

María Antonieta y la vacunación antivariólica

Entre las cartas autografiadas de María Antonieta (Marie-Antoinette, Viena 1755-París 1793), exhibidas en el Centro Histórico de los Archivos Nacionales de Francia¹, hay una escrita en 1782, dirigida a la princesa de Guéméné, gobernanta de su hija, en la que le informa que ésta (Marie Thérèse Charlotte, nacida en 1778), ha sido inoculada.

La inoculación o variolización consistía en escarificar la piel hasta sangrado, con una aguja impregnada con la supuración de vesículas de un enfermo de viruela. Se obtenía así una forma poco virulenta de la infección que confería inmunidad de por vida. Sin embargo no estaba exenta de riesgo: entre 1 y 2% de los inoculados enfermaba y moría.

Louis XV, abuelo del marido de María Antonieta, había muerto de viruela en 1774. Después de su muerte, también enfermaron sus dos hijas (tías de Louis XVI), que lo habían cuidado. María Antonieta había sido inoculada en Austria, y convenció a su esposo y a sus dos cuñados de inocularse para protegerse del contagio, cosa que hicieron con éxito. Por ello fue muy criticada, ya que el rey y dos posibles sucesores al trono habían corrido un riesgo simultáneo. No obstante, María Antonieta también hizo inocular a su hija, y más tarde a sus dos hijos, Louis Joseph y Louis Charles, nacidos respectivamente en 1781 y 1785¹⁻³.

Pero fue otra enfermedad infecciosa la que terminó tempranamente con las vidas de sus dos hijos varones; el mayor, con tuberculosis ósea, fue transportado al castillo de Meudon, con fama de tener mejor aire que Versailles, donde murió el 4 de junio de 1789, a los 8 años. Poco después, el 14 de julio con la toma de la Bastilla, la familia real queda recluida en las Tuileries. El hijo menor (y ya el único), Louis XVII, es sometido a re-educación por el matrimonio Simon, encargado de su cuidado, con la orden de hacer de él un *honnête sans culotte*. Louis XVI es guillotinado el 21 de enero de 1793, y María Antonieta el 16 de octubre del mismo año. Los Simon son despedidos. Louis queda encerrado, abandonado, y muere de tuberculosis, el 8 de junio de 1795, a los 10 años de edad¹⁻³.

Otros antecedentes de enfermedades en la familia: los bisabuelos de Louis XVI, el Duque de Bourgogne y Adelaida de Savoie, y su hijo mayor habían muerto de sarampión, en la epidemia de 1712. Sólo se había salvado el hijo menor, entonces de dos años, futuro Louis XV, porque su gobernanta no permitió que los médicos le hicieran sangrías, ya que consideró que éstas habían contribuido a la muerte del hermano^{2,3}.

En 1786 había nacido otra hija de María Antonieta, Sophie Hélène, que murió antes de cumplir un año de "convulsiones", cuya etiología quedó sin conocer. Si bien la reina nunca enfermó de viruela, en 1779 había sufrido sarampión, complicado con violentos dolores de garganta y aftas (*maux de gorges et aphtes*). Y aparentemente para proteger del contagio a su hija y su marido, se había retirado al Trianon sola, durante varias semanas¹.

La viruela había sido introducida en Occidente, según parece, por las invasiones árabes, que la "importaron" desde China⁴. De transmisión interhumana exclusivamente, es producida por un poxivirus, con vía de entrada respiratoria. La primera replicación viral se produce en el epitelio de los bronquios. El virus se difunde desde allí atacando la faringe, y por vía linfática alcanza la piel^{5,6}.

La profilaxis por inoculación también provenía de China, donde se había practicado desde el siglo XI (aunque allí era intranasal). A inicios del siglo XVIII, Lady Mary Wortley Montagu, esposa del embajador de Gran Bretaña en Turquía, llevó el método de inoculación a Inglaterra. Ella lo había aprendido de

Emmanuel Timoni, médico de la Embajada, quien publicó en 1713, en *Philosophical Transactions of the Royal Society*, un tratado sobre este método, luego introducido en Francia por Theodore Tronchin, un suizo que fue médico personal de Voltaire, y que además escribió el capítulo sobre la inoculación en la Enciclopedia de Diderot⁴. En la India, la profilaxis de la viruela se hacía mediante un tratamiento “ayurvédico” (medicina tradicional), que consistía en la inoculación de un material varioloso: pústulas de enfermos de viruela, previamente guardadas durante un año (no se especifica en que condiciones). Seguramente los virus estarían ya muertos cuando se inoculaba el material⁴.

El médico Edward Jenner también era partidario de la inoculación, pero había escuchado hablar de una creencia popular según la cuál, si alguien contraía la viruela de las vacas (*cow pox*), no se enfermaba de viruela humana. El 14 de mayo de 1796 inoculó a un niño de 8 años, James Phipps, con el pus extraído de la mano de una campesina ordeñadora, que se había infectado del *cow pox* de una vaca. A los tres meses, Jenner inoculó al mismo niño con la viruela humana, y comprobó que no se enfermaba. Había sido inmunizado. La vacunación se generaliza, reemplazando a la inoculación o variolización. Para simplificar, se solía inocular directamente de persona a persona, con el contenido de las pústulas de un vacunado reciente⁴. Ni la bioética ni la asepsia habían aún aparecido.

La vacuna antivariólica que se ha aplicado en todo el mundo, hasta la erradicación de la enfermedad, está compuesta por virus vivos, pero no del virus *cow pox*, sino de otro muy semejante, el virus *vaccinia*. Ambos pertenecen, como el de la viruela, al género *Orthopoxvirus*, familia *Poxviridae*, subfamilia *Chordopoxvirinae*. Son virus grandes, de ADN de doble hebra (*double strand*), que se replican en el citoplasma celular. La vacuna se administra por escarificación de la piel en la región de inserción del deltoides, hasta producir un sangrado mínimo, con una aguja bifurcada embebida en la suspensión de vacuna. La infección queda localizada, la lesión cura en unos 10 días, dejando la cicatriz. Para entonces ya se ha desarrollado inmunidad tanto al virus *vaccinia* como al de la viruela humana. Muy raramente, en inmunodeprimidos, se observó diseminación por vía linfática con lesiones de aspecto esporotricóide, y aun con diseminación cutánea generalizada. Recordemos que la vacunación antivariólica dejó de aplicarse antes de la aparición de HIV⁶.

La historia de la lucha contra la viruela comienza con la inoculación o variolización, antes comentada, sigue con la vacunación, y finaliza con la campaña mundial de erradicación, lanzada por OMS en 1967, que culminó en 1977, con el último caso de viruela (del tipo menor o alastrim) diagnosticado en Somalia. Por lo tanto, se cumplen 30 años, en 2007, de la desaparición de la viruela espontánea o epidémica. Hubo un caso posterior, pero debido a un accidente de laboratorio, en 1978, en la Universidad de Birmingham, Inglaterra, en que murió una persona. En 1980 la OMS declaró la viruela erradicada, y se suprimió la vacunación en todo el mundo^{6,7}. El costo total del programa de erradicación fue de 300 millones de dólares de EE.UU. Hasta 1967 se enfermaban cada año unos 10 millones de personas en todo el mundo, de los que 2 millones morían. El ahorro económico- aparte del de sufrimiento humano- se estimó en 1 a 2 mil millones de dólares anuales.

Sólo dos cepas son conservadas oficialmente desde entonces, una en CDC, Atlanta, EE.UU., y otra en el Instituto de Virología de Koltsovo, Rusia.

La viruela fue la primera enfermedad erradicada empleando únicamente la vacunación, y ello se logró con la primer vacuna desarrollada en la historia, por cierto muy simple y primitiva. Entre las causas de ese gran éxito se cuentan, además de la efectividad de la vacuna, aplicada en una sola dosis, la alta letalidad de la enfermedad, el corto período de incubación, y que el contagio sea producido sólo por contacto directo interhumano, sin reservorios animales⁵⁻⁸. Como no se siguió vacunando, actualmente gran parte de la población mundial sería susceptible a esta enfermedad. La posibilidad del empleo del virus de la viruela en ataques de bioterrorismo, aunque remota, tuvo la virtud de reactivar el interés por la vacuna, que comenzó a ser producida nuevamente hasta obtener *stocks* “preventivos⁸.

Pero, más importante que eso, es que la erradicación de la viruela, la desaparición del virus virulento y el cese de la vacunación han provisto un modelo único para estudiar la posible persistencia a largo plazo de la memoria inmune celular. La capacidad proliferativa de las células T CD4 o CD8 parece mantenerse en humanos en ausencia del antígeno, y no decaer con la edad; mientras que sí disminuirían las células T con memoria específica, capaces de producir IFN- γ , aunque en presencia del virus, su nivel se recuperaría rápidamente⁹. Las características únicas del virus vaccinia, alta inmunogenicidad e inocuidad, lo hacen candidato a servir de modelo para otras inmunizaciones, y a ser manipulado genéticamente para obtener nuevas vacunas (por ejemplo, contra HIV, paludismo o tuberculosis) en que los orthopoxvirus sean usados como vectores¹⁰⁻¹².

Todo esto forma parte de un servicio adicional, que la vacuna más antigua y la única con la que se logró erradicar una enfermedad, sigue prestando a la humanidad.

Isabel N. Kantor

e-mail: ikantor@fibertel.com.ar

1. Réunion des Musées Nationaux. Exposition Marie Antoinette. Pièces à Conviction. Paris, 11 octobre 2006-27 février 2007. Cataloge, pp57.
2. Carpentier J, Lebrun F. Histoire de France. Paris: Editions du Seuil, 1989, pp 489.
3. Louis XV, Louis XVI, Louis XVII. En : http://fr.wikipedia.org/wiki/Louis_XIV; http://fr.wikipedia.org/wiki/Louis_XV http://fr.wikipedia.org/wiki/Louis_de_France; http://fr.wikipedia.org/wiki/Louis_XVI; consultado el 9-2-07.
4. The smallpox story. En: <http://virus.stanford.edu/pox/history.html>; <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/smallpox.html>; y en: <http://en.wikipedia.org/wiki/smallpox>; consultado el 9-2-07.
5. Manual of Clinical Microbiology (Lenette EH, Ed.), Chapter 79: Nakano JH: Smallpox, Monkeypox, Vaccinia, and Whitepox viruses. Washington DC: Amer Soc for Microbiology, 1980, p 810-22.
6. Organización Panamericana de la Salud. El control de las enfermedades transmisibles (Chin J, Editor), Publicación Cient Técn N° 581, Washington DC: OPS/OMS, p 681-4.
7. Smallpox. En: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/smallpox/en>; consultado el 10-2-07.
8. Wharton M, Strikas RA, Harpaz R, et al. Recommendations for using smallpox vaccine in a pre-event vaccination program. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 2003; 52 (RR-7): 1-16.
9. Combatiere B, Boissonnas A, Carcelain G, et al. Distinct time effects of vaccination on long-term proliferative and IFN- γ -producing T cell memory to smallpox in humans *J Exp Med*, 2004; 199: 1585-93.
10. Bråve A, Ljungberg K, Wahren B, Liu MA. Vaccine delivery methods using viral vectors. *Mol Pharmaceutics*; 2007; 4: 18-32.
11. Wang Z, La Rosa C, Mekhoubad S, et al. Attenuated poxviruses generate clinically relevant frequencies of CMV-specific T cells. *Blood* 2004; 104: 847-56.
12. Gamvrellis A, Leona D, Hanley JC, Xiang SD, Mottram P, Peblanski M. Vaccines that facilitate antigen entry into dendritic cells. *Immunol Cell Biol* 2004; 82: 506-16.