

CONFERENCIA-RESUMEN

Pasteur y las vacunas *

Pasteur and Vaccines

Joaquín Goyache Goñi

Académico de Número de la Sección de Veterinaria de la Real Academia de Doctores de España

jgoyache@ucm.es

Después del acceso al agua potable, la vacunación es la intervención de salud pública más eficaz y satisfactoria de todos los tiempos, evitando hasta unos tres millones de muertes anuales, siendo una de las acciones en salud pública más equitativas y que se vio más afectada por la aparición de la COVID-19, sobre todo en los primeros meses de la pandemia. Se estima que, en el año 2021, entre 18 y 25 millones de niños no recibieron ni una sola dosis de vacuna, el mayor retroceso en 29 años. Por lo tanto, en algunos países, el progreso en la prevención de enfermedades mediante campañas de vacunación no solo se ha estancado, sino que, incluso, se ha producido un retroceso palpable.

Posiblemente la primera referencia escrita al fenómeno de inmunidad se remonta a Tucídides, el gran militar ateniense e historiador de la Guerra del Peloponeso entre Esparta y Atenas. Al describir una epidemia en Atenas (seguramente fiebre tifoidea), escribió en el 430 a.C. que sólo aquellos que se habían recuperado de la enfermedad podían cuidar a las personas enfermas porque no contraerían la enfermedad otra vez. Aunque muchas sociedades reconocieron el fenómeno de la inmunidad, pasaron casi veinte siglos antes de que el concepto fuera convertido en una práctica médica.

Los primeros intentos registrados de inducir deliberadamente un estado de inmunidad fueron realizados por chinos, turcos y ciertas sociedades africanas. Varias referencias sugieren que las costras secas derivadas de lesiones de enfermos de viruela fueron inhaladas o insertadas en pequeños cortes en la piel (técnica denominada “variolización”). En 1721, Lady Mary Wortley Montagu, esposa del embajador británico en el Imperio Otomano, observó los efectos positivos de esta práctica en la población autóctona, aplicando la técnica en sus propios hijos y exportándola a Europa. Casi al mismo tiempo, en las colonias americanas, llamó la atención el hecho de que los esclavos provenientes de África

* Sesión académica de la RADE celebrada el 31-05-2023, con el título *La figura de Louis Pasteur en la ciencia*.

occidental llevaban practicado durante mucho tiempo la técnica. En 1716, Cotton Mather, después de que uno de sus esclavos le describiese la técnica, la publicitó y abogó por su uso en respuesta a un brote de viruela en 1721 en Massachusetts.

El método, no carente de peligro, por la posible transmisión de la enfermedad, fue mejorado significativamente en 1798 por el médico inglés Edward Jenner. Jenner, intrigado por el hecho de que las ordeñadoras que habían contraído la viruela bovina, una enfermedad leve para el ser humano, pero con consecuencias sanitarias y productivas para las vacas, eran inmunes a la viruela humana, razonó que la introducción de líquido de una pústula de viruela bovina en las personas podría protegerlas de la viruela (por lo tanto, utilizó, por primera vez, la inmunización heteróloga). Para probar esta idea inoculó a un niño de ocho años, James Phipps, material aislado de una lesión de viruela bovina presente en la mano de Sarah Nelmes, una ordeñadora local. Phipps reaccionó a la inoculación y se sintió mal durante varios días, pero se recuperó por completo. Dos meses después, en julio de 1796, Jenner tomó materia de una lesión de viruela humana y la inoculó a Phipps para probar su resistencia. Phipps se mantuvo en perfecto estado de salud. Como se predijo, el niño no desarrolló viruela. Esta prueba, como es sabido, incumple todos los conceptos éticos actuales, pero supuso el comienzo de la vacunación tal y como hoy la conocemos. Pese a que la técnica de Jenner se extendió rápidamente por toda Europa, por muchas razones, pasaron casi cien años antes de que esta técnica se aplicara a otras enfermedades.

Como sucede tan a menudo en la ciencia, la casualidad en combinación con la observación y la preparación condujo, como en lo antes referido a la viruela, al siguiente gran avance en inmunología: la inducción de inmunidad frente al cólera aviar, proceso cuyo agente etiológico es *Pasteurella multocida* (género cuyo nombre se otorga en honor a Louis Pasteur). Louis Pasteur había logrado cultivar la bacteria y demostró que los pollos a los que se les inoculaba el cultivo desarrollaban cólera. Aunque la figura de Pasteur y sus investigaciones están rodeadas de mitos y verdades, se cuenta que Duclaux, uno de sus ayudantes, se olvidó de inocular un cultivo fresco de *Pasteurella multocida* a un lote de gallinas antes de las vacaciones de verano (efectivamente, Pasteur también descansaba), dejándolo en una estantería del laboratorio durante el periodo vacacional. Este cultivo mataba a las aves a las que les era inyectado. De regreso de vacaciones, Pasteur usó este cultivo bacteriano envejecido, que no logró matar a las gallinas, aunque sufrieron un proceso menos grave, del que se recuperaron completamente. Posteriormente, prepararon un cultivo fresco y lo inyectaron a esas mismas gallinas (dice la leyenda que estaba escaso de fondos), sobreviviendo a la, en principio, inyección letal (otros animales a los que no se inoculó previamente el cultivo envejecido murieron en este ensayo). A partir de esa observación, Pasteur propuso que las bacterias expuestas al aire o al oxígeno pierden su virulencia, es decir, se atenuaban, y pueden utilizarse como vacuna (Pasteur llamó a esta

cepa atenuada “vacuna” -del latín *vacca*- en honor al trabajo de Jenner con la viruela bovina), aunque no parece que tuviera muy claro el mecanismo de atenuación.

Posteriormente, Pasteur extendió estos hallazgos a otras enfermedades, demostrando que era posible atenuar un patógeno y administrar la cepa atenuada para inducir inmunidad frente al agente “salvaje”. En este tránsito, Pasteur se enfrentó a muchas dificultades, desafíos, éxitos y fracasos.

Pasteur, al intentar preparar la vacuna frente al carbunco bacteridiano o ántrax maligno, cuyo agente es la bacteria esporulada *Bacillus anthracis*, encontró serias dificultades pues el método empleado para el cólera aviar no funcionaba, ya que el bacilo del carbunco bacteridiano es capaz de desarrollar esporos (formas de resistencia) que permiten al patógeno superar el método de atenuación que funcionó con el agente del cólera aviar. Los esporos conservan la capacidad de desarrollar formas vegetativas patógenas después de decenas de años (contaminan, de hecho, el medio ambiente creando los denominados “campos malditos” en los que los animales no vacunados que entren en esos terrenos se pueden infectar y padecer la enfermedad durante décadas). Pasteur encontró, tras muchas pruebas, una solución, aunque no fue el primero en desarrollar una vacuna frente al carbunco bacteridiano. La gloria del desarrollo de la primera vacuna contra el carbunco bacteridiano debe atribuirse al veterinario Jean-Joseph Henri Toussaint, quien en agosto de 1880 publicó sus esfuerzos por atenuar los gérmenes para obtener una vacuna protectora en perros y ovejas. Toussaint intentó tratar térmicamente la bacteria, pero no tuvo éxito. Sin embargo, el tratamiento del agente con fenol condujo a una vacuna eficaz (organizó una sesión de vacunación de un total de 26 ovejas en el que 22 animales resistieron con éxito el desafío con la cepa virulenta). No obstante, el crédito de la creación de la primera vacuna se otorgó a Pasteur, quien utilizando diferentes métodos de atenuación (cultivo a altas temperaturas de la bacteria -entre 42 y 43° C, durante 8 a 10 días-, evitando así la producción de esporos, o mediante el tratamiento con dicromato de potasio, siendo éste el enfoque que adoptó, ya que con el primero la bacteria podía recuperar su patogenicidad si se cultivaba en condiciones “normales”), realizó un famoso experimento público en Pouilly-le-Fort en mayo de 1881, donde preparó dos grupos de 25 ovejas, una cabra y varias vacas (el número de animales y especies empleadas varía según las fuentes). A los animales de un grupo se les inyectó dos veces, con un intervalo de 15 días, una vacuna contra el ántrax, mientras que un grupo control se dejó sin vacunar. Treinta días después de la primera inyección, a ambos grupos se les inyectó un cultivo de *B. anthracis* virulento. Todos los animales del grupo no vacunado murieron, mientras que todos los animales del grupo vacunado sobrevivieron. La acogida del público fue extraordinaria, y, de hecho, se puede considerar que el experimento se “retransmitió en directo” con los estándares de la época.

Desde ese momento se extendió la vacunación por toda Francia, y de una mortalidad del 9% se bajó, en tan solo un año, al 0.6%.

Pero fue, sin duda, la vacuna frente a la rabia la que contribuyó a la fama de Pasteur, aunque, una vez más, hay precursores olvidados. Pasteur llevaba ya un tiempo investigando sobre la rabia y, finalmente, experimentando su vacuna en animales antes que en humanos, aunque se considera que probó su vacuna contra la rabia en personas sin haber acumulado suficientes evidencias de su eficacia y seguridad de la misma. La ética en la época de Pasteur, obviamente, no era tan escrupulosa como la del siglo XXI, aunque Pasteur solo aplicó su sistema de vacunación en casos extremos y con la colaboración de médicos, rechazando muchos casos que no consideraba desesperados. El método de atenuación consistió, en resumen, en el desarrollo de una fuente consistente de virus, tomando partes de la médula espinal de un perro callejero rabioso e inoculándola intracranealmente a un conejo, pasándolo, posteriormente, de conejo a conejo entre 20 y 25 veces hasta que el virus era consistentemente virulento, tomando fragmentos de médula espinal de unos centímetros de largo y sometiendo a un proceso de desecación que consistió en la exposición en un recipiente a aire seco (asegurada por la colocación de un agente desecante en el fondo de dicho recipiente), método que disminuyó gradualmente la virulencia hasta su total desaparición.

Los cuadernos de laboratorio de Pasteur revelan que Joseph Meister (el personaje más conocido que recibió con éxito la vacuna frente a la rabia) no fue el primer ser humano tratado con la vacuna contra la rabia de Pasteur, habiendo sido aplicada con más o menos éxito en otras personas.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- ANÓNIMO (Editorial) (2022) Pasteur's legacy in 21st century medicine. *The Lancet*, **400**: 2157.
- BERCHE, P. (2012) Louis Pasteur, from crystals of life to vaccination. *Clinical Microbiology and Infection*, **18** (Suppl.5): 1-6.
- CAVAILLON, J.-M. (2022) From bacterial poisons to toxins: the early works of pasteurians. *Toxins*, **14**, 759 (<https://doi.org/10.3390/toxins14110759>).
- CAVAILLON, J.-M. AND LEGOUT, S. (2022) Louis Pasteur: between myth and reality. *Biomolecules*, **12**, 596 (<https://doi.org/10.3390/biom12040596>).
- LÖWY, I. and BYNUM, W. (2022) The art of medicine: Louis Pasteur's public engagement. *The Lancet*, **400**: 2176-2178.

- NATESAN, K.; ISLOOR, S.; VINAYAGAMURTHY, B.; RAMAKRISHNAIAH, S.; DODDAMANE, R.; FOOKS, A.R. (2023) Developments in rabies vaccines: the path traversed from Pasteur to the modern era of immunization. *Vaccines*, **11**, 756 (<https://doi.org/10.3390/vaccines11040756>).
- SMITH, K.A. (2011) Edward Jenner and the smallpox vaccine. *Frontiers in Immunology*, **2**, 21 (doi: 10.3389/fimmu.2011.00021).
- SMITH, K.A. (2012) Louis Pasteur, the father of immunology? *Frontiers in Immunology*, **3**, 68 (doi: 10.3389/fimmu.2012.00068).