



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO**

**HISTORIA DE LA VACUNA
CONTRA LA VIRUELA**
History of the vaccine against smallpox

ALICIA VALERA PARRA

Tutora: Mercedes Sánchez-Granjel Santander
Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico

Mayo 2023

ÍNDICE

1. Resumen	5
2. Introducción	7
3. Justificación	8
4. Objetivos.....	9
5. Material y método.....	10
6. Resultados	
6.1. La Viruela: Origen de la enfermedad.....	12
6.2. Variolización.....	12
6.3. Edward Jenner y la vacuna.....	12
6.4. Difusión inicial de la vacuna.....	13
6.5. Perfeccionamiento de la vacuna.....	14
6.6. Erradicación de la viruela	15
7. Discusión	16
8. Conclusiones.....	19
9. Bibliografía.....	20

1. RESUMEN

La viruela fue una de las enfermedades más devastadoras de la historia que consiguió erradicarse gracias a la vacunoterapia. El hecho de ser la única enfermedad erradicada junto con la reciente preocupación por el resurgimiento de enfermedades infecciosas y el temor a que virus como el de la viruela puedan ser utilizados como armas biológicas, justifican la pertinencia de este trabajo. Se trata de una revisión sistemática crítica cuyo objetivo es profundizar en la significación histórica de la vacuna contra la viruela y su papel en la erradicación de la enfermedad. La vacuna desarrollada por Edward Jenner en 1796 supuso el primer paso en el control de la enfermedad y marcó un hito en la historia al iniciar la vacunoterapia. Representa por ello uno de los avances médicos más importante de la historia que permitió la prevención de una enfermedad sin conocer su causa. Esta técnica fue un ejemplo de empirismo que sustituyó a la *variolización* usada hasta ese momento y, a pesar de su rechazo inicial por la dificultad para su almacenamiento y distribución, así como sus efectos secundarios, se extendió rápidamente por Europa y Estados Unidos (EEUU). A pesar de los conflictos bélicos y los movimientos antivacunas, las graves epidemias de viruela a principios del siglo XIX y el perfeccionamiento de la técnica contribuyeron a su difusión por todo el mundo. Tras varias campañas de vacunación, en 1980 la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció el último caso de viruela, siendo la primera enfermedad en erradicarse. Desafortunadamente, en los últimos 25 años, las crecientes preocupaciones por el bioterrorismo han incrementado el interés por la vacunación, que ha provocado el desarrollo de nuevas vacunas más eficaces y seguras, aunque no exentas de complicaciones.

Palabras clave: Viruela. Vacuna. Jenner. Siglo XVIII. Siglo XIX. Siglo XX.

ABSTRACT

Smallpox was one of the most devastating diseases in history, which was eradicated thanks to vaccination therapy. The fact that it is the only disease to has been eradicated, along with the recent concern about the resurgence of infectious diseases and the fear that viruses like smallpox could be used as biological weapons, justifies the relevance of this work. This is a critical systematic review aimed at deepening our understanding

of the historical significance of the smallpox vaccine and its role in the eradication of the disease. The vaccine developed by Edward Jenner in 1796 was the first step in controlling the disease and marked a milestone in history by initiating vaccination therapy. It represents one of the most important medical advances in history, as it allowed the prevention of a disease without knowing its cause. This technique was an example of empiricism that replaced the *variolation* used until then, and despite its initial rejection due to the difficulties in storage and distribution, as well as its side effects, it quickly spread throughout Europe and the United States (US). Despite wartime conflicts and the anti-vaccination movements, serious smallpox epidemics in the early 19th century and the refinement of the technique contributed to its dissemination worldwide. After several vaccination campaigns, in 1980, the World Health Organization (WHO) announced the last case of smallpox, making the first disease to be eradicated. Unfortunately, in the last 25 years, growing concerns about bioterrorism have increased interest in vaccination, leading to the development of new, more effective and safer vaccines, although not without complications.

Keywords: Smallpox. Vaccine. Jenner. 18th century. 19th century. 20th century.

2. INTRODUCCIÓN

La viruela es una de las enfermedades más devastadoras que se han descrito a lo largo de la historia debido a su alta contagiosidad y virulencia, así como la inexistencia de un tratamiento eficaz para combatirla. Con una tasa de mortalidad en torno al 30%, esta enfermedad afectaba a campesinos y príncipes por igual. Se estima que en Europa pudo causar la muerte de 60 millones de personas solo en el siglo XVIII, y de unos 300 millones en todo el mundo durante el siglo XX. Además, la mayoría de los supervivientes quedaban con serias secuelas, como cicatrices desfigurantes e, incluso, ceguera. ^{1,2}

La vacuna desarrollada por Jenner en 1796 supuso el primer paso en el control de la enfermedad y marcó un hito en la historia al dar inicio a la vacunoterapia. A pesar de las reticencias iniciales entre algunos sectores de la población, la vacuna se difundió progresivamente. Ya en el siglo XX el desarrollo de la vacuna liofilizada y las campañas de vacunación a gran escala auspiciadas por la OMS, unido a la ausencia de reservorio animal, permitieron la erradicación de la viruela en 1980. ^{2,3}

A través de la revisión bibliográfica realizada hemos estudiado la significación histórica del descubrimiento de Jenner, las limitaciones de su vacuna y los problemas que retrasaron su difusión. Concluimos con el análisis de las razones que permitieron la erradicación de la viruela.

3. JUSTIFICACIÓN

El hecho de que la viruela sea la única enfermedad infecciosa erradicada y el papel de la vacunación en este proceso justifica la pertinencia de este trabajo. La vacuna de Jenner inició no solo la era de la vacunoterapia, sino que hizo posible combatir una enfermedad con una elevada prevalencia que provocaba una alta mortalidad y serias secuelas entre los supervivientes. Actualmente, se continúan salvando millones de vidas al año gracias a vacunas con los mismos principios establecidos por Jenner hace más de 200 años. ^{1,2,4}

El resurgimiento de las enfermedades infecciosas y la pandemia por el *SARS-Cov-2*, ha provocado un interés por conocer el pasado de otras epidemias en busca de claves para ahondar en su conocimiento. En el caso de la viruela este interés se ha visto propiciado por el temor a que el virus pueda utilizarse como arma biológica y, más recientemente, por la aparición de nuevos casos de viruela del mono. En este trabajo hacemos un estudio del desarrollo de la vacuna contra la viruela y su difusión en Europa. ^{1,2}

3. OBJETIVOS

- Objetivo principal:
 - Significación histórica de la vacuna contra la viruela y su papel en la erradicación de la enfermedad
- Objetivos secundarios:
 - Papel de la vacuna de Edward Jenner en la lucha contra la viruela.
 - Dificultades y problemas en la difusión de la vacuna.
 - El éxito de la erradicación de la viruela.

5. MATERIAL Y MÉTODO

- Buscadores generales en línea:
 - Google Scholar.
- Repositorios electrónicos bibliográficos:
 - PubMed.
 - SciELO.
 - Gredos.
 - DialNet.
 - Bibliografía Española de Historia de la Ciencia y de la Técnica.
- Repositorios electrónicos de imágenes:
 - Wellcome Collection Images.
 - National Library of Medicine.

En una primera fase de búsqueda bibliográfica hemos localizado 126 trabajos originales que tras una primera revisión demostraban ser de interés para los objetivos formulados.

Tras ello hemos establecido unos criterios de selección y exclusión resultando un total de 3 monografías, 21 artículos y 2 informes de agencias internacionales. No se ha tenido en cuenta la fecha de publicación de estos trabajos.

Criterios de inclusión:

- Documentos en español o en inglés.
- Acceso completo y gratuito.
- Bibliografía que trate el desarrollo de la vacuna de Jenner y la erradicación de la viruela.

Criterios de exclusión:

- Artículos sin evidencia científica.
- Documentos no disponibles a texto completo.
- Bibliografía sobre la composición molecular de la vacuna antirvariólica.
- Artículos de opinión.

Este trabajo de revisión e investigación bibliográfica ha conllevado tres fases:

1. Búsqueda, recopilación de datos y ordenación de la información.
2. Análisis de la información recopilada.
3. Redacción del trabajo.

6. RESULTADOS

6.1. Origen de la enfermedad

La viruela es una enfermedad de origen incierto, cuya primera descripción fiable data del siglo IV d.C. en China. Sin embargo, hasta dos siglos después no llegan las descripciones inequívocas de la viruela en Europa, cuya difusión inicial se vio favorecida por la expansión árabe, las cruzadas y el desarrollo urbanístico. Más tarde, la viruela fue introducida en el Nuevo Mundo, por conquistadores españoles y sus esclavos africanos provocando una alta mortalidad. ^{2,5}

A lo largo de los siglos XVII Y XVIII, se produjo un recrudecimiento de la viruela en Europa. Las sucesivas epidemias afectaron a todos los estamentos sociales por igual, provocando la muerte de millones de personas. ²

6.2. Variolización

El primer método para prevenir la viruela fue la variolización, práctica desarrollada en China en el siglo XI, que consistía en la insuflación de costras de enfermos de viruela. En el siglo XVII llegó a Turquía donde la técnica cambió, utilizando inoculación de líquido de vesículas de enfermos. A través de la esposa del embajador británico en Turquía, la variolización llegó a Europa en el siglo XVIII. ^{1-3, 6}

La variolización generó inmunidad en muchos casos, pero esta práctica no estaba exenta de riesgos: transmisión de otras enfermedades (tuberculosis o sífilis) e, incluso, la muerte. ⁷

6.3. Edward Jenner y la vacuna

A finales del siglo XVIII, la variolización se sustituyó por un método más seguro: la vacunación. Esta técnica fue desarrollada por Edward Jenner (1749-1823), médico, naturalista, escritor de música y poesía y con gran interés por la ciencia. Se formó con John Hunter en el Hospital St. George's en Londres y al concluir sus estudios ejerció como médico rural en la localidad de Beckerley. ^{1,7}

Reflexionando sobre la idea de que las lecheras estaban protegidas contra la viruela de forma natural después de haber padecido la viruela vacuna, Jenner decidió sustituir la materia pustulosa de los enfermos de viruela empleada en la variolización, por el líquido de vesículas de la viruela vacuna. El 14 de mayo de 1796 cogió material de una lesión reciente de la mano de Sarah Nelmes, una lechera de una granja de Gloucestershire que se había infectado naturalmente de viruela bovina, e inoculó a un niño de 8 años, James Phipps. Al cabo de un mes inoculó el pus de un hombre con viruela al niño y tras comprobar que no desarrollaba ninguna enfermedad, concluyó que la protección era completa.^{1,2}

Tras verificar los resultados con varios experimentos de su nuevo método, en 1797, envió un breve artículo a la Royal Society describiendo su experimento, el cual fue rechazado y le sugirieron que cesara sus investigaciones sobre la viruela vacuna. Jenner ignoró el consejo y un año más tarde publicó un folleto titulado *An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae*, donde exponía sus observaciones y defendía su método. La eficacia de la vacuna hizo que poco a poca fuera ganando adeptos.^{2,4}

6.4. Difusión inicial de la vacuna

En 1799 la vacuna de Jenner ya era popular en Londres y en Viena y, en 1800 llegó a Italia, Centroeuropa y Boston. El desarrollo de una nueva epidemia de viruela que se extendió por las guerras revolucionarias francesas impulsó la vacunación en Europa y EEUU.^{2,8}

En España, la vacuna fue bien acogida, especialmente por los médicos de la corte. Su influencia fue decisiva para que Carlos IV financiara la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna, con el objetivo de llevar la vacuna a las colonias.⁹⁻¹¹

En 1803, salió desde La Coruña, el barco de la expedición dirigida por el médico militar Francisco Javier Balmis (1753-1819) y con 22 niños a bordo. Éstos procedían de varios hospicios en Galicia y Madrid y entre ellos se encontraba el hijo de Isabel Zendal, la única mujer de la expedición que desempeñó el papel de figura maternal para ellos. Los niños fueron el reservorio de la vacuna: al iniciarse la expedición solo dos niños estaban vacunados y cada 10 días se inoculaban a dos niños con linfa de las

vesículas de los niños anteriores y así sucesivamente, creando una cadena de inmunización que permitiría transportar la vacuna. De esta forma, la misión llevó la vacuna a las Islas Canarias, colonias americanas y Filipinas. Este fue el proyecto sanitario más ambicioso de la época y la primera expedición sanitaria internacional de la historia.⁹⁻¹¹

Sin embargo, a las primeras vacunas se asociaron diversos efectos secundarios: fiebre, inflamación, amputaciones de brazos, incluso la muerte de algunos vacunados. Además, surgieron algunas complicaciones a la hora de su conservación y distribución, la transmisión de otras enfermedades infecciosas (sífilis, tuberculosis y hepatitis) y la necesidad de revacunación.^{8,12,13}

El rechazo inicial de algunos médicos por los efectos secundarios comentados no impidió que la vacuna se fuera extendiendo. Noruega, Suecia y Dinamarca fueron los primeros en establecer la obligatoriedad de la vacuna. En Inglaterra se decretó en 1857, en Alemania en 1874, mientras que en Francia no se hizo hasta 1902.

En España, las campañas de vacunación iniciadas durante el reinado de Carlos IV se interrumpieron por los avatares políticos que sacudieron el país en el siglo XIX. Esto hizo que la viruela continuara haciendo estragos, dando lugar a una elevada mortalidad. Hasta 1903 no se decretó la obligatoriedad de la vacunación, aunque la falta de medios hizo que la enfermedad se mantuviera durante años.

6.5. Perfeccionamiento en el siglo XIX

En 1801 en Nápoles, Gennaro Galbiati y Michele Troja introdujeron una nueva técnica de vacunación conocida como *vacuna animal*, que se basaba en la conservación y difusión de la vacuna en animales. Utilizaron terneros y, más tarde ovejas y búfalos, para cultivar vacunas insertando viruela vacuna en largos arañazos en los costados de los animales. Además, ya que el ganado vacuno no es susceptible a la sífilis, pareció un método más seguro.¹³⁻¹⁵

En 1864 tras el Congreso de Medicina celebrado en Lyon, comenzó a producirse de forma masiva una vacuna contra la viruela cultivada en piel de ternero, aunque este método también tuvo sus inconvenientes, como la transmisión de tuberculosis bovina.

Inicialmente se fue extendiendo gradualmente por Francia, Bélgica, Alemania y Holanda. En 1898 se prohibió la vacunación brazo a brazo en Gran Bretaña y en EEUU con la introducción completa de la vacuna animal.^{6,14,15}

En 1950 Leslie Collier desarrolló, en los Laboratorios Wyeth, la vacuna *Dryvax*, un tipo de vacuna liofilizada activa termoestable que permitió su producción a gran escala. Esto permitió su almacenamiento a largo plazo sin refrigeración, su transporte a zonas remotas y gracias a ella la OMS pudo desarrollar un plan de vacunación global contra la enfermedad. *Dryvax* permaneció en reserva hasta 2008, en que fue sustituida por *ACAM2000* y poco después por la vacuna *MVA-BN* con un perfil de eficacia más seguro^{4,16,17}

6.6. Erradicación de la viruela

La ausencia de reservorio animal y la efectividad de la vacuna, así como las vacunaciones sistemáticas permitieron que la viruela fuera desapareciendo poco a poco en muchos países. En EEUU y Canadá la viruela se erradicó en 1951, en España en 1954 y en Europa en 1972.^{3,4,14,18}

En 1958, la OMS inició el programa de erradicación de la viruela a nivel global. En esa fecha la viruela era endémica en 31 países de África subsahariana, India, Indonesia, Pakistán y Sudamérica. Para alcanzar la meta de un 80% de población vacunada se adoptó la estrategia de vacunación en anillo vigilancia, aislamiento y vacunación de los contactos de los pacientes con viruela para evitar la propagación de la enfermedad.^{3,4,6,17,18}

El último caso de viruela se observó en un cocinero somalí, Ali Maow Maalin, en 1977. El 8 de mayo de 1980 la OMS declaró al mundo libre de viruela, convirtiéndose en la primera erradicación de un patógeno humano.^{1,3,4,17,18}

La erradicación de la viruela fue un proyecto ambicioso que desembocó en un gran logro gracias a la cooperación de muchas naciones y demuestra que incluso durante algunos de los días más tensos de la Guerra Fría, los científicos de los EEUU y la Unión Soviética pudieron colaborar fructíferamente para alcanzar esta meta.^{3,18}

7. DISCUSIÓN

Hasta el desarrollo de la teoría microbiana con los trabajos de Pasteur y Koch en la segunda mitad del siglo XIX se desconocía la etiología de las enfermedades infecciosas. Jenner es un ejemplo del empirismo médico, desarrolló su vacuna basándose en su experiencia clínica y observación más de un siglo antes de aislarse el *variola virus*.^{6,19}

Además, su descubrimiento demostraba el contacto directo de algunas enfermedades infecciosas, contribuyendo así a cuestionar la doctrina miasmática que solo admitía el contagio a través del aire alterado. El descubrimiento de Jenner permitió a Pasteur desarrollar nuevas vacunas (cólera de los pollos, ántrax y rabia), dio el nombre de *vacunación* a esta técnica en honor a Jenner.^{3,6}

Sin embargo, las limitaciones ya comentadas de la vacuna de Jenner explican las reticencias de algunos médicos y obligaron a introducir programas de revacunación para evitar la reinfección de los vacunados. El método de vacunación brazo a brazo permitió obviar los problemas de conservación y distribución, aunque aumentó el riesgo de transmitir otras infecciones como la sífilis, la hepatitis o la tuberculosis.^{3,8,20}

También entre la población surgieron recelos ante las reinfecciones y complicaciones (fiebres, amputaciones de brazos e incluso la muerte por «envenenamiento de la sangre»). La aparición de diferentes técnicas de vacunación aumentó la desconfianza de la población. A estos argumentos se sumaron otros de índole religiosa que condenaban la práctica de introducir una enfermedad animal en un ser humano sano, lo cual iba en contra de la providencia divina. Estos problemas junto a las leyes de obligatoriedad de la vacuna dieron lugar a la aparición de los movimientos antivacunas que hacia mediados del siglo XIX ya contaban con organizaciones muy activas en Inglaterra y EEUU.^{3,12,13}

Las dificultades institucionales para hacer llegar la vacuna a toda la población se debieron a que muchos países carecían de organismos que coordinaran la vacunación y también a la desasistencia sanitaria de muchas zonas rurales.^{3,12,21}

En España, los conflictos bélicos y la inestabilidad política que vivió el país a lo largo del siglo XIX impidieron desarrollar una normativa eficaz que hiciera obligatoria la

vacuna, que provocó una elevada mortalidad por viruela. La gravedad del problema impulsó la publicación de un Real Decreto en 1903 para garantizar la extensión de la vacuna a todo el país. Aunque esta ley decretaba la obligatoriedad de la vacunación, existían sectores de la población en el medio rural que aún no tenían acceso a los servicios médicos, por lo cual en las primeras décadas del siglo XX se registraron brotes epidémicos en algunas zonas más deprimidas del país.^{12,21}

En 1958 la OMS creó el Programa de Erradicación de la Viruela, tras la presión ejercida por la Unión Soviética y otros países en los que no había viruela, que estaban obligados a mantener costosos programas de nacionales de vacunación para protegerse de casos importados de otros lugares. En ese momento la erradicación de la malaria absorbió gran parte de la atención y recursos y los fondos destinados al trabajo de la viruela fueron mínimos. No fue hasta 1965, cuando EEUU se sumó a las protestas y la OMS decidió aumentar el presupuesto para la erradicación de la viruela.^{3,22,23}

El programa atravesó algunas dificultades como la retención de información sobre la incidencia de viruela en varios países que impedía el avance de la erradicación. La falta de instalaciones para la producción de vacunas en muchos países se solventó con la donación soviética de más de 80% de vacunas. Más tarde, se descubrió que la Unión Soviética, además de las vacunas donadas a la OMS a través de Ginebra, estaba dando vacunas directamente a algunos países y estas no se ajustaban a las normas de calidad exigidas.^{3,22,23}

A pesar de todos los problemas citados anteriormente, en unos años especialmente tensos para las relaciones Este-Oeste, la colaboración entre los EEUU y la Unión Soviética dentro del marco de la OMS fue fundamental para lograr el éxito de la campaña de erradicación de la viruela en poco más de 10 años.^{3,22}

El éxito de la erradicación de la viruela se debió en gran medida a la eficacia de la vacuna empleada por la OMS. Esta derivaba de la cepa del *virus vaccina* (VVAC), un *ortopoxvirus* derivado de la viruela equina, en vez del virus de la viruela bovina usado anteriormente. Sin embargo, también presenta algunos efectos adversos, tanto leves (inflamación y/o lesiones satélites alrededor del sitio de vacunación, edema localizado, cefalea, fiebre, mialgia, linfadenopatía y eritema), como otros más graves (vaccina generalizada, eczema vaccinatum, vaccina progresiva enfermedad del sistema nervioso central postvacunal y vaccina fetal). La mayoría de ellos se resuelven sin

tratamiento, pero la inmonoglobulina *vaccina* y/o el cidofovir son útiles para lesiones difíciles. ^{4,17,24}

En 1976, la OMS solicitó a todos los laboratorios la destrucción del virus variólico. Las únicas existencias restantes se congelaron para su seguro almacenamiento en el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta, EEUU y en el Centro Estatal de Virología y Biotecnología de Koltsovo, Rusia. Sin embargo, la Unión Soviética e Irak desarrollaron cepas recombinantes de viruela con mayor virulencia e infectividad para su uso como arma biológica. Además, tras el ataque terrorista 9 de septiembre de 2001 con el envío de las 'cartas de ántrax' a funcionarios gubernamentales y periodistas del World Trade Center de Nueva York, se vio que las reservas de vacuna contra la viruela eran muy limitadas. Estas preocupaciones, junto a los recientes brotes de *poxvirus* emergentes y zoonóticos en humanos (*Monkeypox*), han contribuido al interés actual de renovar las vacunas contra la viruela. ^{4,17,25,26}

A principios de la década de los 2000, se comenzaron a desarrollar nuevos tipos de vacunas (basadas en cultivos de tejidos, vacunas de virus vivos atenuados y vacunas de subunidades) con el fin de mejorar los procesos de fabricación y los perfiles de seguridad. Sin embargo, los investigadores se han enfrentado a diversos problemas como la falta de modelos humanos para la infección del virus para probar la eficacia de la vacuna por cuestiones éticas, las pruebas reglamentarias en animales para su comercialización y un mercado incierto para una enfermedad ya erradicada. ^{17,25}

8. CONCLUSIONES

PRIMERA. La vacuna contra la viruela desarrollada por Jenner ha sido uno de los grandes hitos de la historia de la medicina. Jenner es un ejemplo del empirismo médico, desarrolló su vacuna basándose en su experiencia clínica y observación más de un siglo antes de aislarse el *variola virus*.

SEGUNDA. El riesgo de transmitir otras enfermedades infecciosas, la reinfección de los vacunados y los efectos secundarios de la primera vacuna crearon en la población reticencias y miedo a la vacunación. Estas limitaciones junto a los argumentos religiosos y las leyes de obligatoriedad de la vacuna precipitaron los movimientos antivacunas.

TERCERA. En el siglo XIX los conflictos bélicos y la inestabilidad política provocaron dificultades institucionales para hacer llegar la vacuna a toda la población. Además, muchos países carecían de organismos que coordinaran la vacunación y existía una desasistencia sanitaria de muchas zonas rurales, las cuales registraron brotes epidémicos hasta las primeras décadas del siglo XX.

CUARTA. En 1958 la OMS puso en marcha un programa para la erradicación de la viruela. Fue un proyecto ambicioso que pese a las dificultades que atravesó inicialmente, desembocó en un gran logro gracias a la cooperación de muchas naciones durante algunos de los días más tensos de la Guerra Fría. En 1980 la OMS declaró al mundo libre de viruela, convirtiéndose en la primera erradicación de un patógeno humano.

QUINTA. Dado el tremendo efecto que causaría un ataque biológico con *variola virus*, tener una cantidad suficiente de vacunas efectivas sería clave en la biodefensa. Para ello, es necesario seguir investigando para mejorar los modelos actuales y minimizar sus efectos adversos.

9-. BIBLIOGRAFIA

1. Tan SY. Edward Jenner (1749-1823): conqueror of smallpox. Singapore Med J [Internet] 2004 Nov [cited 2023 Jan 26]; 45(11): 507–8 Available from: <https://www.sma.org.sg/smj/4511/4511ms1.pdf>
2. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Proc (Bayl Univ Med Cent) [Internet] 2005 Jan [cited 2023 Jan 26]; 18(1): 21–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1200696/>
3. Eyler JM. Smallpox in history: The birth, death, and impact of a dread disease. Journal of Laboratory and Clinical Medicine [Internet] 2003 Oct [cited 2023 Jan 25]; 142(4): 216-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14625526/>
4. Belongia EA, Naleway AL. Smallpox vaccine: the good, the bad, and the ugly. Clin Med Res [Internet] 2003 Apr [cited 2023 Feb 6]; 1(2): 87-92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1069029/>
5. Babkin I V, Babkina IN. The origin of the variola virus. Viruses [Internet] 2015 Mar 10 [cited 2023 Mar 1]; 10(7): 1100-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4379562/pdf/viruses-07-01100.pdf>
6. Weiss RA, Esparza J. The prevention and eradication of smallpox: a commentary on Sloane (1755) “An account of inoculation”. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci [Internet] 2015 Apr 19 [cited 2023 Jan 26]; 307(1666): [about 11p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4360126/pdf/rstb20140378.pdf>
7. Morgan AJ, Parker S. Translational mini-review series on vaccines: The Edward Jenner Museum and the history of vaccination. Clin Exp Immunol [Internet] 2007 Mar [cited 2023 Feb 6]; 147(3): 389-94. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1810486/pdf/cei0147-0389.pdf>
8. Rusnock AA. Historical context and the roots of Jenner’s discovery. Human Vaccines and Immunotherapeutics [Internet] 2016 Aug [cited 2023 Jan 25]; 12(8): 2025-28. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994746/pdf/khvi-12-08-1158369.pdf>
9. Botet FA. The royal philanthropic expedition of the vaccine (Xavier de Balmis/Josep Salvany). 1803-1806. *Rev Chilena Infectol* [Internet] 2009 Dec [cited 2023 Feb 6]; 26(6): 562-7. Available from: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v26n6/art14.pdf>
 10. Tuells J, Luis Duro-Torrijos J. The journey of the vaccine against smallpox: one expedition, two oceans, three continents, and thousands of children. *Gac Med Mex* [Internet] 2015 [cited 2023 Jan 25]; 151(3): 416-25. Available from: http://www.anmm.org.mx/GMM/2015/n3/GMM_151_2015_3_416-425.pdf
 11. Tuells J, Ramírez S. *Balmis et Variola*. Valencia: Generalitat Valenciana; 2003.
 12. Stewart AJ, Devlin PM. The history of the smallpox vaccine. *Journal of Infection* [Internet] 2006 Mai [cited 2023 Jan 25]; 52(5): 329-34. Available from: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(05\)00219-7/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(05)00219-7/fulltext)
 13. Bhattacharya S. Mysteries of the smallpox vaccine. *J Biosci.* [Internet] 2003 Mar [cited 2023 Feb 6]; 28(2): 141-4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02706211>
 14. Esparza J. Three different paths to introduce the smallpox vaccine in early 19th century United States. *Vaccine* [Internet] 2020 Mar [cited 2023 Jan 25]; 10(38): 2741-5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0264410X20301195?via%3Dihub>
 15. Buonaguro MM, Tornesello LL, Buonaguro L. The XIX century smallpox prevention in Naples and the risk of transmission of human blood-related pathogens. *Journal of Translational Medicine* [Internet] 2015 Jan 27 [cited 2023 Jan 25]; 13(33): [about 4p.]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4328853/pdf/12967_2015_Article_400.pdf
 16. Saleh A, Qamar S, Tekin A, Singh R, Kashyap R. Vaccine Development Throughout History. *Cureus* [Internet] 2021 Jul 26 [cited 2023 Jan 25]; 13(7): [about 4p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8386248/pdf/cureus-0013-00000016635.pdf>

17. Voigt EA, Kennedy RB, Poland GA. Defending against smallpox: a focus on vaccines. Vol. 15, Expert Review of Vaccines [Internet] 2016 Sep [cited 2023 Jan 25]; 15(9): 11977-211. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5003177/pdf/IERV_15_1175_305.pdf
18. Organización Mundial de la Salud. Final Report of the Global Commission for the Certification of the Eradication of Smallpox. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1979.
19. Conti AA. Vaccination through time: From the first smallpox vaccine to current vaccination campaigns against the COVID-19 pandemic. Acta Biomedica [Internet] 2021 Oct 1 [cited 2023 Jan 25]; 13(7): [about 5p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8851018/pdf/ACTA-92-453.pdf>
20. Razzeli P. Edward Jenner's cowpox vaccine: The history of a medical myth. 2th ed. United Kingdom: Caliban Books; 1980.
21. Michael BA, Oldstone MD. Viruses, Plagues and History: Past, Present and Future. Oxford: Oxford University Press; 2009.
22. Henderson DA. Erradicación de la viruela: una victoria contra la guerra fría. Foro mundial de la salud [Internet] 1998 [cited 2023 Apr 15]; 19(2): 115-21. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/56752/WHF_1998_19_n2_p115-121_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
23. Organización Mundial de la Salud. Handbook for Smallpox Eradication Programmes in Endemic Areas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1967.
24. Esparza J, Nitsche A, Damaso CR. Beyond the myths: Novel findings for old paradigms in the history of the smallpox vaccine. PLoS Pathog [Internet] 2018 Jul 26 [cited 2023 Jan 25]; 14(7): [about 5p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6062137/pdf/ppat.1007082.pdf>
25. Kennedy RB, Ovsyannikova I, Poland GA. Smallpox vaccines for biodefense. Vaccine [Internet] 2009 Nov 5 [cited 2023 Jan 25]; 27(4): [about 15p.]. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2764553/pdf/nihms-136803.pdf>

26. Barras V, Greub G. History of biological warfare and bioterrorism. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2014 Jun [cited 2023 Apr 25]; 20(6): 497–502. Available from: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)64174-4/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)64174-4/fulltext)

