balcones.<sup>49</sup>

El informe era muy crítico también con la vacuna antivariólica que fabricaban los laboratorios privados:

Los laboratorios comerciales pueden fabricar y de hecho fabrican para su posterior venta la vacuna antivariólica, sin estar sometida a ningún control de calidad y de inocuidad a juzgar por los informes orales, las cicatrices muy aparentes que se pueden ver sobre los brazos y por la lesión muy grave recientemente constatada en un niño, es probable que la cepa de virus empleada sea muy patógena. Estas condiciones hacen necesario la inmediata construcción de instalaciones para la producción en el país de una vacuna antivariólica aceptable.<sup>50</sup>

Dada esta situación, las vacunas que a partir de entonces se iban a producir debían reunir todas las características que exigía la OMS: eficacia, inocuidad, salubridad, esterilidad y tiempos de caducidad establecidos. Para conseguir estos objetivos se construyó otro edificio dentro del Centro Nacional de Virología y Ecología Sanitarias, el llamado «Centro Piloto», cuya misión era la producción y distribución de vacunas a todas las antiguas Jefaturas Provinciales de Sanidad, especialmente la de la viruela y la de la rabia, hasta ahora producida en la Escuela Nacional de Sanidad por el equipo de Eduardo Gallardo. A caballo entre la investigación y la producción industrial, fue el resultado de un primer convenio de colaboración con la OMS para la producción de un millón de dosis liofilizadas de vacuna antivariólica.<sup>51</sup>

La producción de las vacunas del nuevo centro se hacía sobre animales, por lo que se necesitaban para su manejo tres edificios independientes. El primero, el animalario, albergaba los animales en cuarentena, especialmente las terneras adquiridas para la vacuna de la viruela y en una zona anexa, las instalaciones destinadas a la inoculación de los animales con el virus correspondiente, a los cuales se les extraían los tejidos infectados una vez pasado el periodo de

49. C. J. Domingo y G. Contreras (2006: 750).

50. C. J. Domingo y G. Contreras (2006: 750-751).

51. C. J. Domingo y G. Contreras (2006: 751-752).

incubación. En el animalario, aunque bien diferenciadas, se encontraban así mismo las salas destinadas a la reproducción de pequeños animales de laboratorio, como hámsters, cobayas, ratones, etc. Una vez obtenidos los tejidos con los virus, se trasladaban a otro edificio, el auténtico *piloto*, en el que se llevaban a cabo los procesos de fabricación semi-industrial y de investigación sobre las vacunas víricas. Inspirado en las instalaciones del Instituto Karolinska de Estocolmo, se realizaba por una parte el triturado de los tejidos, la inactivación de los virus, su purificación, envasado, etiquetado y empaquetado. Por otra parte se llevaban a cabo controles de potencia de la vacuna, para los que no era necesario la utilización de animales vivos, ya que se llevaban a cabo en la membrana corioalantoidea de huevos embrionados de gallina.<sup>52</sup> Las primeras disposiciones internacionales para regular la fabricación de la vacuna antivariólica se habían establecido en 1959, recomendando una titulación viral de 7,5 log/ml y un recuento de menos de 1.000 bacterias no patógenas a los laboratorios que la fabricaban, que en la década de los sesenta llegaron a ser unos sesenta y cuatro y usaban más de veinte cepas vacunales distintas. En España se utilizaba habitualmente la cepa 1492, que había tomado su nombre de la fecha del descubrimiento de América. Se trataba de una cepa muy agresiva, con una marcada neurovirulencia. En 1968, poco después de la puesta en funcionamiento del Centro Piloto, fue sustituida por la cepa Lister, del Instituto Lister de Medicina Preventiva de Elstree, igual de eficaz pero mucho más inocua.<sup>53</sup> Con ella se produjo vacuna liofilizada y dejó de utilizarse la glicerizada. Este tipo de vacuna permitía aplicar una dosis menor, era más estable, lo que permitía su almacenamiento en grandes cantidades y su transporte era más seguro, sin que se produjera pérdidas en su potencia incluso a temperaturas elevadas.

Tras la erradicación oficial de la viruela en 1980, en España dejó de vacunarse obligatoriamente contra la enfermedad.<sup>54</sup> En 1982 cerró el Centro Piloto, mientras que la producción mundial de vacuna antivariólica cesó en 1985.

52. C. J. Domingo y G. Contreras (2006: 753).

53. C. J. Domingo y G. Contreras (2006: 753); R. Nájera (2006: 607).

54. La ley de Bases de Sanidad, en 1944, declaró obligatoria la vacunación de la viruela, tras varios intentos anteriores que resultaron infructuosos. La enfermedad se eliminó en 1954, salvo un brote ocurrido en Madrid en 1961 a partir de un caso importado de la India. La ley 22/80 del 24 de abril suprimió la obligación de la vacunación contra la viruela: I. Pachón del Amo: «Historia del programa de vacunación en España. Vacunación de la viruela», en C. Amela (coord.): *Epidemiología de las enfermedades incluidas en un programa de vacunación*, Madrid, Sociedad Española de Epidemiología, 2004, pp. 9-10.

## LA VACUNA ANTIVARIÓLICA EN LOS LABORATORIOS PRIVADOS

Entre los centros privados que destacaron en la investigación virológica y la fabricación de vacunas contra la viruela se encuentran los laboratorios THIRF, IBYS y Llorente.

En 1919 se fundó el Instituto de Inmunoterapia THIRF, anagrama formado con la inicial de los apellidos de sus fundadores: Jorge Francisco Tello, el veterinario Julio Hidalgo, Luis Rodríguez Illera, Jorge Ramón Fañanás y Antonio Ruiz Falcó.<sup>55</sup> Estos investigadores, procedentes del Instituto Nacional de Higiene, la cátedra de Anatomía Patológica, Histología y Bacteriología de la Universidad Central y el Instituto de Investigaciones Biológicas, perseguían acabar mediante esta iniciativa privada con la penuria de España en la fabricación propia de sueros y vacunas.<sup>56</sup> Emplearon vacunas preparadas con microorganismos conservados en el laboratorio que, una vez esterilizados (no usaban microorganismos vivos por motivos de seguridad), eran utilizados para la fabricación de vacunas polivalentes, preparadas con cepas diferentes del mismo microorganismo. La aplicación de las vacunas era siempre mediante inyección subcutánea, evitando la intramuscular para minimizar las molestias locales.<sup>57</sup> La sección de vacunas estaba bajo la dirección de uno de los fundadores de THIRF, Luis Rodríguez Illera, quien, como se ha indicado, era a su vez jefe de la Sección de Vacuna del Instituto Nacional de Higiene.

La vacuna antivariólica se preparaba a partir de linfa vacuna de ternera obtenida de virus cultivados en conejos según la técnica mencionada de Noguchi.<sup>58</sup> La linfa vacuna se depuraba de bacterias que pudieran haberla contaminado mediante glicerina, no utilizándose directamente de la ternera por el peligro de infección. El laboratorio afirmaba que obtenía así: «una linfa de virulencia y pureza generalmente no alcanzadas por las linfas que se ofrecen en el mercado».<sup>59</sup> Se administraba haciendo de dos a cuatro escarificaciones lineales, muy superficiales, a niños a partir del tercer mes, revacunándose a los 7 años. Los niños no debían tener ni tuberculosis ni enfermedades de la piel, por el riesgo de sufrir efectos secundarios graves.

55. J. Puerto (2013: 354-355).

56. Instituto de Inmunoterapia: *La infección, la inmunidad y sus aplicaciones a la práctica médica*, Madrid, THIRF, 1928, p. 3.

57. Instituto de Inmunoterapia (1928: 20-24).

58. Instituto de Inmunoterapia (1928: 61-71).

59. Instituto de Inmunoterapia (1928: 62).

Poco después de la fundación de THIRF y también en 1919, se fundó el Instituto de Biología y Sueroterapia IBYS, por un grupo de biólogos y médicos amigos de los fundadores de THIRF. Entre ellos se encontraban Jorge Francisco Tello,<sup>60</sup> José Sanchís Banús, Jorge Ramón, Sadi de Buen y Gustavo Pittaluga, su primer director, quien durante la epidemia de gripe de 1918 convenció al empresario Nicolás María Urgoiti de la necesidad de invertir en un laboratorio dedicado a la producción de sueros y vacunas y del beneficio económico que conllevaría.<sup>61</sup>

En 1929, por iniciativa de Urgoiti y por conveniencia mutua, se fusionaron ambos laboratorios con el nombre de IBYS bajo la dirección de Antonio Ruiz Falcó, quien por este motivo solicitó la excedencia del Instituto Nacional de Higiene, donde ocupaba el cargo de subdirector. IBYS aportaba su mejor organización empresarial, mientras que IBYS tenía una mayor capacidad técnica.<sup>62</sup> El Instituto Nacional de Higiene siguió aportando a su plantilla investigadores que simultaneaban su actividad como funcionarios públicos con su trabajo en el sector privado. Fue el caso de Florencio Pérez Gallardo, quien ocupó el puesto de jefe de los Laboratorios de virus en IBYS.

Bajo el nombre de Vacuna antivariólica IBYS, el laboratorio comenzó a preparar esta vacuna: «Constituida por una pulpa glicerinada de pústulas bovinas obtenidas por inoculación practicada con semillas de virus cuidadosamente exaltado y comprobado en su actividad y pureza bacteriológica».<sup>63</sup> En 1948, IBYS presentó en el mercado sus primeros productos liofilizados, entre ellos, la vacuna antivariólica, que permitía utilizarla en cualquier clima y época del año y se conservaba un año a temperatura ambiente.

En 1894, Vicente Llorente (1857-1916) abrió el Instituto de Microbiología en Madrid, con la finalidad de fabricar y aplicar el suero antidiftérico, tras un periodo de formación en el Instituto Pasteur en París y en el Instituto de Koch en Berlín.<sup>64</sup> Al poco tiempo amplió su campo de acción, especializándose en la investigación y producción de sueros y vacunas bajo el nombre de Instituto

60. Sobre el papel desempeñado por Tello en los laboratorios THIRF e IBYS, véase F. Tello Valdivieso: «Jorge Francisco Tello. Esquema biográfico», *Revista IBYS*, 1959, 17 (2), pp. 109-133.

61. *Instituto de Biología y sueroterapia, 1919-1944*, Madrid, IBYS; J. Puerto (2013: 355-356).

62. J. Puerto (2013: 357).

63. *Sueroterapia, vacunoterapia, opoterapia, diagnóstico*. Madrid, IBYS, 1929, p. 92.

64. «El Doctor Llorente», *Revista del Instituto Llorente*, 1923, 1 (1), pp. 3-6; *Instituto Llorente e Inmunología: pasado, presente y futuro*, Madrid, Instituto Llorente, 1977.

Microbiológico de seroterapia y antirrábico. A la muerte de su fundador en 1916, pasó a denominarse Instituto Llorente de Sueros, vacunas y opoterapia. En 1897 este centro comenzó la producción de vacuna antivariólica. Llorente, interesado en la técnica del cultivo de los virus en tejidos, realizó investigaciones propias en paralelo a Noguchi sobre cultivo del virus de la viruela en tejido de conejo y vacunó con vacuna fabricada con esta técnica. En las publicaciones en las que dio a conocer sus trabajos recalca los problemas que surgían cuando se administraba vacuna no bien esterilizada, como linfangitis o erisipela, y aunque se había conseguido disminuir estas complicaciones al vacunar directamente desde el tubo de ensayo y no desde la ternera, aún se hacía necesario purificar mejor la linfa vacunal. El cultivo del virus en testículo de conejo según la técnica de Noguchi seguida en su laboratorio garantizaba que en las células solo se desarrollara el virus.<sup>65</sup>

En 1933, el Instituto Llorente publicaba un artículo en su revista en el que exponía la técnica empleada por ellos en la inoculación de la vacuna antivariólica, fabricada en el propio instituto, y que era la inyección subintracutánea, una variante de la subcutánea y que evitaba aún más, según su experiencia, las infecciones secundarias de la intradérmica, aunque se afirmaba que aún era difícil obtener la purificación completa de la vacuna.<sup>66</sup> Dos años después, en la cuarta edición de su manual *Elementos de terapéutica y diagnóstico biológicos*, se reafirmaban en las ventajas de la vía subcutánea de administración de la vacuna, señalando como seguidores también de esta técnica en España a Juan Bosch Marín y a Eduardo Gallardo.<sup>67</sup> No obstante, la dificultad de su técnica y la ausencia de estudios sobre la duración de la inmunidad conseguida por el poco tiempo transcurrido desde su puesta en marcha llevaron al laboratorio a concluir que «Hasta que una práctica más amplia defina bien el criterio a seguir, es de aconsejar el clásico método por escarificación, reservando el intradérmico y el subcutáneo para casos especiales que el clínico pueda seguir muy de cerca, sobre todo por lo que se refiere al plazo de inmunidad que todavía no está bastante esclarecido».<sup>68</sup>

65. V. Llorente: «Consideraciones sobre la vacuna de Jenner y nuevos progresos por el aislamiento del germen del mismo», *La Crónica Médica*, 1916, 28, pp. 81-82.

66. «La vacunación antivariólica por vía intradérmica», *Revista del Instituto Llorente*, 1933, 11 (37), pp. 21-24.

67. Instituto Llorente: *Elementos de Terapéutica y diagnóstico biológicos*, Madrid, Publicaciones del Instituto Llorente, 1935, 4.ª edición, p. 226.

68. Instituto Llorente (1935: 229).

El Instituto Llorente se fusionó con Laboratorios IBYS en 1949, junto con los laboratorios Abelló, Zeltia, Leti y Uquifa, formando Antibióticos S. A. A partir de 1968, el instituto preparó también vacuna antivariólica liofilizada.

## CONCLUSIONES

La principal institución española de investigación sobre el virus y la vacuna de la viruela fue el Instituto Nacional de Higiene de Madrid, y posteriormente el Centro Nacional de Virología, a través sobre todo de los grupos formados en torno a Eduardo Gallardo Martínez y Florencio Pérez Gallardo. Hubo también iniciativas privadas como los laboratorios THIRF, IBYS y Llorente, muchos de cuyos investigadores trabajaban asimismo en el Instituto Nacional de Higiene.

Algunos de los microbiólogos de estos grupos, mediante becas otorgadas entre otros por la Junta de Ampliación de Estudios y la Fundación Rockefeller, acudieron a los laboratorios estadounidenses y europeos en los que se llevaban a cabo investigaciones sobre técnicas de cultivo del virus variólico y de fabricación de vacuna contra la viruela, que posteriormente incorporaban a sus centros de trabajo en España y en las que, en algún caso, introducían modificaciones originales.

Finalmente, en España existió una producción propia, aunque apenas original, de vacuna antivariólica, tanto en laboratorios públicos como privados.