

## CENT ANYS DE LA PRIMERA VACUNA ANTICOLÈRICA

Confèrència a càrrec del Dr. Ramon Parés i Farràs, pronunciada a l'Aula Magna de la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona, el dia 19 d'abril del 1985 amb el títol de «*Jaume Ferran i Clúa, capdavanter de la Microbiologia a Espanya*».

L'any 1952 s'imprimiren dos segells de correus, un de dues pessetes i un altre de quatre amb cinquanta, amb les efigies respectives de Santiago Ramón y Cajal i de Jaume Ferran i Clúa per tal de commemorar el «Primer centenari de dos celebridades mèdicas». Com a mínim des de la perspectiva actual, hom pensa que l'obra de Ramón y Cajal és més valuosa i sobretot més tangible, però em sembla que històricament la de Ferran també es veritablement important.

Realment xoca el fet que dues de les figures més preeminents de la ciència espanyola de les darreries del segle XIX i començaments del XX nasquessin el mateix any, sobretot si es té en compte que el nostre país no ha donat pas gaires científics. Sempre m'han cridat l'atenció les coincidències d'aquest tipus en la història de la ciència. Les dues obres més importants del s. XVI, potser les úniques que cal considerar seriosament, són el «*De Revolutionibus*» de Copèrnic i la «*Fabrica*» de Vesali, ambdues impreses en el mateix any 1543. Newton va néixer l'any 1642, el mateix

en el qual moria Galileu. Un i altre són dues figures claus de la Revolució científica. És clar però, que hom no deu capficar-se massa en aquests detalls si no vol córrer el risc d'agafar manies.

Això dels segells postals commemoratius de celebritats és una cosa que s'ha donat i es dona arreu del món. Encertadament el Dr. Datta de la Universitat de Maryland es percatà que constituïa un sistema particularment eficaç per donar a conèixer figures importants del passat altrament ignorades fora del país o fins i tot a la mateixa terra que els veié néixer. Efectivament, de lletres se n'escriuen moltes i van d'un cantó a l'altre, per tot arreu. És així com se li ocorregué fer un comentari sobre els microbiòlegs en els segells de correus de tot el món, cosa que acabà ocupant un seguit de números del News del ASM, des del 1974 al 1976. Em va agradar molt fer-li arribar a les mans el material biogràfic referent a Ferran quan en aquesta ocasió me'l demanà pel referit propòsit. La semblança del nostre microbiòleg es troba a

la pàgina 681, del volum 41, corresponent a l'any 1975. El tret més característic que hi sobresurt és la immunització de conills porquins enfront del vibrió colèric virulent per injecció subcutània de dosis subletals de cultius del propi bacteri i l'aplicació a l'home de la primera vacuna anticolèrica. D'altra part es tractaria de la primera vacuna bacteriana aplicada en gran en una epidèmia (1885), pocs mesos abans de la cèlebre primera vacunació antirràbica del nen Joseph Meister feta per Pasteur. En tot cas també fou Ferran el primer a immunitzar l'animal i l'home amb bacteris morts, allò que en el llenguatge pasteuriana podríem enomenar vacunació química, quatre anys abans que Salmon i Smith, personatges als quals hom acostuma a atribuir aquest descobriment. Recordem que, malgrat que la vacuna química pot considerar-se implícita en el pensament de Pasteur, ell només va utilitzar microorganismes vius atenuats, tot i sentir una gran preocupació pel risc inherent a la utilització de cultius vius.

Em sap greu que en la referida semblança no es fes al·lusió al fet que Ferran fou un precursor de la seroteràpia, deu anys abans que Von Behring a qui per aquest motiu li fou concedit el primer Nobel de Medicina (1901). També en aquest cas és cert que el tractament de la diftèria amb sèrum antitòxic fou una conseqüència lògica del descobriment de Pasteur de la toxina del còlera de les gallines (1879), però Ferran va ser el primer a assajar l'acció terapèutica de sera antitòxics.

Ferran treballà més tard en la vacunació contra la tifoidea, contra la diftèria, contra la ràbia, contra la tuberculosi, contra la peste bubònica i contra altres malalties com la grip i l'apoplexia. En el camp de la seroteràpia cal considerar els seus estudis sobre còlera, diftèria, tètanus i tuberculosi. Era un home que coneixia i assimilava tot allò que es feia arreu del món en aquests temes i en donà un personalíssim i potent ressò. Ferran moriria l'any 1929 encara que el període de la seva activitat més rellevant ja havia passat feia

temps. Aquest pot situar-se entre els anys 1880 i 1920, és a a dir, al llarg d'uns 40 anys, la qual cosa manifesta una vitalitat admirable ja que la vida activa de la major part dels científics acostuma a ser molt més breu.

En conjunt Ferran se'ns apareix un típic microbiòleg del final de la XIXena centúria, de l'època de Pasteur i Koch. En aquell moment el tema central era la teoria microbiana de les malalties infeccioses i la major part dels esforços anaven dirigits cap a la identificació dels agents causals i cap al control de la malaltia per la higiene i particularment per la immunització. *L'Opus magnum* era la producció i comprovació d'una vacuna al laboratori seguit de la sovint patètica verificació de la seva efectivitat a la pràctica. És el que hem vist tant sovint al cinema i allò que constitueix un dels aspectes característics de la ciència del XIX. Els homes que s'hi mogueren, més grans o més petits, no són pas fàcils de jutjar des del nostre context actual.

Ara fa justament cent anys el còlera morbo asiàtic va envair el País Valencià i allí es desenvoluparia per aquest motiu la singular gesta de Jaume Ferran que ara em proposo glossar. Penso que per comprendre-la des de l'adient perspectiva històrica cal començar referint-nos als seus antecedents. Així potser és bo per començar fer esment de la verola. En el s. XVII ja era sabut que els supervivents de la malaltia no la tornaven a agafar mai més. Potser per això sorgí la idea de provocar-la artificialment a les persones sanes amb una punxada feta amb una agulla amb pus verolós dessecat. Es produïa una malaltia generalment benigna que donava la mateixa resistència ulterior al contagi de la verola. És la tècnica denominada de verolitització, practicada primer pels turcs i introduïda a Europa occidental l'any 1717. No obstant, hi havia el risc de malaltia greu, no tant sols de la pròpia verola sinó també d'altres malalties com la sífilis. Hi havia possibilitat de contagiar altres persones i en tot cas sembla ser que la pràctica de la verolitza-

ció no va arribar mai a tenir un predicament general.

Hom sap que Eduard Jenner l'any 1796 va inocular la verola vacuna a un nen de 8 anys al qual més tard injectaria la pròpia verola virulenta. El nen no va agafar la malaltia. Així comprovà experimentalment i portà fins a les darreres conseqüències la suposició que els pagesos que havien sofert la vacuna (Cow-pox), que és una malaltia benigna que es transmet de les mamelles de les vaques malaltes a les mans dels munyidors, no agafaven mai la verola (Small-pox). Jenner creia que la verola vacuna s'originava en la vaca a través de les mans d'un munyidor malalt de verola i que el pas per l'animal determinava la transformació en vacuna, la qual, en tornar a l'home, només produïa un petit efecte local que es reduïa sense problemes i que en canvi donava resistència al contagi de la verola virulenta. Aquest mètode denominat vacunació tingué un gran èxit i s'estengué ràpidament. No obstant, llavors pogué comprovar-se que en alguns casos es donaven úlceres greus en el lloc d'aplicació i que després d'uns anys podia perdre's la resistència adquirida. De fet hi hagué una important oposició contra el mètode de Jenner, arribant a ésser qualificat de promiscuïtat entre homes y bèsties, parlant-se àdhuc del risc de generar minotaures. El mateix gran filòsof Kant qualificava la vacunació d'inoculació de la bestialitat. Encara l'any 1889, Creighton, eminent historiador anglès de les malalties infeccioses, despreciava completament l'obra de Jenner. En el «The wonderful century» de A.R. Wallace, que és un veritable panegíric dels progressos de la ciència en el segle passat, aquest autor considera la vacuna com la veritable taca negra, negant totalment la seva eficàcia. És cert que avui tenim la verola eradicada i possiblement en gran part gràcies a la vacunació massiva, sistemàtica i obligatòria, però tots els epidemiòlegs semblen acceptar que no és possible fer una valoració estadística totalment convincent de cara a ponderar el valor de la vacunació. La

verola, com totes les malalties infeccioses, ha sofert fluctuacions pròpies tant pel que fa a la gravetat com a la infecciositat i poder per determinar una epidèmia. No se sap com s'hauria comportat una població sense vacunar comparable a la vacunada.

L'èxit de la vacunació va suggerir en el s. XIX la possibilitat d'utilitzar mètodes semblants en altres malalties com el xarampió, la pesta, la febre groga i la sífilis. Auzias-Turenne proposà l'any 1865 a l'Acadèmia de Medicina de París la immunització de la joventut de tot el món contra la sífilis per inoculació de material del xancre-tou, el qual considerava com una forma atenuada de la malaltia amb una relació semblant a la que existeix entre vacuna i verola. La sifilització fou un fracàs i afortunadament no prosperà. No obstant les idees d'Auzias-Turenne influïren molt sobre Pasteur.

Després de molts precursors oblidats la teoria microbiana de la malaltia s'establí sòlidament cap al final de la dècada dels 70 en el segle passat, després dels treballs de Koch i Pasteur sobre el carboncle. No gaire abans de l'epidèmia de còlera de València, on Ferran apareixerà de fet com un home preparat i modern, autèntic campió de la nova microbiologia.

Pasteur sempre estigué impressionat pel descobriment de Jenner, comprenent molt millor el seu possible significat general. Per això es preguntava sovint: ¿per què la vacunació ha restat tant temps com un fet isolat?

La casualitat portà Pasteur al descobriment de l'atenuació de la virulència del bacil del còlera de les gallines com conseqüència de l'envelliment del cultiu. La seva inoculació ja no produïa la malaltia però si en canvi la immunitat. Per fer més manifesta l'analogia entre el seu descobriment i el de Jenner, l'anomenà vacunació, generalitzant el terme que passaria d'una accepció específica a un significat abstracte.

Les primeres vacunes preparades en el laboratori de Pasteur es fonamentaven en la inoculació de germens atenuats per l'envelli-

ment en el còlera de les gallines pel cultiu a temperatura elevada en el carboncle i per pas a través del conill en l'erisipela del porc. Aquest darrer cas podia ser el mateix que el de la vacuna j Jenneriana. Més tard vindria la dessecació de la mèdulla de conill inoculat de ràbia.

L'opus magnum de Pasteur seria la vacuna contra el carboncle i la cèlebre demostració de Pouilly-le-Fort l'any 1881. Tothom sap que l'èxit fou espectacular. No obstant la repetició no sempre va donar bon resultat. Koch mateix va fer una crítica sarcàstica del treball de Pasteur, la qual en alguns aspectes era perfectament fonamentada. La presència de *Bacillus subtilis* en la Vacuna no ha estat mai totalment justificada. Sembla ser que hi era afegit per iniciativa de Chamberland a fi de disminuir una excessiva atenuació ulterior de la virulència deguda al fet que el subtilis eliminaria l'oxigen existent a la botella, el qual, d'acord amb les idees de Pasteur, seria la causa de l'atenuació. Tot això avui ens semblaria imperdonable, però el més seriós de cara a les repercussions pràctiques era que massa germens o massa virulència donarien la malaltia i que pocs germens o massa atenuació no determinarien prou immunitat. L'any 1882, poc menys de 2 anys després del descobriment de l'atenuació, Pasteur publicà els resultats de la vacunació de 85.000 animals. Comparant poblacions vacunades i no vacunades en condicions semblants trobà una mortalitat del 9 % en les darreres i tan sols del 0,6 % en les primeres. Això té prou significació per sancionar l'eficàcia de la vacunació. El bacil del carboncle fou la pedra de toc tant pel que fa a la teoria microbiana de les malalties infeccioses com per la possibilitat d'immunitzar. No obstant, el valor pràctic de la vacuna del carboncle es veuria limitat per la potència crítica i per la curta durada de la immunitat adquirida.

El següent èxit de Pasteur fou la immunització contra l'erisipela del porc i amb això ja arribem a l'any 1883. Feia algun temps que Jaume Ferran era metge i director de l'«Hos-

pital civil de Tortosa» i de la «Casa provincial de Caritat» que tenia allí la Diputació de Tarragona. Assidu lector de la biblioteca de J.J. Landerer a l'Observatori de l'Ebre seguí fervorosament les notes de Pasteur en els «Comptes-Rendus» de l'Acadèmia de Ciències de París. A través d'elles endevinà la revolució que s'acostava en el camp de la Biologia i fou capaç de passar ràpidament a la part pràctica, preparant per primera vegada a Espanya les noves vacunes pasteurianes.

L'any 1884 hi hagué còlera a Marsella i l'Ajuntament de Barcelona, el de Rius i Taullet, acordà obrir un concurs per nomenar una comissió de metges per estudiar aquella malaltia i poder prendre les mesures adients si es donava el cas que més tard arribés a Barcelona. Ferran fou elegit com a bacteriòleg i juntament amb ell anirien a Marsella Paulí, Coromines i Montserrat, aquest darrer com a President de la comissió. Ferran i Paulí es passaren el dia a l'Hospital Pharo treballant amb Nicati i Riestch al laboratori de bacteriologia instal·lat en un annex.

Ferran retornaria a Tortosa amb els seus cultius de vibri colèric i començaria el seu treball experimental. No assoliria reproduir la infecció inoculant al conill perquè per via duodenal, en la qual cosa també havien fracassat el mateix Koch i altres bacteriòlegs, com de fet ell sabia molt bé. No obstant, trobà un efecta letal reproducible per via subcutània i que les dosis subletals, tant com la mateixa inoculació de germens morts per la calor, podien augmentar la magnitud de la dosi letal subseqüent. Dedueix de tot això que hi ha una immunitat antitòxica. D'acord amb aquesta conclusió posà de manifest que el mateix filtrat del cultiu del virgula té acció tòxica. Aquests fets apunten la possibilitat d'una vacuna constituïda bé sigui per una quantitat subletal de germens vius o per germens morts. Es descarta el filtrat per la seva poca activitat.

Cal adonar-se que Ferran no assolí la producció experimental del còlera ni tingué clara

la possibilitat d'aplicar a l'home els seus resultats, encara que comprovés ben aviat que la inoculació subcutània de 0,5 ml de cultiu virulent no produeix còlera i que és generalment ben tolerada. Finalment, era una inspiració aventurada suposar a més a més que l'esperada reacció immunitària protegiria realment de la infecció colèrica. Malgrat això l'any 1884 expressà les seves esperances en una «Memòria sobre la vacunació contra el còlera» presentada a l'Ajuntament de Barcelona i amb una nota a l'Acadèmia de Medicina sobre la profilaxi del còlera. Més tard ho faria també a l'Acadèmia de Ciències de París.

Parlem ara una mica del còlera. En el s. XIX hi hagueren 6 grans epidèmies. L'any 1817 la 1a. féu la seva aparició pel Nord de Bengala a l'època de les plujes i es difongué per quasi tota l'Índia, estenent-se després arreu fins a l'any 1923. La 2a. pandèmia també començà a l'Índia l'any 1826 i arribà a Rússia el 1830 i a Anglaterra el 1831. S'acabà sobtadament l'any 1838. Una 3a. gran epidèmia que també vingué de l'Índia va començar cap a l'any 1840 i arribà a Europa el 1847, mantenint-se durant 12 anys. Fou en aquesta quan John Snow pogué establir, l'any 1854, la connexió de la malaltia amb l'aigua contaminada. Una 4a. pandèmia es manifestà a Europa cap al 1865, amb un curs molt irregular en el qual resultaren principalment afectades Rússia, Àustria i Alemanya. S'acabà l'any 1875. El còlera era considerat per alguns el resultat del canvi d'elements ponderables i imponderables de l'aire. Altres creien que es tractava de l'efecte d'un miasme vegetal derivat del sòl. L'any 1865 la comissió francesa formada per Claude Bernard, Pasteur i Sainte-Claire Deville analitzarien infructuosament l'aire dels hospitals de colèrics a París.

L'any 1881 vingué una nova epidèmia, la cinquena, que arribà a Egipte el 1883, i després s'estengué pel Sud de França i Itàlia. És la de Marsella, a on viatjà Ferran. La mateixa epidèmia passà fugaç per Catalunya

i es manifestà amb gran força al llarg del Llevant espanyol l'any 1885, des de Gandia a Cambrils, i es diu que hi hagueren uns 160.000 casos registrats amb 57.000 defuncions, considerant solament la zona últimament referida. Dos anys abans una expedició francesa que incloïa els ajudants de Pasteur, Roux, Nocard i Thuillier, i una expedició alemanya sota la direcció de Robert Koch havien arribat a Egipte per investigar les causes del còlera. Quan les comissions començaven a treballar l'epidèmia s'acabà de sobte. No obstant, Thuillier moriria en un cas esporàdic fulminant. El grup alemany continuà fins a Calcuta on encara durava l'epidèmia. Allí, el desembre de 1883, Koch assolí aïllar el vibri colèric.

L'any 1884 Ferran cultivà el virgula i després de la fase experimental que abans he referit es sotmetè ell mateix i la seva família a la inoculació hipodèrmica repetida del cultiu viu, començant per una goteta i acabant per 0,5 ml. A la primavera del 85, Amalio Gimeno, catedràtic de la Facultat de Medicina de València, el cridà i junts anaren a Alcira on l'epidèmia era manifesta. Seguiren tota una sèrie d'altres pobles de Llevant, practicant un total de 150.000 injeccions hipodèrmiques en uns 50.000 individus. Es posaren de manifest efectes locals que sembla ser que realment mai no foren greus i en una proporció no superior al 1 per 3.000. S'acusà Ferran i els metges que es feren partidaris del seu mètode de contribuir a la propagació del còlera. No obstant, ells mostraren una extensa anàlisi de resultats on aquesta possibilitat quedava exclosa completament, que no impedí però que aviat s'alcés al costat de Ferran un quevedesc «sueño de calaveras», com diu un dels seus biògrafs. S'aixecà una gran polèmica que arribaria a la premsa de tot Espanya, de França, Portugal, Anglaterra i Alemanya. Els pobles afectats pel còlera es dividiren, considerant Ferran tan aviat com un sant o com un dimoni. La qüestió Ferran es polititzà molt i es multiplicarien els informes i dictàmens de diferents comissions. No puc

reproduir-los aquí perquè són molts i avui potser ja no val la pena. Diguem que n'hi ha gué tant de favorables com de desfavorables i d'ambigus. Per tal com se n'ha parlat molt i crida encara l'atenció llegiré un fragment de l'informe de Santiago Ramón y Cajal emès com a delegat per l'Excel·lentíssima Diputació Provincial de Saragossa:

«1.º Es muy probable que el bacilo virgula descubierto por Koch en las deyecciones e intestino de los coléricos, sea la causa específica del cólera morbo.

2.º El bacilo virgula de Koch debe considerarse todavía como una bacteria perteneciente a la familia de los espirilos, que carece de esporos o de formas de resistencia y se reproduce por fisiparidad. El complicado proceder genético descrito por el Dr. Ferrán no ha sido comprobado por nosotros.

3.º La acción colerígena del virgula no ha podido comprobarse completamente en los animales. Las experiencias de inyección duodenal en el conejillo de Indias, están todavía sujetas a varias y encontradas interpretaciones.

4.º Las inoculaciones subcutáneas a pequeñas dosis de los cultivos puros del coma son inofensivas en los animales y en el hombre. A grandes dosis producen una infección particular que puede llegar hasta la muerte, pero no desarrolla el cuadro fenomenal del cólera morbo.

5.º Los animales inoculados por los comas en inyección subcutánea son preservados de los efectos de dosis doble de cultivo. Pero esta acción preservativa no parece ser general ni está probado que se extienda hasta el intestino, impidiendo el cultivo de gérmenes coléricos arribados por esta vía natural de infección.»

Cajal no prengué partit. Val a dir però que, segons deixà escrit el Dr. Pulido, el propi Cajal i la seva família s'havien vacunat (entre altres cites, pàgina 85, de *Vae Inventoribus Magnis!*).

Les comissions oficials nomenades pel Govern espanyol foren sòrdidament desfavo-

rables a excepció de la que va portar a terme l'estudi estadístic dels historials, la qual acceptà el valor profilàctic de la vacunació tot demanant ampliar el nombre de xifres.

Vingueren comissionats francesos i belgues que no acabaren de pronunciar-se per manca de dades. L'informe Brouardel a París fou no obstant negatiu, però alguns com Chauveau no restaren satisfets, decidint estudiar la campanya de Ferran directament pel seu compte. L'informe d'aquest darrer és realment més convincent. Es testimonia la innocuïtat de les injeccions subcutànies, es considera molt poc probable que les innoculacions preventives puguin crear focus d'infecció i que el valor profilàctic és probable però difícil de ponderar.

La comissió anglesa formada per Cameron i Klein és encara més sorprenent per tal com el primer es mostrà favorable respecte a l'eficàcia del mètode de Ferran, en tant que el segon es manifestà hipercrític i totalment escèptic arribant a la conclusió que Ferran era més a prop de Don Quixot que no pas de Jenner.

El govern acabà prohibint la vacunació de Ferran i nomenà una comissió per supervisar el treball que aquest pogués fer tot imposant-li una determinada normativa. En tot cas l'epidèmia de còlera s'acabà sense que les coses quedessin aclarides i les polèmiques durarien encara molt de temps. En realitat, un judici definitiu sobre la campanya de Ferran no és possible i no s'han pogut verificar nous assaigs comparables per sortir de dubtes. De fet hi ha una abundant literatura al respecte, però no sembla absolutament possible arribar a una conclusió ferma. Els científics encara embrollaren les coses per tal com es posaren a discutir amb excés punts teòrics i detalls tècnics que altrament podem considerar avui com totalment rebassats. Sembla ser que Ferran tenia unes idees sobre certa mena de cicle evolutiu del *Vibrio cholerae* que realment és inadmissible, com la mateixa capacitat de formar espores.

En tot cas cal col·locar el treball de Ferran

en el seu temps i considerar les conseqüències reals directes o indirectes que se'n derivaren. La vacuna química constituïda per vibris morts per la calor que Ferran relegava per menys activa que la constituïda per germens vius, s'utilitzà ben aviat per molts altres autors i el seu valor, si bé limitat, sembla fora de tot dubte. Tal és el cas de l'emprada en la sisena epidèmia a Hamburg l'any 1897 i després, de les preconitzades per Gamaleïa i més tard per Haffkine. Aquesta darrera fou amplament aplicada a l'Índia. A la guerra dels Balcans i a la primera guerra mundial s'utilitzaria també sistemàticament en els exèrcits combatents. D'altra part no se sap si els mateixos cultius vius emprats per Ferran tenien una virulència atenuada. Com digué l'higienista magiar Cantacuzéne, «potser la tècnica de Ferran mereixeria avui (1917) certes crítiques, però l'any 1885 es trobava en els començaments de l'era bacteriològica i els seus resultats havien de donar ànim. El veredicté desfavorable va retardar la pràctica d'un mètode realment útil per prevenir i combatre una epidèmica de còlera». També molt després de l'epidèmia de València, l'any 1905, Roux i Metchnikoff escriuri en una lletra de l'Institut Pasteur: «Le méthode de vaccination anti-cholérique mise en oeuvre par M. Haffkine dans les Indes, n'est qu'une modification de celle déjà employé en grand par le Dr. Ferrán.

Sans parler des autres travaux du "savant de Barcelone" que nous venons de citer (la vaccination anticholérique) suffisant à lui assurer un rang très honorable parmi les bactériologistes de notre époque, ainsi que la reconnaissance de tous ceux qui s'occupent de science.»

Per comprendre bé l'obra de Ferran sobre el còlera cal també tenir en compte les idees mateixes que es tenien en aquell temps so-

bre la malaltia. Així se sabia de l'existència de portadors, reconeguts primerament per Koch, individus que sense manifestar cap símptoma porten vibris transmissibles a persones sensibles que com a conseqüència poden emmalaltir. Se suposava que aquests portadors en condicions encara no ben determinades són els que inicien les epidèmies. Per a molts higienistes posteriors a Ferran el factor primordial de l'epidèmia no seria el microbi sinó el «clima epidèmic». És coneguda la controvèrsia al respecte entre Max von Pettenkofer i Robert Koch. El primer, tot i admetent que la malaltia tenia el bacil descobert per Koch com a causa específica, no creia que per si sol pogués desencadenar la malaltia. Tan convençut estava d'això que va decidir comprovar-ho ingerint un cultiu aïllat recentment d'un cas mortal de l'epidèmia de Hamburg del 1897. Fent-ho en les condicions que Koch considerava més favorables, en dejú i després de neutralitzar el suc gàstric, va tolerar perfectament una dosi de bacils molt superior a la que pot donar lloc a qualsevol contagi. Emmerich i Metchnikoff, que serien aviat dos cèlebres microbiòlegs, van repetir l'experiment amb el mateix resultat. Això demostrava que les malalties infeccioses i les epidèmies eren fenòmens complexos on intervenien a més dels microorganismes causals l'estat fisiològic del malalt, el clima i tot l'ambient. Calia tornar a una higiene hipocràtica en la qual la salut i la malaltia són fenòmens globals de la vida.

També és bo recordar que la vacunació antiràbica de Pasteur, que és allò que li donà més popularitat a tot el món, va ser molt discutida i continua presentant problemes.

Crec que, després de tot el que he assenyalat, hom pot considerar el treball de Ferran sobre el còlera com una veritable fita dins la història de la vacunació.