

Tratamiento contra la viruela usado en el siglo XIX en la Nueva Granada

Smallpox treatment used in the 19th century in New Granada

Eduardo Tuta Quintero^{1*}, Ignacio Briceño Balcázar^{2*}, Alejandro Rueda Rodríguez^{3*}, Julio César Martínez Lozano^{4*}, Camila Martínez-Ayala^{5*}, Alberto Gómez Gutiérrez^{6**}

RESUMEN

Introducción: *La viruela puso en riesgo la supervivencia de la población de aborígenes americanos que se contagiaron como resultado de la conquista española, convirtiéndose en el siglo XIX en la principal causa de mortalidad infantil a nivel global. En América, los enfermos de viruela eran tratados con agentes fitoterapéuticos; este artículo hace una recopilación histórica de un tratamiento fitoterapéutico de la época contrastándolo con los tratamientos disponibles hoy en día, analizando la posibilidad de un nuevo brote del virus de la viruela dada la vulnerabilidad*

actual de la población mundial frente a ese antiguo enemigo de la humanidad. Materiales y métodos: Se realizó una revisión histórica, cultural y científica, basada en una prescripción médica del siglo XIX para tratar la viruela, para posteriormente comprobar su efectividad investigando en bases de datos electrónicas. **Resultados:** Se logra identificar diversas propiedades fitoquímicas en los ingredientes utilizados en dicha prescripción del Siglo XIX, que afectan los mecanismos fisiopatológicos, desde inhibición de la replicación viral hasta efectos antiinflamatorios, dicha receta es comparada con los fármacos actuales. **Conclusión:** La prescripción fitoterapéutica había sido hasta cierto punto eficaz para el manejo sintomático en el pasado, sin embargo, al contrastarla con los avances de la medicina moderna, se evidencia que la medicina es una ciencia dinámica y que los avances científico-tecnológicos son indispensables para la supervivencia humana. Teniendo en cuenta la posibilidad de un posible brote intencional de este antiguo virus, la comunidad científica no debe bajar la guardia, desarrollando nuevos fármacos y hondando en su tratamiento.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2021.129.2.22>

¹<https://orcid.org/0000-0002-7243-2238>¹

²MD, MSc, PhD. <https://orcid.org/0000-0001-7300-6401>.

³<https://orcid.org/0000-0001-8335-4370>

⁴MSc. <https://orcid.org/0000-0003-0704-472X>

⁵<https://orcid.org/0000-0001-8275-4399>

⁶PhD. <https://orcid.org/0000-0002-5592-3844>

*Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

**Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: Eduardo Andrés Tuta Quintero.
E-mail: eduardotuqu@unisabana.edu.co Teléf. 3204954596
Fax 8615555. Dirección: Facultad de Medicina, Edificio H. Km 7 autopista Norte. Campus universitario puente del común.

Recibido: 10 de marzo 2021

Aceptado: 20 de marzo 2021

Palabras clave: *Fitoterapia, historia del siglo XIX, recetas médicas, viruela.*

SUMMARY

Introduction: *Smallpox threatened the population of American aborigines who were infected as a result of the Spanish conquest, which in the 19th century turned into the main cause of infant mortality worldwide. In America, due to the early scientific knowledge, Smallpox was treated with phytotherapeutic agents; This article makes a historical compilation of a*

Phyto-therapeutic treatment of the time, contrasting it with the treatments available today, analyzing the possibility of a new outbreak of the smallpox virus, and given the current vulnerability of the world population against that ancient enemy of the humanity. **Materials and methods:** *A historical, cultural, and scientific review was carried out, based on a medical prescription from the 19th century to treat smallpox, to later verify its effectiveness by research in electronic databases.* **Results:** *It was possible to identify various phytochemical properties in the ingredients used in said 19th-century prescription, which affects the pathophysiological mechanisms, from inhibition of viral replication to anti-inflammatory effects, said prescription is compared with the actual medications.* **Conclusion:** *The phytotherapeutic prescription was to some extent, effective for symptomatic management in the past, however, when contrasted with the modern treatments, it is clear that medicine is a dynamic science and that scientific-technological advances are paramount for human survival. Considering the possibility of a possible intentional outbreak of this ancient virus, the scientific community must not lower its guard, developing new drugs and delving into its treatment.*

Keywords: *Phytotherapy, smallpox, medical prescriptions, 19th-century history.*

INTRODUCCIÓN

La Universidad de La Sabana, localizada en el municipio colombiano de Chía, conserva una colección de recetas médicas de mediados del siglo XIX en el Archivo Histórico de la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada, donadas por el padre Cipriano Rodríguez Santa María. En este artículo se expone una receta formulada para diagnosticar y tratar al enfermo con viruela durante una época caracterizada por la frecuencia en la aparición de infecciones particularmente virales, traídas desde el viejo continente. Debido a que la medicina estaba influenciada por conocimientos de origen español y árabe, se empleaban en las recetas agentes herbarios importados desde España para el mencionado tratamiento.

Virus de la viruela, máquina biológica letal

La viruela es causada por el *Variola virus*, del género Orthopoxvirus; este virus de genoma lineal y aproximadamente 200 genes, sólo infecta a

seres humanos, causando principalmente lesiones en la piel. Se cree que su introducción a los humanos se dio por medio de especies cruzadas de virus que afectan a mamíferos debido a la similitud del ADN con otros poxvirus. La infección inicia en la mucosa del tracto respiratorio superior, transmitida a través de la inhalación de aerosoles. Su evolución a fase papular, de vesícula a pústula, se presenta al séptimo día donde reaparece la fiebre (1). Esta enfermedad ha sido descrita con las mismas características en las recetas utilizadas para el diagnóstico y tratamiento de la viruela hace más de 200 años, encontrados en el Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría de la Biblioteca Octavio Arizmendi Posada de la Universidad de La Sabana.

Inicios de la viruela, antigua enemiga de la humanidad

Ramsés V, cuarto faraón de la dinastía XX, conocida como la última dinastía del Nuevo Imperio de Egipto, se consideró como el primer caso de viruela documentado en el mundo. Posteriormente, con la gran expansión islámica a través del norte de África y España, en los Siglos VII y VIII, fue determinante en la propagación de la viruela al hacerse endémica en áreas pobladas al norte de Europa. El término “Viruela” se comenzó a utilizar en Inglaterra a principios del siglo XVI como equivalente al francés “*Petite vérole*”, con el fin de diferenciarse de la sífilis, debido a que ambas cursan con procesos pustulosos. En Londres, durante el siglo XVII, aproximadamente el 10 % de las muertes anuales eran atribuidas a la viruela (2).

Viruela, enfermedad con una gran historia

Entre los siglos XV y XVIII, la viruela alcanza su mayor auge en Europa, cobrando la vida de más de 60 millones de personas. Voltaire (1694-1778), gran escritor y filósofo francés, triste por la muerte de Luis XV de Francia el 10 de mayo de 1774, exhortó a la realeza por medio de sus cartas a tomar medidas para controlar la viruela (3,4). Con la conquista española, en el arribo a las islas del Caribe en 1492 de Cristóbal Colón (1451-1506), junto a la árida geografía, el clima y el alto número de población indígenas precolombina, lleva a

la pérdida de aproximadamente 56 millones de aborígenes debido a enfermedades infecciosas traídas por los conquistadores, la cuales habían azotado durante siglos a Europa, África y Asia. El sarampión, la influenza y la viruela, entidades desconocidas por el sistema inmunológico de los amerindios fueron responsables del colapso de grandes imperios como el Azteca y el Inca (5-7) Historiadores iberoamericanos resaltan que dicha enfermedad fue un determinante del éxito de la colonización (8).

Variolización

La variolización, a diferencia de la vacunación en donde se inoculaba el cowpox virus, fue empleada durante siglos por la medicina oriental con el fin de prevenir la enfermedad a partir de la inoculación del virus de la viruela. Se conocen novedosas obras científicas elaboradas en el territorio español, que datan entre 1733 y 1800, donde se describen técnicas de variolización, pese al rechazo que se daba por parte del gremio médico conocidos como anti-inoculadores, refiriendo que esta era perjudicial para la salud debido a la escasa evidencia y al riesgo que suponía de infectar a una persona sana. La primer variolización documentada en España fue la realizada por O'Scanlan en Galicia en 1771 (4).

El británico Edward Jenner, tras años de indagaciones metódicas y observar que la población expuesta a los bovinos y por ende al cowpox no sufrían de viruela; decidió en 1798 inocular a al niño James Phipps con material purulento obtenido de una lesión en la mano de una vacunadora, basándose en la hipótesis que este llegaría a desarrollar inmunidad. Tiempo después se reconocería mundialmente su descubrimiento como vacuna, la cual hoy en día es uno de los más grandes hitos de la medicina, y se estima que salva alrededor de 8 a 10 millones de vidas al año (4,5).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión histórica, cultural y científica, basada en el documento denominado, «*modo de tratar al enfermo de viruela por un amigo de la humanidad*» conservado en el archivo

histórico Cipriano Rodríguez Santa María de la Universidad de La Sabana. Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed Science Direct, Clinical Key y SciELO, utilizando los términos «viruela», «fitoterapia», «history», «fitoquímicos», «history of 19th century»; sin límite de tiempo e idioma inglés y español. Una vez recolectada la información, se realizó una revisión de la viruela, fisiopatología y tratamientos actuales, así como de los avances médicos de los siglos XVIII y XIX en el Nuevo Reino de Granada. Simultáneamente se describieron los fitoquímicos encontrados en la receta y su posible mecanismo de acción en el manejo médico de la viruela comparándolos con el avance científico actual.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Propiedades fitoquímicas de la receta

La receta se compone de varios ingredientes comunes y disponibles en aquella época en el Nuevo Reino de Granada, de los cuales podemos identificar diversas propiedades fitoquímicas que posee cada uno de ellos. Los ingredientes y sus propiedades se pueden observar en el Cuadro 1 donde se establece además el posible efecto sobre el curso de la enfermedad y sus síntomas de manera directa o indirecta, lo cual era efectivo en aquella época. Es necesario destacar que el supuesto mecanismo de acción listado en la tabla es solo una especulación histórica más que una sugestión de la verdadera eficacia de la receta.

Receta sacada de autores ingleses, y modo de tratar al enfermo de viruela por un amigo de la humanidad

En la Figura 1 se presenta la publicación de la receta original en Cali, imprenta de Benito Zizero, con fecha 14 de julio de 1840.

Los boticarios, eran encargados de dispensar la medicina y adentrarse en el desarrollo e investigación de nuevos agentes herbarios (23). En el período colonial, la medicina era influenciada por conocimientos empíricos y científicos basados en el desarrollo de agentes fitoterapéuticos de origen animal, mineral o vegetal, siendo esta última la principal materia

TRATAMIENTO CONTRA LA VIRUELA

Cuadro 1

Compuestos e Ingredientes de la receta para el enfermo de viruela

Ingrediente	Nombre científico/ Químico	Compuesto Activo	Mecanismo de Acción
Sales de Inglaterra	Sales de Epsom	Sulfato de magnesio (MgSO ₄)	Inhibe la replicación viral en modelo animal (9)
Sagú	Metroxylon sagu	Fécula y almidón	Características prebióticas protectoras contra infecciones (10)
Clarita de arroz de Castilla	Oryza sativa	Carbohidratos e hidroelectrolitos.	Sustituto adecuado de sales de rehidratación oral (11)
Limonada hervida	Citrus lemon	Flavanonas: hesperetina, naringenina, eriodictyol.	Agentes antioxidantes, antiinflamatorias y antimicrobianos (12).
Vino	Vitis vinifera	Fitoalexinas: Resveratrol	Propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, neuro protectoras (13).
Cataplasma	Curcuma longa	Curcuminoides: diferuloylmethane, demetoxicurcumina	Inhibición de las interleucinas y citocinas proinflamatorias regula las enzimas sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), ciclooxigenasa-2 (COX-2), lipoxigenasa y xantina oxidasa (14).
Cremor tártaro	Bitartrato de potasio	Bitartrato de potasio	Propiedades antieméticas, purgantes o catárticas (15,16).
Láudano	Opio, vino, canela (Cinnamon loureiroi), Azafrán (Crocus sativus)	Opiáceos, taninos, fenoles, saponinas, alcaloides, entre otras.	El compuesto usado por Paracelso, al contener los compuestos tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias, la canela actúa como antiinflamatoria y antiemética y el azafrán, cuenta con propiedades antiinflamatorias y antidepresivas (17-19)
Manteca de cacao	Theobroma cacao	Anandamida, teobromina	Propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y fotoprotectoras en la piel (20).
Aceite de almendras	Prunus dulcis	Vitamina B y alto contenido de zinc	Usado en agentes de protección solar y siliconas volátiles (21).
Espíritu de vitriolo	Ácido sulfúrico	Ácido sulfúrico	No se encuentra una explicación fisiológica acerca de su uso, puede causar graves daños en la salud como intoxicación o quemadura química (22).



Figura 1. Receta para el enfermo de viruela.

Fuente: Archivo Histórico Cipriano Rodríguez Santamaría. Biblioteca Octavio Arizmendi Posada, Universidad de La Sabana. Caja 10, carpeta 2. Disponible en: <https://intellectum.unisabana.edu.co/handle/10818/18140>.

prima, traída directamente desde Europa. Científicos como Alexander von Humboldt y Aimé Bonpland impulsaron el desarrollo de nuevos agentes herbarios con materia prima autóctona del continente americano, accesibles monetaria y socialmente para la población en general (23).

Viruela en el siglo XX

Después de identificar el éxito de la variolización, la humanidad vio una luz de esperanza y sus esfuerzos se centraron en desarrollar la vacuna; si bien hasta 1939 se suponía que el virus de la vaccinia era derivado del cowpox, en la actualidad su origen aún es incierto (24). Posteriormente, la técnica de la liofilización fue inventada, lo que permitió superar limitaciones como la necesidad de refrigeración y la distribución a lugares lejanos. En 1959 la OMS empezó el programa de erradicación mundial de la viruela el cual fue intensificado en 1967 con vacunaciones masivas (25). El último gran brote de viruela, que se creía era un ataque bioterrorista, ocurrió en 1972 en Yugoslavia, como consecuencia de una precaria cobertura de vacunación; Yugoslavia fue declarada libre de viruela el 9 de mayo de 1972 (26). La erradicación Mundial de la viruela

en 1980 se entiende como uno de los mayores logros del sistema de vacunación. Sin embargo, la vacuna genera inmunidad durante cinco años, y el programa de vacunación para la viruela fue descontinuado dado que producía diversos efectos adversos y a una “no necesidad” de inmunidad a una enfermedad erradicada, es por esto que la población moderna es por lo tanto vulnerable al virus de la viruela (27).

Viruela en el Siglo XXI

Una de las principales preocupaciones en la actualidad es un nuevo brote de viruela, que no pueda ser controlado o se emplee como arma biológica, por esta razón se han priorizado a nivel mundial nuevas investigaciones para el tratamiento de dicha enfermedad, el cual abarca, la vacunación y algunos antivirales. Actualmente, algunos países, han identificado el riesgo de una posible liberación intencional del virus de la viruela, por lo tanto, abastecieron nuevamente sus existencias de vacunas y antivirales (25). Dada la situación mencionada, es de gran relevancia identificar las diversas vacunas y antivirales más conocidos actualmente.

La medicina es una ciencia dinámica, por lo cual estudiar y analizar su trayectoria permite entender la labor de nuestros predecesores,

quienes con herramientas y conocimientos limitados vencieron obstáculos culturales y sociales, junto a epidemias propias de las Américas como la viruela. Es así como podemos ver la evolución de la ciencia médica donde antiguamente se trataba enfermedades como la viruela, con preparaciones caseras de diversas plantas, comparándolas con los tratamientos usados hoy en día, vacunas profilácticas y fármacos antivirales, los cuales son de gran importancia ante una posibilidad de nuevo brote, el cual ha alertado a la comunidad médica internacional (28-30).

Dicha receta, después de revisarla usando los conocimientos actuales, identificamos distintos componentes fitoterapéuticos usados para el manejo del enfermo de viruela, como por ejemplo cataplasma, hecho con Cúrcuma longa, el cual cuenta con efectos fito terapéuticos antiinflamatorios, antioxidantes y analgésicos, por lo cual podría haber funcionado en manejo del dolor incapacitante, producto del proceso inflamatorio de la infección. El aceite de almendras, con altos niveles de vitamina del complejo B y zinc, genera un efecto benévolo en piel y mucosas. Además, la manteca de cacao posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y fotoprotectoras en la piel; la canela, posee propiedades antieméticas, al igual que la sal de tártaro en mujeres embarazadas. A pesar de que en la antigüedad no se conocían los efectos específicos de cada uno de los componentes de la receta, con ella se pudo dar manejo sintomático de manera óptima, teniendo en cuenta el poco conocimiento que se tenía de la enfermedad en el siglo XIX. Sin embargo, este manejo netamente sintomático solo lograba aliviar algunos síntomas y hacer un poco más llevable la enfermedad, pero las cifras de contagios y el número de muertos se mantenía en ascenso, lo que llevó a la humanidad a encaminar sus esfuerzos en la variolización y posterior vacunación, la cual a día de hoy son las herramientas con las cuales contamos para enfrentarnos a aquel virus que, aunque ya erradicado representa una amenaza para la humanidad.

CONCLUSIÓN

Entre los siglos XVIII y XIX se ignoraban o desconocían fundamentos científicos indispensables para el manejo y prevención de la viruela convirtiéndose en una enfermedad devastadora sin discriminación de clases sociales, de esta forma impulsando la investigación, desarrollo de conocimientos y técnicas médicas entre estas la variolización y receta médica para el tratamiento del enfermo con viruela, esta última posee evidencia científica que respalda la efectividad por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antieméticas, antioxidantes entre otras. Por tanto, se puede concluir que la mezcla de agentes fitoterapéuticos en esta receta colonial para el manejo de la viruela había sido hasta cierto punto eficaz para el manejo sintomático, pese a ello no se describe la cantidad ni la frecuencia en la cual debería ser realizado para lograr el efecto deseado, y la ausencia de evidencia sobre contraindicaciones o posibles reacciones adversas en su uso en diversos grupos etarios o pacientes multi-mórbidos, desacredita y dificulta analizar su potencial uso analgésico y competitividad contra medicamentos de la medicina moderna, los cuales han sido también identificados en el presente artículo, teniendo en cuenta la posibilidad de un posible brote intencional de éste antiguo enemigo de la humanidad.

Financiación

El proceso de investigación y publicación fue financiado por las universidades a las cuales están afiliados los autores.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Mike Bray, Mark Buller. Looking Back at Smallpox. Clin Infect Dis. 2004;38:882–889.
2. Díaz O. La viruela y el hombre. Más allá del

- humanismo médico. *Dendra Médica. Rev Human.* 2011;10(1):21-39.
3. White M. La figura de Timoteo O'Scanlan: una revisión. *Cuadernos dieciochistas.* 2016;17:275-296.
 4. Tuells JL. Duro Torrijos. Las Reales viruelas, muerte e inoculación en la Corte española. *Vacunas.* 2012;13(4):176-181.
 5. Morgan AJ, Poland GA. Edward Jenner and the discovery of vaccination—An appeal for the Edward Jenner Museum. *Vaccine.* 2013.
 6. Velázquez L. Reflexiones bioéticas en torno a la historia de las epidemias de viruela. *Bioethics UPdate.* 2018;4:67-79
 7. Escobar-Robledo M, Briceño-Balcázar I, Tuta-Quintero E, Hernández-Pardo A, César Martínez-Lozano J, Osorio-Ruiz AM. Manejo médico de apóstemas mamarios durante el siglo XVII en el Nuevo Reino de Granada. *Rev Senol Patol Mamar.* 2021;34(2):66-69.
 8. García U. La implantación de la viruela en los Andes, la historia de un holocausto. *Rev Peru Med Exp Sal Publica.* 2003;20(1).
 9. Mizutani T, Hayashi M, Maeda A, Ishida K, Watanabe T, Namioka S. The inhibitory effects of MgSO₄ on the multiplication and transcription of mouse hepatitis virus. *Jpn J Vet Res.* 1994;42(2):95-102.
 10. Zi-Ni T, Rosma A, Napisah H, Karim A, Liong M. Characteristics of Metroxylon sagu Resistant Starch Type III as Prebiotic Substance. *J Food Sci.* 2015;80(4):H875-82.
 11. Mehta M, Subramaniam S. Comparison of rice water, rice electrolyte solution, and glucose electrolyte solution in the management of infantile diarrhea. *Lancet.* 1986;327(8485):843-845.
 12. Barreca D, Gattuso G, Bellocco E, Calderaro A, Trombetta D, Smeriglio A, et al. Flavanones: Citrus phytochemical with health-promoting properties. *BioFactors.* 2017;43(4):495-506.
 13. Artero A, Artero A, Tarín J, Cano A. El impacto del consumo moderado de vino en la salud. *Maturitas.* 2015;80(1):3-13.
 14. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical Rev Food Sci Nutri.* 2015;57(13):2889-2895.
 15. Spiller G, Story J, Furumoto E, Chezem J, Spiller M. Effect of tartaric acid and dietary fiber from sun-dried raisins on colonic function and on bile acid and volatile fatty acid excretion in healthy adults. *Brit J Nutrit.* 2003;90(4):803-807.
 16. González Cuesta A. Potassium in the treatment of nausea, vomiting and asthenia in pregnancy. *Ginecol Obstet México.* 1968;(145):535-540.
 17. Dhawan BN, Cesselin F, Raghbir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghese PS, et al. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev.* 1996;48(4):567-592.
 18. Khan IA, Aziz A, Sarwar HS, Munawar SH, Manzoor Z, Anwar H. Evaluation of antiemetic potential of aqueous bark extract of Cinnamon loureiroi. *Can J App Sci.* 2014;1(4):26-32.
 19. Schmidt M, Betti G, Hensel A. Saffron in phytotherapy: Pharmacology and clinical uses. *Wien Med Wochenschr.* 2007;157(13-14):315-319.
 20. Scapagnini G, Davinelli S, Di Renzo L, De Lorenzo A, Olarte H, Micali G, et al. Cocoa Bioactive compounds: Significance and potential for the maintenance of skin health. *Nutrients.* 2014;6(8):3202-3213.
 21. Ahmad Z. The uses and properties of almond oil. *Complement Ther Clin Pract.* 2010;16(1):10-12.
 22. Behera C, Chopra S, Garg A, Kumar R. Sulphuric acid marketed in water bottle in India: A cause for fatal accidental poisoning in an adult. *Medicolegal J.* 2016;84(2):97-100.
 23. Tuta-Quintero E, Uribe-Vergara J, Martínez-Lozano JC, Mora-Karam C, Gómez-Gutiérrez A, Briceño-Balcázar I. El guaco: un agente vegetal utilizado en el Nuevo Reino de Granada contra los síntomas generados por afecciones del sistema músculo-esquelético. *Rev Colomb Reumatol.* 2021;28(1):52-56.
 24. Esparza J, Nitsche A, Damaso CR. Investigations on the historical origin of the smallpox vaccine. *Gac Méd Caracas.* 2020;128(Suppl 1):S88-S97.
 25. Meyer H, Ehmman R, Smith GL. Smallpox in the Post-Eradication Era. *Viruses.* 2020;12:138.
 26. Ilic M, Ilic I. The last major outbreak of smallpox (Yugoslavia, 1972): The importance of historical reminders. *Travel Med Infect Dis.* 2017;17:69-70.
 27. Merchlinsky M, Albright A, Olson V, Schiltz H, Merkeley T, Hughes C, et al. The development and approval of tecoviromat (TPOXX®), the first antiviral against smallpox. *Antiviral Res.* 2019;168:168-174.
 28. Dupont BM. Réflexions sur le progrès en médecine. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Traité de Médecine Akos*, 1-0008, 2009. Doi: 10.1016/S1634-6939(15)685957
 29. Vaccines. Centers for Disease Control and Prevention 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/smallpox/clinicians/vaccines>.
 30. Parrino J, Graham B. Smallpox vaccines: Past, present, and future. *J Aller Clin Immunol.* 2006;118:1320-1326.