

UNA NUEVA COMUNICACION
SOBRE RABIA (1984)*

Por el Sr. Pasteur con la colaboración de los Sres.
Chamberland y Roux.

La investigación metodológica de Pasteur de la temida enfermedad, la rabia, culminó con un procedimiento de inmunización diseñado para prevenir la enfermedad, es una demostración ejemplar de su perspicacia y del uso del método científico. Este logro es citado a menudo como su triunfo más grande. El tema de su investigación sobre la rabia fue la atenuación de su agente causa y su uso ulterior, como un preventivo de la enfermedad. El virus se convirtió en la vacuna.

Aunque Pasteur estaba familiarizado con la obra de Jenner, trabajó con la desventaja de no poseer el equivalente al agente inmunizante natural, o sea el virus de la viruela bovina. Sin embargo, en el corto lapso de aproximadamente tres años él y sus asociados triunfaron al desarrollar un método para atenuar el virus. Considerando la escasez de conocimiento sobre el virus y la enfermedad en la que estaba trabajando, Pasteur llevó a cabo una hazaña extraordinaria. En el proceso, demostró que el agente de la rabia era "ultramicroscópico" y que podía ser cultivado mediante implantación en tejidos receptivos de animales de laboratorio. (2) La consecuencia de este

último descubrimiento fue que ello suministró un método de cultivar el "invisible" virus tan fácilmente como a las bacterias cultivables. Ello constituyó una contribución práctica al progreso futuro de la virología animal.

El artículo aquí presentado fue uno de su serie de investigaciones sobre rabia. Su importancia radica en la demostración de que una sustancial disminución en la virulencia del virus rábico en perros, tenía lugar cuando el virus era pasado intracranalmente en conejos. Otras alteraciones eran acortamiento en el período de incubación de la enfermedad en conejos desde 15 - 30 días a 6 - 8 días; y el reemplazo de la furibundez y excitabilidad por una forma paralítica de la enfermedad. La atenuación del virus persistió y fue designado como "fijo" (término de Pasteur para "estable") Este procedimiento sirvió como base o prototipo para una labor futura sobre atenuación viral y en un sentido más amplio, ejemplificó una característica importante inherente a los virus: el fenómeno de la variación. Lo último en comprobarse factible y mencionado en el artículo, es el germen de la idea para prevenir la enfermedad mediante la utilización del prolongado período

* Traducción de José H. López T., MD, Virólogo, Facultad de Medicina, U. de A.

de incubación de la rabia en el humano, para inmunización con el virus atenuado. (3).

“La academia había recibido con benevolencia nuestra comunicación previa sobre la rabia, aunque incompleta. La Academia entendió que en tal búsqueda cada paso hacia la investigación de esta enfermedad merece ser estimulado. Los nuevos hechos, que yo tengo el honor de presentar en mi nombre y en el de mis colaboradores, a los cuales yo debo añadir a Thillier, quien antes de partir para Egipto ha contribuido ampliamente en estos experimentos, han sido obtenidos mediante el uso de dos valiosos métodos de inoculación de virus rábico: en la superficie cerebral por trepanación; o por inyección del virus en la corriente sanguínea. La trepanación es considerada como una operación difícil y a menudo infructuosa. Ello no es cierto. Varios centenares de operaciones han sido llevadas a cabo en perros, conejos, curís, monos, ovejas, etc., con unos pocos accidentes ocasionales. En cuanto a la habilidad para ejecutar dicho trauma, puede ella ser ejecutada por cualquiera.

Un joven técnico fue enseñado por Roux para practicar esta operación. El es quien hace todas las trepanaciones en los diversos animales de laboratorio, sin accidentes de importancia. La operación es relativamente corta, en tal forma que el último mono fue anestesiado y operado en 20 minutos. Menos de 15 minutos después se comió una breva. A fin de resumir esta conferencia intentaré resumir nuestros resultados como conclusiones:

1) En mi comunicación del 11 de diciembre de 1982 yo sostuve que la inoculación del virus rábico en el sistema sanguíneo, a menudo da lugar

a las formas paralíticas de rabia que carecen de furia y de ladrido rabioso. Se postula que bajo estas circunstancias el virus rábico se fijaría y multiplicaría primero en la médula espinal. Al sacrificar los perros cuando los primeros signos paralíticos se manifiestan; y al emprender un estudio comparativo de la virulencia de la médula espinal, especialmente a nivel del ensanchamiento lumbar y la virulencia del bulbo raquídeo, hemos podido reconocer que la médula espinal era rábica mientras que el bulbo no.

- 2) Hemos demostrado previamente que el virus rábico se encontraba localizado en el cerebro y en la médula espinal. Más recientemente hemos estado buscando este virus en los nervios periféricos y en las glándulas salivares. Hemos logrado producir la rabia a partir de fragmentos de nervio neumogástrico tomado o en su origen, a nivel craneano, o en sus porciones distales. Los nervios ciáticos, las glándulas submaxilares, parótidas y sublinguales, también contenían el virus. El sistema nervioso central íntegro, desde el centro a la periferia, es susceptible al cultivo del virus rábico. Uno puede entender así y explicar la sobreexcitación nerviosa tan a menudo hallada en casos de rabia y a menudo culminada en el humano por este extraño síntoma, la hidrofobia. La virulencia de la saliva y de las glándulas salivares ha sido probada a partir de perros a quienes se les administró la rabia por inoculaciones intracraneal e intravenosa; o de perros con la así denominada rabia espontánea.
- 3) Hemos observado previamente que el virus rábico puede ser almacenado con preservación de su virulencia en

el cerebro o la médula espinal, por varias semanas, cuando puede ser evitada la putrefacción postmortem por una temperatura baja, entre cero y + 12°C.

Supimos también que el virus puro encerrado en tubos sellados con la lámpara del esmaltador, pueden ser preservados durante 3 a 4 semanas, aún a la temperatura del verano.

- 4) Hemos estado chequeando de nuevo la presencia del virus en el líquido cefaloraquídeo, la que reveló ser inconstante, aun cuando el líquido pudo transmitir la enfermedad especialmente cuando era límpido; y no la transmitía cuando era opalescente.
- 5) Intentamos muchas veces cultivar el virus, o del L.C.R. o de otras sustancias. Intentamos aún a partir de la médula espinal extraída de animales en perfecta salud, sacrificados. Hasta el momento no lo hemos logrado. No habrá habido allí algún virus rábico, me preguntó el mes de mayo pasado nuestro colega el señor Bouley? Yo respondí —todo lo que puedo decir a fin de tranquilizarlo, es que si usted me da un cerebro rabioso y otro sano, podré después de un examen microscópico del material de la médula oblongada, decir cuál es el rábico.

Ambos muestran un gran número de granulaciones moleculares; más numerosas y de menos tamaños en el bulbo del animal rabioso que en el normal, de modo que uno es forzado a creer en la existencia de microbios diminutos que no tienen la forma de un bacilo ni la de un micrococo angosto y comprimido. Ellos aparecen como puntos múltiples o rayitas.

Hasta ahora sólo un método nos permitió aislar estas granulaciones de todos los demás elementos de sustancias nerviosas. Consistió en la inyección venosa a un animal rabioso al comienzo de la asfixia de algún virus puro tomado del bulbo raquídeo de un animal muerto por rabia. En unas pocas horas, sea por fijación de los elementos nerviosos normales en los capilares, o por digestión en la sangre.

(4) No tenemos hasta la fecha prueba definida de si estas granulaciones son los microbios rábicos. Nos esforzamos en reunir tales pruebas.

Nada queda excepto estas finas granulaciones que hemos considerado. Además, en aquellas circunstancias muy especiales, estas granulaciones pudieron teñirse fácilmente con colorantes derivados de la anilina.

En lo que se refiere a sangre de una persona con rabia, en un caso pudimos producir rabia en un perro, a partir de la sangre de un conejo fallecido a causa de la rabia; regresaremos sobre este importante tema.

Mientras tanto nosotros estuvimos muy preocupados acerca de otro asunto:

Es sabido que a menudo un perro mordido, si enferma de rabia, muestra la furia con tendencia a morder y con ese ladrido especial denominado "ladrido rabioso". Bajo las actuales condiciones experimentales, cuando inoculamos el virus rábico por vía venosa o subcutánea, obtuvimos la forma paralítica de la rabia sin la furia usual ni el acostumbrado ladrido. La trepanación por el contrario, produce la mayoría de las veces la rabia furiosa. Hemos reconocido que fue imposible obtener rabia furiosa por inoculación

intradérmica o intravenosa siempre y cuando usáramos cantidades muy pequeñas de virus. "Mientras menos frecuentemente uno use el virus mediante inoculaciones hipodérmicas o intravenosas, más fácilmente se obtiene la forma furiosa de la rabia".

Por otra parte, hemos reconocido que la inoculación de pequeñas cantidades de virus puede prolongar significativamente la duración del período de incubación y diluido hasta un cierto límite, la inoculación del virus es inefectiva. El interés de estas conclusiones me empuja a dar aquí los detalles de estos experimentos.

El 6 de mayo de 1883, inoculamos en la vena de la pierna derecha de 3 perros, una bulbo raquídeo rábico, triturado y diluido en caldo estéril: 1/2 c.c. fue inoculado al primer perro, la centésima parte de dicha dosis al segundo y la doscientosava al tercero.

Tan precozmente como el día décimo, el primer perro había perdido su apetito usual; al día décimo octavo se paralizó completamente y murió dos días después, sin manifestar el característico ladrido, ni desear morder. El segundo perro podía todavía comer al día 37 de la inoculación. El día 38 apareció sospechoso, el día 39 tenía la voz rabiosa y el día siguiente fue hallado muerto. El tercer perro no fue afectado por la rabia.

En otro experimento, hemos inoculado por vía venosa en la pierna de un perro, 1 c.c. de material rábico diluido en caldo estéril; en un segundo perro la vigésima parte de esa dosis y en un tercer perro la cincuentava parte de aquella.

Los períodos de incubación fueron 7,20 y 25 días respectivamente. Además,

los 2 primeros perros desarrollaron rabia paralítica mientras que el tercero presentó rabia furiosa con ladridos y dentelladas.

Hemos verificado el hecho de que cuando pequeñas cantidades de material rábico fueron empleadas no se produce rabia; pero el animal se vuelve susceptible a cualquier inoculación nueva.

En otras palabras, la inoculación de pequeñas dosis no produjo inmunidad.

6) En mi conferencia previa sobre rabia he demostrado que hemos hallado en perros, casos de desaparición de los primeros síntomas de rabia y de la reaparición de la enfermedad, tras largo tiempo con posterioridad a la confrontación. Hemos desde entonces reconocido la existencia del mismo hecho en conejos, he aquí un ejemplo: un conejo presentó rabia paralítica 13 días después de la trepanación. Al día siguiente se curó completamente. La parálisis reapareció 43 días después y el animal murió de rabia el día 46.

7) Estos hechos son sin embargo, muy raros tanto en conejos como en perros, pero hemos observado numerosos casos de ellos en pollos. En esta especie la muerte puede o no presentarse después de la reaparición de la enfermedad, en la forma que hemos mostrado con el ejemplo de un perro, en nuestra comunicación previa.

Me gustaría señalar de paso, que los pollos cuando están rabiosos, nunca muestran sintomatología impresionante. Sus síntomas están manifestados esencialmente por somnolencia, falta de apetito, parálisis de las extremidades y a menudo una anemia avanzada, la que se reconoce por la decoloración de la cresta.

(8) Recientemente nosotros hemos estado sumamente preocupados por ciertos informes recientes referentes a una llamada atenuación del virus rábico mediante acción del frío o un pretendido pasaje de la rabia al feto a partir de la madre.

Aunque nuestros experimentos sobre estos dos puntos han sido más numerosos e intensos que los de quienes los mencionaron para respaldar sus ideas, nosotros hemos obtenido resultados negativos.

(9) La certeza de la inoculación de la rabia por vía intravenosa del virus es tan evidente y explicatoria, que la hipótesis del pase de este virus desde los nervios periféricos hasta el sistema nervioso central, no puede ser considerada como la única ruta de diseminación; y en muchos casos la absorción del virus es llevada a cabo por el sistema sanguíneo.

En general, esta clase de observación es debatible. A fin de inocular el virus rábico en una vena, uno tiene que crear un trauma mediante la sección de la piel y el desnudamiento de la vena. Puede uno admitir que la introducción de virus en el torrente sanguíneo lo revierte inmediatamente a la herida abierta adonde encuentra los nervios y los vasos linfáticos abiertos ampliamente. El experimento siguiente descarta completamente esta objeción: muchas veces hemos inoculado el virus rábico en una vena de la oreja; luego, inmediatamente con un cauterio hemos cortado el pabellón por debajo del punto de la inoculación. En todos los casos la rabia ha estallado. De hecho el termocauterío no produce una herida propiamente dicha; la íntegra superficie de sección ha sido quemada.

Estoy ansioso de llegar a la parte de esta conferencia que merece el crédito más importante y la mayor atención.

La Academia no ha olvidado que el descubrimiento de los virus atenuados, con sus aplicaciones relativas a la profilaxis de muchas enfermedades, arrojó abundante luz a este importante hecho: el de un posible producto experimental poseedor de varios estadios de virulencia de un virus dado.

La rabia es por sobretodo, una enfermedad virulenta. Los efectos y la naturaleza de su virus están rodeados por tantos misterios que es natural investigar si el virus rábico puede mostrar varias virulencias. Ha sido demostrado experimentalmente que la respuesta a esta pregunta debe ser afirmativa. En lugar de los otros métodos que todavía están en estudio, hemos reconocido el hecho de que el pase de un virus rábico por diversas especies animales puede modificar (más o menos significativamente) la virulencia de este virus. Conejos, curíes, pollos y monos contraen la rabia. Cuando por pases sucesivos el virus ha alcanzado un apropiado nivel de fijeza para cada cepa, la virulencia de estos virus dista mucho de ser la misma. De hecho ella difiere significativamente de la virulencia de la rabia canina natural, la que a su vez tiene una virulencia fija, obtenida mediante pases de perro a perro por mordeduras desde una época inmemorial. En mi opinión no existe la rabia espontánea.

Actualmente tenemos un virus que le produce rabia al conejo en 7 u 8 días; tan constantemente que puede uno predecir con unas pocas horas de diferencia casi el período de incubación, que puede medirse por un cambio de la temperatura o por la aparición de los primeros signos estrechos de rabia. También poseemos un virus rábico que produce la enfermedad a curíes en 5 - 6 días, con no menos certeza en su período de incubación que el anterior.

Antes de alcanzar esa fijeza de la que estoy hablando, propia para cada especie de rabia, la virulencia del virus rábico varía continuamente. Nuestra opinión es que para cada especie, la virulencia es inversamente proporcional al número de días de incubación; desde luego, bajo las mismas condiciones experimentales, incluidas las cantidades del virus que se inocule; y usando el mismo "modo de inoculación". En general, en animales jóvenes, la duración del período de incubación es ligeramente menor que en los adultos.

Como uno ignora en absoluto la etapa a la que pueda llegar el virus rábico canino, comunicado al hombre tras pases sucesivos de hombre a hombre, nos hemos visto forzados a experimentar con la rabia de mono a mono.

Comunicaré más tarde sobre los resultados de este estudio altamente interesante, el cual no está todavía completado.

He anunciado que hay varios perros en mi laboratorio, los cuales son refractarios a la rabia, sin tener en cuenta las rutas de su inoculación. Puedo hoy agregar que ellos también son refractarios a todos los tipos de virus rábico. Sin embargo, para la época de mi última conferencia en la Academia concerniente a la rabia, me estaba preguntando, por falta de observaciones precisas, si estos perros eran refractarios a la rabia por inmunidad natural; o si este estado refractario estaba relacionado con las previas circunstancias operacionales a las que estos perros estuvieron sometidos.

Hoy podemos responder a estas cuestiones más precisamente, aunque aún rodeados por alguna reserva.

Creo firmemente que puedo confirmar con certeza el que nuestros perros no eran refractarios a la rabia por constitución natural. De hecho hemos encontrado una manera práctica de obtener tantos perros refractarios cuantos se deseen tener. Por otra parte, considerando un posible período de incubación largo, el cual lo haga a uno dudar respecto de los controles, pregunto a la Academia si le gustaría darme crédito por esta afirmación. Además, estoy limitado a informar a la Academia actualmente que el estado refractario es obtenido mediante inoculaciones sistémicas de varios tipos de virus rábico. Actualmente poseemos 23 perros que pueden ser sometidos sin peligro a inoculaciones virulentas.

El volver los perros refractarios a la rabia, sería no sólo una solución a la cuestión de la profilaxis de esta enfermedad en el perro, sino también en el hombre; porque en el hombre sólo se produce la rabia tras ser mordido, sea o no el virus producido directa o indirectamente por el perro.

Podría la medicina humana beneficiarse de este largo período de incubación de la rabia para establecer en esta época intermedia previa a la manifestación de los primeros síntomas de la rabia, un estado refractario en los sujetos mordidos? Pero, antes de realizar este anhelo, hace falta recorrer un largo camino.

* Tomado del libro: *Selected papers on Virology* Editado por Nicholas Hahn, Prentice Hall Inc. Englewood Cliffs, N. J. 1964 páginas 30 - 36, 1964.

**DATOS UTILES PARA EXPLICAR POR QUE UNA ECONOMIA
PROSPERA NECESITA UNA AGRICULTURA PROSPERA**

-Tomado de: Capsules, No. 45 de enero de 1986

Amable lector:

Los siguientes datos se refieren a la economía y la agricultura de los Estados Unidos de Norteamérica y por lo tanto las cifras no tienen comparación con la realidad colombiana; sin embargo, estos puntos son un excelente resumen de lo que significa una economía y una agricultura próspera y en crecimiento; en otras palabras estos datos dan una idea clara de lo que significa el desarrollo. Nos preguntamos nosotros, cuál será la situación de Colombia con relación a cada uno de estos puntos? Nos darían estas respuestas, una idea clara de lo que significa el subdesarrollo?

Atentamente,

El Director

- La agricultura es el mayor empleador de la nación. La lechería sola, provee 167.000 trabajos con una nómina de más de 1.6 billones. Si se incluyen todas las personas involucradas en la agricultura desde la producción, hasta el consumidor, el 22o/o (o sea uno de cada cinco) trabajadores derivan su sustento de la cadena agropecuaria.
- El trabajo en la finca provee cerca de 3 millones de empleos, tantos como la combinación de transporte, la industria del acero y la industria automovilística.
- Cuando sufre la industria agropecuaria, también sufre la economía del país. La explotación agropecuaria utiliza cerca del 20o/o del total de la electricidad. El uso del acero en la industria agropecuaria le da empleo a cerca de 40.000 trabajadores. Cerca del 5 por ciento del total del caucho usado en los Estados Unidos va a la agricultura. La agricultura utiliza más petróleo que ninguna otra industria.
- Los agricultores pagan impuestos. Ellos pagan 3 billones por las propiedades relacionadas con la agricultura, 601 millones por otras propiedades, 3.8 billones por rentas y 344 millones por impuestos de venta.

U de A
BIBLIOTECA ROBLED0 97

- Cada agricultor de los Estados Unidos produce alimento para 79 personas.
- La industria agropecuaria combinada, produce 609 billones, lo que representa el 20o/o del producto interno bruto.
- Los Estados Unidos tienen solamente 0.3o/o de los agricultores del mundo, sin embargo, produce las siguientes cantidades de productos: Fríjoles 64o/o, Toronjas 56o/o, Maíz 46o/o, Sorgo 31o/o, Naranjas 25o/o, Aves 24o/o, Arbejas 23o/o, Carne de bovino 23o/o, Algodón 18o/o, Trigo 17o/o, Huevos 14o/o y Carne de cerdo 13o/o.
- Hace cincuenta años existían 6.7 millones de fincas con un tamaño promedio de 152 acres. Existían 12 millones de granjeros y trabajadores, cada uno de los cuales, en promedio producía suficiente alimentación y fibras para 10 personas. En la actualidad, existen 2.4 millones de fincas, con un tamaño promedio de 432 acres. Existen 3.5 millones de granjeros y trabajadores y cada uno produce suficiente alimentación y fibra para 79 personas.
- Los agricultores ganan en promedio 35 centavos de cada dólar gastado por el consumidor en alimentos cultivados en el país. Esta es la misma tasa de ganancias de hace 20 años.