

A dos siglos de la experiencia de Jenner

Dr. JM Avilán Rovira

Individuo de Número

¿Cuál era la situación de la viruela antes de 1798?

La viruela ha sido descrita desde la más remota antigüedad, por los chinos e hindúes en Asia y los antiguos egipcios en África, continente considerado su cuna, según la opinión de algunos expertos y desde donde se propagaría a las regiones meridionales del continente asiático (1).

Como testimonio está la presencia de cicatrices en las momias, como la del Faraón Ramses V, fallecido en el año 1157 antes de J.C., a causa de la viruela.

Durante mucho tiempo se especuló que el virus de la viruela fuese originario de los vertebrados de sangre caliente, que se adaptó secundariamente a la especie humana. Esta hipótesis ha sido rechazada, pues los progresos en los estudios del ADN de estos virus, muestran que las diferencias moleculares son tan grandes, que hacen improbable la transformación de los poxvirus animales en virus de la viruela humana (2).

El imperio romano estuvo expuesto a varias devastadoras epidemias entre el 707 antes de J.C. y el tiempo de Justiniano. Sin embargo, la información es tan inadecuada que es difícil intentar un diagnóstico de las enfermedades responsables, las cuales probablemente, fueron el tifus exantemático, la peste bubónica o la viruela. Esta última, muy probablemente fue la causante de las epidemias ocurridas entre los años 251 a 266 después de J.C. La epidemia del año 312 después de J.C., que se describe como muy severa, se atribuye a la viruela (3).

No existen dudas de la ocurrencia de epidemias de la enfermedad durante la edad media, siendo común describirla junto con las epidemias de sarampión, distinguiéndolas con los términos de *variolae* y *morbilli*. Este último es diminutivo de *morbis*, lo que indicaba el carácter menor de la enfermedad, en contraste con la viruela.

Al finalizar el período medioeval, la enfermedad se volvió ampliamente prevalente en Europa y Asia. Se conocen varios informes de epidemias en Italia y Francia, entre 1567 y 1586. En Inglaterra se acuñó el término *smallpox*, a comienzos del siglo XVI, como contraparte del francés *la petite vérole*, utilizado para distinguirla de la *grosse vérole*, con el cual se designaba la sífilis.

En Inglaterra, desde 1629 la enfermedad se registraba como una entidad separada en las conocidas “tablas mortuorias” de Londres. Más de 1 500 personas perecieron en esa ciudad durante la epidemia de 1659 (3).

La viruela se introdujo en el continente americano casi inmediatamente después de su descubrimiento, se atribuyó un papel importante a los esclavos negros enfermos, traídos de las regiones costeras del África occidental. Sin embargo, los colonizadores españoles, portugueses e ingleses también deben haber contribuido a la diseminación del mal.

Los indios del nuevo mundo, como nunca habían tenido contacto con la enfermedad, eran particularmente susceptibles. Se refiere que después que Cortez llegara a México en 1520, la viruela mató por lo menos a la mitad de ellos, niños y adultos por igual, desmoralizando al resto, lo cual favoreció el triunfo del conquistador (4).

Un siglo más tarde, los ingleses aprovecharon esta vulnerabilidad de los nativos, cuando luchaban con los indios norteamericanos. Se refiere que

cuando llegaron a Plymouth, los aborígenes habían muerto en su mayoría de viruela, introducida durante las expediciones de Cabot y Gosnold (5).

De acuerdo al historiador Ricardo Archila no ha sido posible precisar la fecha exacta de la aparición de la viruela en nuestro país (6). Refiere que según el historiador Oviedo “más de la mitad de los indios de la provincia” murieron durante la epidemia de 1580. Cita epidemias ocurridas entre los siglos XVI y XVIII, destacándose la de 1763 por la alta mortalidad que produjo en Caracas (7).

Para comienzos del siglo XVIII, la viruela era endémica en Inglaterra y el continente europeo, constituía una causa principal de mortalidad, en especial en los menores de 5 años. Esto implicaba una distribución universal del virus, por lo que todo niño, al igual que los adultos, podían estar expuestos a la infección al menos una vez cada cinco años. La enfermedad se comportaba como lo hacía el sarampión antes de la vacunación, pero mataba más niños y dejaba “picados de viruelas” y algunos ciegos entre los sobrevivientes.

¿Qué se hacía para controlar la viruela y disminuir sus efectos?

Como desde el comienzo su alta contagiosidad fue evidente, se procedía al aislamiento de los enfermos y a la cuarentena de los viajeros, en especial, los llegados por barcos de lugares sospechosos de estar infestados.

Tales prácticas eran comunes en nuestro país en la época colonial. De acuerdo a Plácido Daniel Rodríguez Rivero, citado por Halbrohr (1), desde 1614 se instalaron “degredos” en el camino entre La Guaira y Caracas y entre La Victoria y Caracas, para crear una especie de “cordón sanitario” y evitar la llegada de personas enfermas a la capital.

Refiere asimismo, que, como se hacía en Londres y otras ciudades europeas, muchos habitantes abandonaban la capital, como ocurrió en la gran epidemia de 1763, que se prolongó hasta 1775, la ciudad quedó desolada, las escuelas cerradas y el comercio paralizado.

Archila detalla las inspecciones realizadas por órdenes del Gobernador y el Cabildo de Caracas, a las embarcaciones que llegaban a La Guaira, las cuales eran más severas con los buques negreros ingleses (7).

A pesar de tales esfuerzos, la viruela causaba grandes estragos, por lo cual no fue accidental que

cuando se tuvo conocimiento de la posibilidad práctica de prevenir la enfermedad, se pusiera a prueba.

Esta posibilidad fue sugerida en Inglaterra en 1714 (3). Era un hecho conocido que un ataque de viruela confería protección para casi toda la vida, por lo que se había desarrollado un procedimiento profiláctico, utilizado en varias partes del mundo, especialmente en el Oriente. En el tercer siglo antes de la era cristiana, los “sanadores hindúes” practicaban la inoculación con material de enfermos de viruela —o variolización— con el fin de evitar una forma grave —posiblemente mortal— de la enfermedad (8).

En el año 1000 de la era cristiana, Yo-meishan, médico chino, practicó la inoculación exitosa del nieto del emperador, con costras secas de un caso benigno de la enfermedad (9). La variolización usualmente producía una forma leve (*variola inoculata*), que confería inmunidad. El procedimiento fue hecho del conocimiento de los médicos ingleses en 1718, por Emanuel Tímoni, un griego de Constantinopla (3).

Es muy conocida la influencia de Lady Mary Wortley Montagu, esposa del embajador de Inglaterra en Turquía, en la difusión de la variolización, que era una práctica común en ese país. En 1721, a su regreso a Londres, durante una severa epidemia de viruela, variolizó a un hijo, en presencia de varios médicos, quienes se impresionaron por el resultado. La práctica se estimuló aún más, cuando al año siguiente, los niños de la familia real se inocularon (3).

Es también conocido que el procedimiento tuvo sus detractores, por el peligro de diseminación de la enfermedad y porque algunos inoculados se enfermaron gravemente, con evolución mortal. Sin embargo, para mediados del siglo XVIII, la práctica se había extendido a toda Europa.

Estas noticias muy pronto llegaron a América. Existen referencias de una severa epidemia ocurrida en Boston en 1721, donde por iniciativa del ministro puritano Cotton Mather y el doctor Zabdiel Boylston, se iniciaron inoculaciones con éxito, las cuales, no obstante fueron motivo de grandes controversias. Según Dubos “los clérigos denunciaron la nueva práctica como una interferencia pecaminosa en el curso de la naturaleza” y muchos médicos se burlaron de la idea (4).

Sin embargo, el procedimiento ganó aceptación

poco a poco y durante la revolución, el general George Washington ordenó la inoculación del ejército.

En nuestro país, de acuerdo al Dr. Archila, la variolización la practicó por primera vez Don Juan Perdomo, de origen canario, en 1766 (6). Sin embargo, el mismo historiador reconoce que el procedimiento profiláctico se usó antes, según la siguiente cita de Humboldt en el “Viaje a las regiones equinocciales”, al referirse a la “epidemia de viruelas” que azotó a Caracas a partir de 1763: “desde esa época memorable la inoculación se ha generalizado y la he visto practicar sin ayuda de los médicos”.

Según Rodríguez Rivero —citado por Archila— Perdomo estableció el precio de diez pesos macuquinos (Bs. 40), por cada inoculación y los curanderos y curiosos cobraban sumas de dinero relativamente crecidas (7).

No hay dudas de que la inoculación constituyó un procedimiento de valor para prevenir la viruela; demostró su efectividad en las colonias americanas, donde la población no era muy densa y se podían tomar algunas precauciones para evitar la propagación de la enfermedad.

No sucedía lo mismo en Inglaterra y otros países europeos, donde sólo los pudientes podían ser aislados para evitar la diseminación en ciudades y centros poblados. El procedimiento resultaba peligroso si se aplicaba en masa.

La necesidad de comprobar los méritos de la variolización determinó que fuese una de las primeras medidas preventivas sometidas al análisis estadístico. Como refiere Rosen (3), uno de los intentos más sobresalientes fue el de Daniel Bernouilli, de la familia de los grandes matemáticos suizos, Jacobo y James, este último autor del conocido libro fundamental de las probabilidades, publicado en 1713, *Ars Conjectandi* (10). En una comunicación a la Academia Real de Ciencias de París, en 1760, analizó el impacto que producía en la mortalidad, la prevención de la viruela.

Existen referencias de los resultados de la inoculación del doctor Boylston, con motivo de la epidemia de Boston en 1721. Más de la mitad de la población se enfermó, registrándose una mortalidad del 15%. Sin embargo, en 286 voluntarios inoculados, sólo fallecieron 6 personas, el 2% normal (4).

En Venezuela podrían citarse los resultados de la

conocida carta del primer Marqués del Socorro, publicada en el “Diario de Madrid”, del 3 de junio de 1790, parte de cuyo texto reproduce el doctor Archila. De acuerdo al fragmento que hemos leído, en la epidemia que se inició en 1763 en Caracas, moría el 36%, pero la inoculación “recibiéronla hasta cinco mil personas, y con tanta dicha, que no sé que muriese otra que una señora que se arriesgó a la operación, ocultando cierto mal que padecía...” (7).

La experiencia de Jenner

Edward Jenner (1749-1823) era un médico inglés, nacido en Berkeley, Gloucestershire. Fue cirujano, alumno del célebre anatomista y amante de las ciencias naturales, John Hunter. Recibió su título de doctor en medicina en la Universidad de St. Andrews, en 1792 (11).

Para la fecha cuando Jenner ideó sus experiencias de vacunación, tenía cierta reputación científica por sus trabajos sobre los hábitos del cuco o cuclillo (*Cuculus canorus*), el conocido pajarito de los relojes.

Como es sabido, algunas especies de cuclillos ponen sus huevos en el nido de otros pájaros, generalmente aquellos de menor tamaño, con el fin de que se los incuben y luego les críen los pichones. Parece ser que Jenner fue el primero en observar que los pichones del cuclillo sacaban de su nido a los hijos de los legítimos dueños. Según la descripción, los pichones del cuclillo, de mayor tamaño que sus compañeros, se introducen debajo de ellos, los levantan y los botan por el borde del nido, para lo cual poseen una depresión en la parte posterior del tórax, que parece haber sido una adaptación con este propósito (12).

Después de la publicación de este trabajo pasó a ser “Fellow” de la Sociedad Real. Lo curioso es que cuando escribió su trabajo sobre su experiencia con la vacunación contra la viruela y lo envió a la Sociedad en 1797, se lo devolvieron, y le advirtieron que no debía publicarlo pues se arriesgaba a perder su bien establecido crédito!

Convencido de lo que había descubierto, Jenner publicó su trabajo en 1798, bajo el largo título de *An Inquiry into the causes and effects of the Variolae vaccinae a Disease discovered in Gloucestershire and known by the name of “cow pox”* (13).

La idea de inmunizar contra la viruela no era original de Jenner, pues ya conocía que un ataque de la enfermedad evitaba la reinfección y estaba en

cuenta de los resultados de la variolización. El mismo había sido inoculado cuando niño (9).

Jenner estaba enterado del saber popular existente entre los ordeñadores de los condados occidentales de Inglaterra, quienes habían contraído la vacuna (cow pox) de las ubres de las vacas que eran inmunes a la viruela. En su trabajo describe que la “viruela de las vacas” se transmite del caballo a la vaca y de la vaca al hombre (14).

El razonamiento de Jenner fue más o menos el siguiente: las pústulas producidas por la vacuna, tanto en las ubres de las vacas, como en la manos de los ordeñadores, eran muy parecidas a las de la viruela, por lo que si el efecto protector existía, era algo que podía esperarse de quienes habían experimentado una o otra de las infecciones.

La experiencia de Jenner fue diseñada para mostrar de modo experimental dos propósitos. El primero, que las personas que habían sufrido de vacuna, no padecerían de viruela cuando fueran variolizadas. El segundo, que la *vacuna* se podía inocular voluntariamente, de la ubre de la vaca o de las manos del ordeñador infestado, a niños y que después de esta infección artificial, es decir, después de haber sido vacunados, resistirían la inoculación con viruela (12).

Jenner dedicó veinte años para realizar sus experiencias, cuyo contenido sólo hemos podido leer en forma fragmentaria. En total, describió sus observaciones en veinte y dos sujetos, que fueron infestados con vacuna, 16 en forma natural y artificialmente los restantes, sin ser afectados con la inoculación subsiguiente con virus activo de la viruela. Es decir, resistieron la variolización. Entre sus primeras observaciones, que corresponden aproximadamente al año 1778, está la de constatar la resistencia al contagio de una persona infestada naturalmente con la vacuna. Se trata del caso de la señora “H”, quien no enfermó, a pesar de atender regularmente a un familiar, quien padeció y murió de viruela (9).

Uno de los últimos casos, que refiere ocurrido el 14 de mayo de 1796, es el muy conocido de Sarah Nelmes, quien se infestó naturalmente con vacuna. Con material de una de sus pústulas, inoculó a James Phipps, niño sano de 8 años, mediante dos incisiones superficiales en su brazo derecho. En el mes de julio siguiente lo inoculó con material de un enfermo de viruela, lo cual repitió meses más tarde, sin que se produjesen signos o síntomas de *variola inoculata*, que era la enfermedad que se provocaba en los

variolizados, como mencionamos con anterioridad.

Lo interesante es que Jenner, para comprobar esta experiencia, inoculó con este mismo material a otro de sus sujetos de experimentación, que no refería historia de vacuna y quien reaccionó con la sintomatología característica de la variolización. Verificó así, que el material inoculado estaba activo.

Los estudiosos de la experiencia de Jenner, como Langley (9) y Rosen (3), coinciden que esta pieza de investigación médica, publicada en un pequeño libro al cuarto, de 75 páginas, hace este año dos siglos, es un modelo de sencillez y claridad. Los resultados eran tan elocuentes que se pensaba que se difundieran y aceptaran con relativa rapidez.

A pesar de los resultados confusos al iniciarse la aplicación del método pues se intentó verificar su eficacia en un Hospital de Inoculación, en Londres, donde coincidían casos naturales de viruela con casos de viruela inoculada y de vacuna (12) —en forma lenta pero segura y coherente— pudo registrarse de modo fehaciente, que la mortalidad por la enfermedad comenzó a descender en los lugares donde se practicaba adecuadamente la técnica de la vacunación. Apoyo importante a la difusión del nuevo método, fue la decisión de Napoleón de vacunar a sus ejércitos, que los liberó así de la viruela (13).

En la actualidad —y casi con certeza, desde principios del siglo XIX, dado el avance del cálculo de probabilidades para la época— se puede estimar el papel del azar o la casualidad en los resultados de la experiencia de Jenner. En otras palabras, cuantificar la probabilidad —el valor “P”— asociado a tal hallazgo.

En primer lugar, asumimos que la muestra de los casos de Jenner era representativa de los similares que ocurrían en su condado.

En segundo lugar, si se estima que el material de las pústulas de viruela, una vez inoculado en sujetos susceptibles, produciría la enfermedad (*variola inoculata*) en 9 de cada 10 veces que se intentara, que es la probabilidad promedio que se observó en la práctica, en 1 de cada 10 veces no se produciría reacción alguna debido a la inoculación de material inactivo o a una técnica inadecuada.

Si las últimas posibilidades mencionadas fuesen la explicación de que ninguno de los 22 sujetos inoculados contrajera la enfermedad —y no por estar previamente protegidos natural o artificialmente por la vacuna— su probabilidad de

ocurrencia podría calcularse fácilmente mediante la distribución binomial, como igual a $(0,1)^{22}$. Es decir, 1 precedido de 22 ceros, lo que es una probabilidad tan pequeña, que sin dudas podemos ignorar que los resultados ocurrieron por casualidad.

La posibilidad de que no se reaccionara porque se había padecido de viruela, se descartó por el interrogatorio y por la ausencia de cicatrices. Además muchos de los sujetos eran niños.

A pesar de todas estas evidencias, la vacunación tropezó con muchos obstáculos, hasta en la profesión médica. Se constituyeron grupos antivacunación y ministros de las distintas iglesias denunciaron el procedimiento como una interferencia con las leyes de Dios. Circularon fantásticas ideas de que la vacunación podría producir la aparición de cuernos, que crecieran colas, que se mugiera como una vaca, se rugiera como un toro o se adquiriesen otras características bovinas (15).

Sin embargo, como consecuencia de los favorables resultados obtenidos, Jenner obtuvo cada vez más crédito y en 1803, el Parlamento inglés le otorgó 30 000 libras esterlinas en reconocimiento por sus servicios y más tarde recibió honores de otras partes del mundo. Hasta los indios norteamericanos aclamaron al médico inglés. En 1812, una tribu le envió regalos en agradecimiento por haberlos salvado de una de las pestes que diezmaba su pueblo.

A partir de entonces la vacunación de Jenner se propagó con rapidez. Según el doctor Ambrosio Perera, la noticia del descubrimiento llegó a nuestro país a comienzos del siglo XIX (16). En 1802, el doctor Alonso Ruíz Moreno introdujo en Venezuela el fluido vacunal desde Jerez de la Frontera, pero no se tuvo éxito con la vacunación, por haber perdido su efectividad. No se desanimó por eso —según Perera— y procedió a traer el virus de la vecina isla de Puerto Rico, logrando vacunar con éxito por primera vez en el país. Estos hechos no fueron conocidos en Caracas sino hasta el año siguiente, cuando se comisionó al doctor José Domingo Díaz para que organizara y difundiera el uso de la vacunación mediante el fluido que se obtuvo de vacas criollas.

Estos ensayos tuvieron más fracasos que éxitos en nuestro país —así como en otras colonias latino americanas— por lo que el Gobierno Metropolitano Español, en acatamiento de una decisión de Carlos IV, en agosto de 1803, que debemos reconocer por su importancia y trascendencia, resolvió crear una

expedición compuesta de numerosas personas y presidida por el doctor don Francisco Xavier Balmis, para que se trasladara al nuevo continente y ofreciera a sus habitantes los beneficios de la vacunación de Jenner. Esta expedición filantrópica —como se le llamó— inició sus labores en Caracas el 30 de marzo de 1804 (16).

Detalles de las actividades de esta expedición se encuentran en las obras de Archila (6,7) y en especial en la de Febres-Cordero (17), quien dedica todo un capítulo con este fin.

Solamente hemos encontrado datos sobre un homenaje a Jenner en el primer centenario de su experiencia, en el libro del Dr. Luis Pérez Carreño (18), donde se reúnen, además de sus trabajos sobre la viruela, los de otros profesionales valencianos destacados, como Lisandro Lecuna, Rafael Guerra Méndez y José A O'Daly.

La solución exitosa de Jenner para resolver el problema de la viruela, probablemente ha salvado millones de vidas y evitado el sufrimiento de más seres humanos, que cualquier otro hecho en la historia de la medicina. Su experiencia ayudó mucho al futuro progreso de la medicina preventiva con el desarrollo de las inmunizaciones. Se necesitaron sin embargo, casi dos siglos —exactamente 182 años después de la publicación del trabajo de Jenner— para que la viruela se extinguiera. El 8 de mayo de 1980 la OMS declaró que se había erradicado la viruela (19).

Benjamin Jesty: un vacunador pre-jenneriano

Cuando revisábamos la bibliografía disponible para escribir este trabajo, encontramos en el libro de Berton Roueché (8) que el primero en practicar la vacunación fue el hacendado Benjamin Jesty en 1774. Conocedor del saber popular entre los ordeñadores se le ocurrió provocar la vacuna en su esposa y dos de sus hijos, para protegerlos de la viruela.

Con el fin de ampliar esta información, escribimos a varias sociedades de historia de la medicina en Inglaterra, obtuvimos respuesta positiva del Instituto Welcome, de donde obtuvimos copia del trabajo de Thomas McCrae, médico encargado del laboratorio clínico e instructor en medicina, del Hospital de Johns Hopkins, a principios de siglo (20).

De acuerdo a McCrae, sus datos están tomados del trabajo “The history and pathology of vaccination” de Crookshank, del cual no da referencia

alguna. Con base a este trabajo afirma que "...no hay dudas de que Jesty haya practicado la vacunación en 1774". Como Jesty realizó esta experiencia en el sur de Inglaterra, en una época con dificultades de comunicación, es posible que Jenner nunca se enterara de ella.

Este hecho fue comunicado a la Casa de los Comunes y a la Sociedad Jenneriana de Londres, en 1803 por el Rev. Dr. Bell y el señor Banks, vecinos de Downshay, localidad donde Jesty vivía (20). La Sociedad invitó a Jesty a Londres, con todos sus gastos pagados, asistiendo con uno de sus hijos, en 1805. Durante su estancia allí, Jesty fue inoculado con vacuna y su hijo variolizado. Los resultados fueron negativos, es decir, confirmaron su inmunidad. De Jesty se supo que había contraído la vacuna de sus vacas, en su juventud, por lo cual había comprobado personalmente estar protegido de la viruela, pues no había enfermado durante las epidemias que ocurrieron en su localidad, a pesar de haber tenido contacto con enfermos. En cuanto a su hijo, era el resultado esperado, pues había sido vacunado por Jesty.

La Sociedad Jenneriana produjo un acuerdo, que entre otras cosas testificaba que Jesty había proporcionado suficiente evidencia de que había vacunado a su esposa e hijos con éxito. No encontramos en el trabajo de McCrae información alguna de si la Sociedad hubiera participado de este hecho a Jenner, quien vivía para la época.

Sí refiere McCrae, haber visitado el verano anterior a la publicación de su trabajo, la localidad donde vivió Jesty, y encontró en su epitafio el testimonio de que fue el primero en vacunar. Estamos de acuerdo con él que sin dudas Jesty, para ser un simple hacendado, poseía un gran poder de observación y sentido práctico, al tratar de verificar y aplicar el saber popular para evitar el sufrimiento de la viruela. Pero sus resultados no pasaron de ser conocidos más allá del círculo reducido de sus familiares y vecinos. Según McCrae, tocó a Jenner donar la vacunación al mundo!

REFERENCIAS

1. Halbrohr JG. Breve historia de la viruela en Venezuela. Siglos XVI a XX. *Rev Soc Hist Med* 1988;37:115-157.
2. Fenner F. ¿Puede volver la viruela? *Foro Mundial de la Salud* 1987;8(3):321-328.
3. Rosen G. *A history of public health*. New York: MD Publications Inc.; 1958.
4. Dubos R, Pines M. *Salud y enfermedad*. Colección Científica de Life en español. México: Editorial Offset Multicolor SA; 1967.
5. Hanlon JJ. *Principles of public health administration*. St. Louis: The CV Mosby Co.; 1960.
6. Archila R. Historia antigua de la viruela en Venezuela. *Rev San Asis Soc* 1949;14:675-705.
7. Archila R. *Historia de la sanidad en Venezuela*. Tomo I. Caracas: Imprenta Nacional; 1956.
8. Roueché B. A man from Mexico. En: *Eleven blue men*. New York: Berkley Publishing Corp.; 1953.p.90-107.
9. Langley R. *Practical statistics*. London: Pan Books LTD; 1970.
10. Walker H, Lev J. *Elementary statistical methods*. Revised edition. New York: Holt, Rinehart and Winston; 1958.
11. *The Encyclopedia Americana*. Vol XVI. New York: Americana Corp.; 1959.
12. Burnet FM. *Viruses and man*. 2ª edición. London: Penguin Books; 1955.
13. Downs RB. *Famous books*. New York: Barnes and Noble; 1966.
14. Jenner E. Una encuesta sobre las causas y los efectos de la vacunación antivariólica. En: *El desafío de la epidemiología*. Publicación Científica N° 505. Organización Panamericana de la Salud. Washington: 1988.p.32-33.
15. *The Book of Popular Science*. Vol IV. New York: The Grolier Society Inc.; 1959.
16. Perera A. *Historia de la medicina en Venezuela*. Edición del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Caracas: Imprenta Nacional; 1951.
17. Febres-Cordero F. *Historia de la medicina en Venezuela y América*. Tomo I. Caracas: Talleres del Consejo de Profesores Universitarios Jubilados, UCV; 1988.
18. Pérez Carreño L. Datos clínicos acerca de la vacuna y la viruela. Edición de la Universidad de Carabobo. Caracas: Editorial Arte; 1966.
19. La erradicación de la viruela: relato de un éxito de la OMS. Entrevista con Donald A Henderson. *Foro Mundial de la Salud* 1987;8(3):305-315.
20. McCrae T. Benjamin Jesty: a prejennerian vaccinator. *The Johns Hopkins Hosp Bull* 1900;11:42-44.