

## XII Contenido

- 16 LA ENFERMEDAD EN EL HOMBRE / 277  
*Michael A. W. Hattwich y Michael B. Gregg*
- I. Epidemiología de la rabia humana / 277
  - II. Historia natural de la rabia humana / 284
  - III. Control de la rabia humana / 296
- 17 TRATAMIENTO DE LAS HERIDAS LOCALES / 302  
*Donald J. Dean*
- I. Papel del laboratorio / 303
  - II. Procedimientos de primeros auxilios / 303
  - III. Estudios experimentales en animales para el tratamiento de las heridas / 304
  - IV. Tratamiento por el médico / 308
  - V. Experimentos en animales con agentes bloqueadores de los nervios / 310
- 18 INMUNIZACIÓN PASIVA / 316  
*Victor J. Cabasso*
- I. Introducción / 316
  - II. Los primeros años / 317
  - III. Reevaluación del suero antirrábico y su adopción en el tratamiento de rutina después de la exposición / 322
  - IV. Desarrollo de la globulina inmune contra la rabia de origen humano / 332
  - V. Conclusiones y perspectivas / 336
- 19 VACUNACIÓN HUMANA CONTRA LA RABIA / 339  
*H. F. Clarb, T. J. Wiktór, y H. Koprówtki*
- I. La historia de la vacunación contra la rabia / 341
  - II. Eficacia de la vacunación antirrábica del hombre / 348
  - III. Recomendaciones para la inmunoprofilaxis antes de la exposición / 360
  - IV. Resumen y posibilidades futuras / 361
- Apéndice / 365
- Guía para el tratamiento después de la exposición / 365
- Índice de materias / 368

## CAPITULO I

# Historia de la rabia

*James H. Steele.*

La rabia tiene una historia prolongada e interesante que se pierde en la antigüedad. Plutarco asevera que de acuerdo con Atenodoro se la observó por primera vez en la humanidad en los días de los asclepiádeos, los descendientes del dios de la medicina, Esculapio. Acteón, el famoso cazador del mito que fue desgarrado en fragmentos por sus sabuesos cuando sorprendió a Diana y sus ayudantes en el baño, se pensó que Homero sido destruido por perros rabiosos. En la *Ilíada*, se cree que Homero se refiere a la rabia cuando menciona que Sirio, la estrella perro del Orión, ejerce una influencia maligna sobre la salud de la humanidad. La estrella perro, Sirio, se asociaba con perros rabiosos a través de todo el Mediterráneo oriental y Egipto, y posteriormente en Roma. Homero utiliza además el término "perro rabioso" en los epítetos que Teucro lanza a Héctor. Los griegos tenían un dios especial en su mitología para contrarrestar el efecto de la rabia, siendo su nombre Aristeo, hijo de Apolo. Artemisa es representada como la sanadora de la rabia.

Los griegos llamaron Lita o Lita a la rabia, lo cual significaba lo cura. En el hombre la enfermedad fue descrita como hidrofobia, en la cual la persona enferma es atormentada al mismo tiempo con la sed y el temor al agua. La palabra latina "rabia" proviene de una vieja palabra del sánscrito *rabhas* que traducida significa "actuar con violencia". La palabra alemana *rabbs* se origina de la indogermánica *Dhbar*, lesionar, y *wut* del alemán medio *wout*, que significa rabia. La palabra francesa para la rabia se deriva del nombre *robere*, estar loco.

Se considera que Demócrito hizo la primera descripción registrada de la rabia canina unos 500 años a.C. *Aristóteles*, en el siglo IV a.C., escribió en la *Historia Natural de los Animales*, libro 8, capítulo 22,

“que los perros sufren de locura. Esto los vuelve muy irritables y todos los animales que muerden adquieren la enfermedad”. Fleming señala que Aristóteles creía que la humanidad estaba a salvo de sus ataques. Esto es realmente extraño cuando ya se conocía a la hidrofobia como una enfermedad del hombre. Se supone que Hipócrates se refería a la rabia cuando decía que las personas en un frenesí bebían muy poco, se encontraban perturbadas y temerosas, temblaban al menor ruido, o sufrían convulsiones. Se dice que recomendaba la madera de boj (*Buxus*) como preventivo. Plutarco también escribe acerca de los riesgos de las mordeduras de perros rabiosos, y que la enfermedad puede ser propagada por la mordedura de un perro rabioso. Entre otros que mencionan a la rabia en la antigüedad están Zenofón, en el *Anabasis*, Epímarco, Virgilio, Horacio y Ovidio. Luciano, un escritor romano, creía no sólo que la enfermedad era propagada por mordedura de perro sino que las personas que contraían la enfermedad podían transmitirla por mordedura a otras personas, y podían afectar a todo un grupo de personas (Smithcors, 1958a).\*

Gardano, un escritor romano, describe la infecciosidad de la saliva de los perros rabiosos. Los escritores romanos describieron el material infeccioso como un veneno, para el cual la palabra latina era “virus”. Otra causa de la rabia que es mencionada primero por Plinio y Ovidio es el llamado gusano de la lengua del perro. Para evitar la rabia, en los tiempos médicos antiguos, se cortaba el freno de la lengua (el frenillo lingual, una membrana mucosa) y se extirpaba un pliegue en el cual se pensaba que estaba el gusano. Esta idea persistió hasta el siglo XIX cuando Pasteur demostró la causa de la rabia más allá de toda duda.

Celso, aunque era un médico, hizo de la rabia su campo de estudio particular en el siglo I. Fue enfático al señalar que las mordeduras de todos los animales que contenían virus eran peligrosas para los hombres y para las bestias. En realidad, Celso reconoció, lo mismo que sus contemporáneos, que la saliva sola contenía el agente venenoso. En su descripción de las heridas señala: “He hablado acerca de esas heridas que son causadas principalmente por armas, por lo tanto se deduce que puedo hablar respecto de aquellas que son causadas por la mordedura, a veces de un hombre, a veces de un mono, con frecuencia de un perro, y a veces de animales salvajes o de serpientes. Pero toda mor-

\* Un episodio reciente de este tipo ocurrió en el sur de California en el decenio de 1950, cuando un paciente que sufría rabia escapó de un hospital en una camisa de fuerza. Al ser puesto bajo control, intentó morder a las enfermeras, médicos y policías. Afortunadamente nadie fue mordido de gravedad, pero muchas personas fueron vacunadas ante la incertidumbre de su exposición.

dedura tiene primordialmente algún veneno” (*autem omnium morsus habet fere quoddam virus*). De la enfermedad en sí misma escribe: “Los griegos la llaman *hydrophian*, una enfermedad terrible, en la cual la persona enferma se ve atormentada al mismo tiempo de sed y de temor al agua, y en la cual sólo hay escasa esperanza” (Smithcors, 1958a).

Recomienda la práctica de recurrir a cáusticos, quemaduras, aplicación de ventosas, y también a chupar las heridas de quienes habían sido mordidos por perros rabiosos. Señala que no hay ningún riesgo en chupar las heridas, excepto si hubiera alguna úlcera o excoriación en los labios o en la boca. Si la herida es grave, se aplica el instrumento para hacer ventosa; si es ligera, se usa un emplastro. Después, si la herida no afecta un nervio o músculo, deberá ser cauterizada. Si no se le puede quemar, deberá intentarse la sangría. Después la herida será tratada como una quemadura. Pero si no logra ser quemada úsese entonces aquellas medicinas que corren violentamente, después de lo cual la úlcera sanará de la manera habitual.

Estas sagaces precauciones muestran no sólo que la enfermedad era bien comprendida sino que era más o menos prevalente y ponía a prueba las habilidades médicas de la época. Los baños calientes y fríos también fueron otras medidas recomendadas por Celso. Señala que cuando la enfermedad aparece, “el único remedio es aventar al paciente inesperadamente dentro de un estanque, y si no sabe cómo nadar dejarlo hundirse, a fin de que pueda beber, sacarlo y volverlo a sumir, de modo que aun contra su voluntad, pueda quedar satisfecho de agua; con esto se eliminan al mismo tiempo la sed y el temor al agua”. \* Celso menciona también el riesgo del agua fría, temiendo que destruya el cuerpo debilitado. En estos casos, el paciente debería ser puesto dentro de aceite caliente. Dice que en algunos casos deben darse baños calientes inmediatamente después de la mordedura de un perro rabioso de- jando que el paciente sude mientras tiene fuerzas. Al hacer esto la herida también se abre y así el virus se destila al exterior. Después se deben tomar grandes cantidades de vino puro que es antagonista de todos los venenos. Cuando se ha hecho esto durante tres días, la persona estará libre de riesgos. Celso también recomienda la sal para aplicación a las heridas causadas por la mordedura de perros.

Virgilio, en sus *Georgicas*, clasifica a la rabia entre las enfermedades causadas por un estado pestilente del aire. Plinio, al contar su historia

\* Este formidable tratamiento se continuó hasta el siglo XIX según Fleming, quien cita que un tonelero de Ghent fue curado por inmersión en el mar. Fue dejado caer en el océano desde un barco y dejado hundir con la ayuda de pesas. Después de un par de inmersiones se le sacó al muelle, se le revivió y curó.

sobre el gusano de la lengua del perro señala además que, si el gusano es sacado y llevado tres veces alrededor de un fuego y después se le da a una persona que ha estado expuesta, esto evitará que contraiga la rabia. Fleming narra muchas otras creencias acerca de la prevención y tratamiento de la enfermedad. Estas incluyen el comerse el cerebro de un gallo, o una cresta de gallo triturada y aplicada a la herida, y el usar grasa de ganso y miel como cataplasma. La carne de un perro rabioso a veces es salada y consumida con alimento como un remedio. Además, cachorros del mismo sexo que el perro que mordió son ahogados y la persona lesionada come su hígado crudo. Los antiguos pensaban que la orina de los perros rabiosos también era ponzoñosa. El caminar sobre ella se consideraba lesivo, sobre todo si la persona tenía una úlcera. En estos casos, debería aplicarse estiércol de caballo mezclado con vinagre y calentado. Otros tratamientos desafiaban la imaginación. Incluyen la aplicación de cenizas de la cabeza de un perro a la herida; se les usaba también en una poción y algunos recomendaban incluso comerse la cabeza del perro. Otros colocaban sobre la herida una larva de mosca, tomada de la carroña de un perro muerto. También se insertaban dentro de la herida el pelo o las cenizas del pelo de la cola del perro que había mordido.\*

Otra historia de la antigüedad que ha perdurado hasta nuestros días en algunas partes del mundo, y que es relatada por Columella, es que entre los pastores se creía que si, al cuarentavo día del nacimiento de un cachorro, se desprendía de una mordida el último huesillo de su cola, el vigor se iría con él. Con esto la cola ya no crecería, con lo cual se evitaría que el perro contrajera la rabia.

Los escritores del principio de la era cristiana tuvieron mucho que decir acerca de la rabia, describiéndola tanto en el perro como en el hombre. Esto se aplica a todo el Imperio Romano, pero especialmente a Grecia y a Creta donde la enfermedad se encontraba muy extendida. Si nos atenemos a las frecuentes referencias, Sicilia debe haber sufrido mucho esta enfermedad. Muchos escritores discuten la administración de líquidos. Algunos recomiendan la nieve, otros el uso de una pajilla en un cuarto oscuro y, si los métodos bucales no tienen éxito, el empleo de enemas. En el siglo III Vegetio Renato describe el tratamiento de los animales inferiores, siendo uno de los primeros escritores sobre medicina veterinaria. Recomendaba como antídoto para el ganado vacuno que había sido mordido por un animal rabioso el darle

\* Esta forma de terapéutica recuerda las recomendaciones de las bacanales de siglos anteriores y del actual, el buscar alivio para la "cruda" recurriendo a la misma poción que los emborrachó.

a comer el hígado hervido del perro, o formar con él pelotillas y forzar su ingestión como medicina. En el siglo VI hay otras narraciones sobre la enfermedad. Aetio, un médico de Mesopotamia, ha dejado una cuidada descripción de la enfermedad en el perro. Los síntomas se manifestaban porque los perros dejaban de ladrar, después se volvían delirantes e incapaces de reconocer a sus amos y a su ambiente. Rehusaban el alimento, estando sedientos pero sin beber, y por lo general jadeantes. Respiraban con dificultad, manteniendo la boca abierta y la lengua colgante, y expulsando gran cantidad de saliva espumosa. Con las orejas y la cola colgantes, de movimientos lentos y mostrándose torpes y somnolientos. Al correr, lo hacían con más rapidez que lo habitual y en forma rara e irregular.

Un siglo más tarde, Paulo Aegurata, un médico griego, ofrece una buena descripción de la hidrofobia. Siguiendo a previos autores, enumera los síntomas y distingue entre la enfermedad debida a la mordedura de perros y la hidrofobia simple nerviosa, curable, y que obedece a otras causas. La hidrofobia inoculada era siempre mortal.

A principios del siglo IX los médicos nacidos en Siria creían que la enfermedad era incurable. Intentaban dar el agua en un glóbulo de miel colocado en la boca.

Rhazes, prestigiado médico árabe, menciona la hidrofobia y dice que cierto hombre ladraba por la noche como perro y después murió.\* También describió a un paciente que, cuando veía agua, era atacado de temblores y escalofríos, pero cuando el agua se retiraba los síntomas cesaban.

El médico árabe, Avicena, del siglo XI habla de la rabia. Indica que la herida debe ser mantenida abierta durante 40 días, colocando sobre ella vejigas ordinarias. Menciona que las personas con hidrofobia ladraban como perro y tienen deseo de morder a las personas; los pacientes que intentaban beber se atragantaban y la enfermedad terminaba en apoplejía. Sus observaciones constituyen, sin duda, un paso hacia adelante en la comprensión de la enfermedad. Describe un enrojecimiento mate, o eritema, que se ha designado como roséola rábica. En el hombre se han presentado otros síntomas cutáneos que recibieron el nombre de pléyades rábicas y bubón rábico.

La primera mención de la enfermedad en Gran Bretaña se encuentra en las leyes de Howel el Bueno, de Gales, que fueron proclamadas en 1026. En ellas se alude a un brote como un acontecimiento sumamente notable y se dice que en ese año hubo locura entre los perros.

\* Habel (comunicación personal) describe un paciente similar cerca de Washington D. C., en el decenio de 1940, quien emitió ladridos, y murió de rabia.

## 6 Historia natural de la rabia

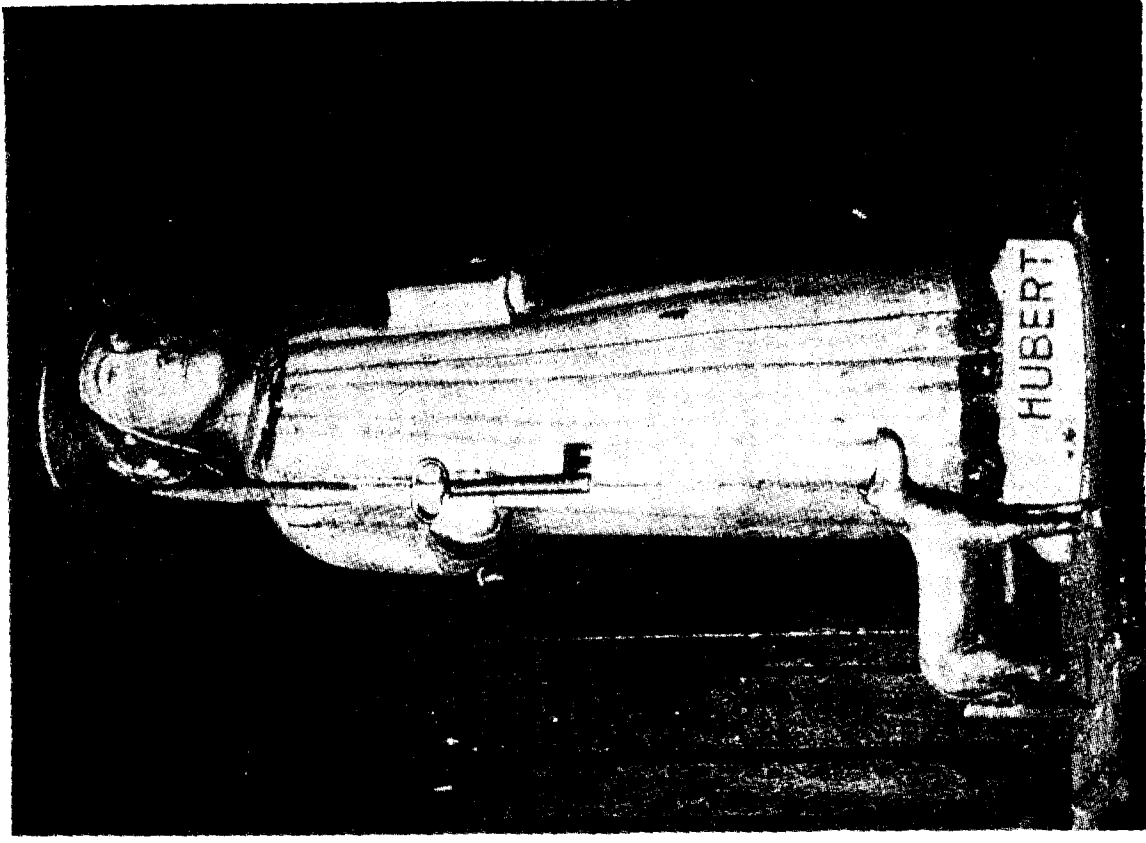
A partir de este periodo, la literatura de la rabia se incrementa gradualmente y con el progreso de la medicina las características se vuelven más valiosas y coherentes, aunque, por lo que hace al éxito en la prevención o a los intentos de curar la enfermedad, parece haberse hecho poco progreso.

La Sorbona condenaba todas las prácticas supersticiosas para el tratamiento de la rabia en una declaración de Junio 10 de 1671, y desde el siglo xv el celebrado teólogo Gerson se había pronunciado contra de ellas. Hubo una gran fe en los milagros de San Huberto, que se practicó hasta el siglo xix, aun cuando se había señalado que muchos que acudían al santuario cerca de Lieja, Bélgica, morían de locura. En una historia crítica de las costumbres supersticiosas publicada en 1709 por el Padre LeBrun, señala que aquellos que resultan curados es que no han sido mordidos por perros rabiosos o han tenido otras afecciones distintas de la hidrofobia; o ha sido la fortaleza de su constitución o los remedios físicos lo que los ha curado y no el milagro negado por los teólogos y la profesión médica. Tacha la concepción del milagro como eminentemente supersticiosa y refuta dicho sistema.

Los clérigos de San Huberto respondieron por supuesto al ataque, pero mediante argumentos que no lograron refutar las objeciones presentadas, y la cuestión parece haber quedado en lo que quedan todas las cuestiones de este tipo —el mundo del sentido común niega el milagro, la superstición y los orientados por la clerecía lo afirman.

En muchas villas del Rhin hubo lo que se llamó las Llaves de San Huberto, que consistía de un hierro, que se calentaba al rojo blanco y que se aplicaba a los animales mordidos por perros rabiosos. Nunca parecen haber tenido la forma de una llave. En el mismo San Huberto, el amuleto era una anilla de hierro insertada en la pared de una de las casas en la calle principal. Ya no existe, pero en el siglo xix la creencia en la potencia de San Huberto era tan fuerte como nunca entre los campesinos. En otras poblaciones, como Lieja, había también una anilla de hierro, mientras que en Utrecht era una cruz de hierro. La figura 1 muestra una fotografía de la estatua de San Huberto en la capilla de Nuestra Señora en lo Alto (Notre Dame du Haut), Moncontour, Bretaña, Francia. Es una de las siete estatuas de los santos curadores (St. Guerissant) en dicha capilla. Nótese el perro a los pies del santo y la anilla cauterio en la mano derecha.

Hasta la Edad Media las epizootias fueron raras. La mayoría de los casos fueron mordeduras aisladas de perros rabiosos, y en ocasiones de lobos, tejones, zorras, e incluso osos. Fleming narra la invasión de Lyon por un oso rabioso hacia el año 900, el cual mordió unas 20 personas



1-1 Estatua de San Huberto, Chapelle Notre Dame du Haut, Moncontour, Bretaña, Francia. (Cortesía del Dr. M. Hattwick.)

que intentaron matarlo. Seis personas desarrollaron rabia y fueron asfixiadas hasta morir en los siguientes 27 días.

El primer gran brote fue el que se describió en Franconia en 1271, cuando unos lobos rabiosos invadieron pueblos y villas atacando rebaños y parvadas, y no menos de 30 personas murieron después de ser mordidas. Se dice que en 1500 España se vio asolada por la rabia canina. Hacia 1586 hubo epizootias de rabia entre perros de Flandes, Austria, Hungría y Turquía. En 1604, la rabia canina estaba diseminada por París y causaba gran alarma. En el decenio de 1700 apareció la rabia en muchas partes de Europa. De 1719 a 1721 la rabia fue sumamente frecuente, en especial en Francia y Silesia. Continuó siendo un problema en Europa central donde atacaba a lobos y zorras. En Inglaterra, la enfermedad apareció en 1734-1735, observándose muchos perros rabiosos a finales del verano.

Fleming, según Hughes, señala que en 1741 hubo muchos perros rabiosos en Barbados, siendo incluso atacado el ganado vacuno. Un escrito similar de Charles Town, Sudamérica, con fecha 10 de noviembre de 1750, dice que desde principios del año ha aparecido en los perros cierto tipo de rabia, primero en el campo y después en la ciudad. Previamente no se habían observado perros rabiosos en la provincia. No informó que hubieran sido mordidas personas pero señaló que la enfermedad se propagó rápidamente entre los perros. Si no se mataba a estos animales, morían en dos o tres días. También señaló que algunos cerdos fueron atacados en la misma forma.

En 1752 la rabia apareció en St. James en Londres y se dieron órdenes de matar a todos los perros simplemente al verlos. Tales órdenes se establecieron también en las poblaciones campestres. Los años de 1759-1760 contemplaron un serio brote de la enfermedad en Londres y sus alrededores. Las autoridades de la ciudad giraron órdenes para que todos los perros permanecieran encerrados durante un mes y ordenaron matar a todos los perros que anduvieran por las calles, ofreciendo una recompensa de dos chelines por cada animal muerto. Se produjo una gran crueldad como resultado de este soborno para matar a los desafortunados perros, provocándose las más bárbaras escenas por la brutal chusma que recibía un premio por su salvaje conducta. El brote londinense duró hasta 1762.

En 1763 apareció la rabia en Francia, Italia y España. Las autoridades sacrificaron cientos de perros. En Madrid mataron 900 perros en un día. En 1768 la rabia ya era realmente alarmante por su frecuencia en Boston y otras poblaciones de los Estados Unidos de América. Los archivos del estado de Virginia contienen referencias a la rabia en

los perros desde 1753 y los de Carolina del Norte desde 1762. El brote de 1768 es considerado la primera gran epizootia en los Estados Unidos de América. La epizootia continuó hasta 1771 cuando las zorras y los perros propagaron la enfermedad a los cerdos y a los animales domésticos. La enfermedad era tan rara que se informaba como una nueva enfermedad.

Hacia 1774, la enfermedad estaba generalizada en Inglaterra y las personas se sentían poco dispuestas a tener perros. A los pobres no se permitía tener estos animales. Se pagaban hasta cinco chelines por cada animal rabioso que se matara.

De 1776 a 1778 la rabia apareció por primera vez en las Antillas Francesas en forma epizootica. En Guadalupe los perros fueron atacados por rabia paralítica. Posteriormente se presentó la forma furiosa de la enfermedad. Muchas reses fueron mordidas y murieron. Muchos perros murieron de rabia paralítica pero otros se volvieron furiosos y mordían todo lo que se ponía a su alcance.

En 1779 la rabia era muy común en Filadelfia y Maryland. Apareció por primera vez en Jamaica y la Española (Haití y la República Dominicana) en 1783 y continuó hasta 1784. Muchas personas resultaron mordidas y murieron. Un gran número de animales domésticos, incluyendo caballos, cerdos y cabras perecieron a causa de la enfermedad. El mal se extendió tanto en Kingston que se ordenó matar a todos los perros. Por igual razón miles fueron sacrificados en Port au Prince.

La rabia canina azotaba a todos los estados coloniales de los Estados Unidos de América en 1785 y continuó hasta 1789. Ese año un hombre murió en Nueva York de hidrofobia después de desollar a una vaca que murió de rabia. La enfermedad apareció en Rhode Island como una epizootia entre perros y animales domésticos en 1797. La enfermedad reapareció en el este de los Estados Unidos de América en 1810 y en Ohio asumió un carácter de epizootia afectando a los perros, las zorras y los lobos.

En el siglo XIX la rabia se había extendido más en Europa, especialmente en Francia, Alemania e Inglaterra. Se produjo un extenso brote entre zorras en los Alpes Jura en Francia occidental al comienzo de 1803 (Smithcors, 1958b). Este brote se consideró como el mayor ocurrido hasta entonces. Se vieron cientos de zorras muertas en los distritos a los pies de los Alpes Jura. Resultaron mordidas muchas personas, así como perros, cerdos y otros animales. La epizootia continuó sin abatirse hasta 1835, y en el intervalo se propagó sobre Suiza. En 1804, la enfermedad apareció en los estados del occidente de Alemania. En 1819 la enfermedad se propagó por el Alto Danubio y

Bavaria, y hacia 1825 había entrado a la Selva Negra. En 1821-1822 invadió los bosques de Turingia. En el Voralberg, Austria superior, murieron 17 vacas y cabras por rabia causada por mordedura de zorras en el verano de 1821. En 1824, era común entre las zorras del Alto Hesse. Al siguiente año llegó al Bajo Hesse y a Hanover. Hasta 1836 un hombre y una muchacha fueron mordidos por una zorra con rabia en el distrito de Rottenburg. La muchacha murió de rabia. En 1837 se mataron zorras rabiosas en Ulm. La rabia de las zorras no se propagó al norte de Alemania como lo ha hecho en épocas modernas. En algunos sitios murieron todas las zorras y hubo pánico entre los habitantes.

En Crema, Italia, en 1804 un lobo rabioso descendió de las montañas y mordió a 13 personas de las cuales nueve murieron de hidrofobia. En 1806, la rabia era muy común en Inglaterra y abundaba en la vecindad de Londres. Continuó como epizootia durante dos años, volviéndose menos prevalente pero nunca desapareciendo. En el invierno de 1807 constituyó un serio problema en Dover, cuando ocurrieron muchos casos en humanos. Hasta 1823 fue más o menos dominante en Londres y sus suburbios cada año.

En 1803 apareció la rabia por primera vez en Perú, propagándose como epizootia de norte a sur. Se dice que 42 personas murieron en Ica, 12 a 90 días después de haber sido mordidas. Estos pacientes se pusieron violentamente enfermos y amenazaban atacar a quienes les cuidaban. Ninguno sobrevivió más de cinco días después de haberse iniciado su frenesí. El sacrificio de los perros en Lima salvó a la ciudad de la epizootia —esta práctica continuó durante varios años. La enfermedad permaneció activa por varios años, llegando a Arequipa en 1807. Todo tipo de animales resultó afectado, incluyendo los caballos, los burros, el ganado, los cerdos, las cabras e incluso las aves de corral, así como los perros y los gatos. En 1808 la epizootia desapareció, pero la enfermedad continuó en forma enzoótica.

Fleming (1872) señala que la rabia fue introducida en la Plata, Argentina, en 1806 por perros deportivos pertenecientes a oficiales ingleses. La enfermedad es actualmente enzoótica en dicha área.

La rabia era común en Ucrania en 1813. Se dice que 14 personas sufrieron la enfermedad. Como todas las enfermedades, la rabia sigue los pasos de la guerra. No hay duda de que los trastornos causados por la guerra napoleónica contribuyeron a su propagación por Europa. En 1815 la rabia era mucho más frecuente de lo común en Austria y en particular en Viena. Previamente sólo se habían presentado cuatro o cinco casos de rabia esporádica entre los perros de Viena y sus subur-

bios entre 1808 y 1814. La enfermedad asumió proporciones epizooticas en octubre de 1814 con cinco casos, aumentando a 15 en diciembre. En 1815 hubo 46 casos en los perros de Viena. De manera similar se presentó una epizootia en Copenhague en 1815.

En 1819, el Duque de Richmond, entonces Gobernador General de Canadá fue mordido por una zorra cautiva cerca de Ottawa y poco después murió de hidrofobia. En 1822 la rabia era común en Holanda y en 1824 era epizootica en Suecia, extendiéndose a zorras, lobos, gatos, perros y renos. De igual modo fue general en Noruega y Rusia, así como en Inglaterra. De 1823 a 1828 hubo más casos de lo común en Berlín. En 1828 el Informe del Registrador General de Inglaterra señaló que 28 personas habían muerto de hidrofobia.

Durante el decenio de 1830, la enfermedad fue frecuente en Sajonia y también en Viena e Inglaterra. En 1831-1832 resultó afectada Posen. Pomerania también sufrió de la enfermedad. En 1834, el cantón de Thurgau ordenó la destrucción de todas las zorras ya que la rabia continuaba entre estos animales. En Zurich diversos animales fueron afectados y en Laussana fueron atacadas las ovejas.

La rabia invadió Chile en 1855, donde se volvió dominante y varios hombres fueron mordidos y murieron de esta enfermedad.

Viena fue invadida de nuevo por una epizootia en 1838, que iba a durar hasta 1843. En 1838 hubo 17 casos; 63 casos en 1839; en 1840 sólo 42, pero en 1841 se observaron no menos de 141 casos —un número sin precedentes que causó mucha alarma. El siguiente año, 1842, hubo 42 casos y en 1843 sólo dos casos caninos.

El decenio de 1840 vio a la enfermedad todavía rampante en Alemania. En Wurtemberg hubo una epizootia desde septiembre de 1839 hasta fines de 1842, que se cree se inició por las zorras. Desde el primero de enero de 1840 hasta fines de febrero de 1842 se observó rabia en 251 perros.

Para 1839-1840 la Escuela Veterinaria de Lyon informó pocos casos de rabia —pero en el siguiente informe para 1840-1841 se apreciaba un gran número de casos de rabia. De 64 casos sospechosos 33 desarrollaron síntomas y murieron. El profesor Rey señala que se pudo transmitir la enfermedad a través de varios animales mediante la inoculación de saliva. En 1804 Zinke había demostrado por primera vez que la rabia podía ser transmitida por la saliva. Sin embargo, sus experimentos fueron mal acabados y no del todo convincentes; por lo tanto, la repetición contribuyó a la autenticidad de sus experimentos.

El experimento de Zinke fue muy sencillo. Tomó saliva de un perro rabioso tan pronto como fue muerto y, por medio de una brocha pe-

## 12 Historia natural de la rabia

queña, la untó dentro de incisiones que había hecho en la pata delantera de un perro pachón de un año de edad. Untó tanta saliva en las heridas como pudiera llevar la brocha. De acuerdo con este informe el perro continuó vivaz, comiendo y bebiendo hasta el séptimo día. Al octavo día el perro dejó de comer, no bebía, estaba triste y se arrastró hasta el rincón de su jaula. Hacia el décimo día el perro tenía rabia evidente. Zinke escribió extensamente sobre la fuente, patogenia y tratamiento de la rabia. Un autor que cita es Hayworth, quien aconseja extensa irrigación de la herida con agua caliente durante varias horas, mientras que otros autores aconsejan el uso del hierro caliente o de agentes vesicantes. Algunos aconsejaban incluso el mercurio y otros los metales. Cierra su folleto con la advertencia de que hay que tener cuidado de no contaminarse con la saliva, y no tocar con las manos nada que haya estado en la boca del paciente. Todo lo que estuvo en contacto con el paciente deberá ser quemado o enterrado profundamente. El libro es una curiosa mezcla de superstición antigua y sólidas ideas modernas, en especial la extensa irrigación de la herida.

Otro investigador, Hugo Alt Graf zu Salm-Reifferschied (1813), pudo transmitir la rabia entre perros inoculando saliva de un animal rabioso. También afirmaba que el alimento untado con saliva contaminada causaba rabia. Estaba convencido de que la saliva contenía el agente infeccioso.

Krugelstein informó en 1826, en un extenso libro de 640 páginas, todas las fases de la rabia. También pensaba que el agente causal estaba en la saliva, pero creía que dicho agente aparecía *de novo* bajo diversas condiciones. Ni él ni Zinke tenían la más remota idea de un agente viviente. Por otra parte, decía que la rabia es, sin duda, una enfermedad del sistema nervioso. Además, señala que si cualquier terminación nerviosa es infectada con el veneno de la saliva, enferma localmente y envía el veneno a lo largo de los nervios simpáticos hasta alcanzar el plexo celiaco donde afecta a todo el sistema nervioso. De ahí se propaga por la médula espinal y la enfermedad alcanza su máximo. Este es un pensamiento interesante para su época. El autor buscó diligentemente cambios en el sistema nervioso, pero con sus burdos métodos sólo pudo encontrar congestión. Respecto al tratamiento, enlistó 60 medicamentos además de las sangrías, beber sangre, galvanismo, magnetismo, y aplicación de presión sobre las carótidas. Debemos agradecer que ya no se aconseja la sofocación.

La epizootia sueca de 1824 propició un interesante trabajo de Ekstrom (1830). En su informe recomienda que el tratamiento debe consistir en hacer profundas incisiones en las heridas y partes circunve-

cinas. Estas debían ser lavadas entonces con sumo cuidado durante varios minutos, ya sea con agua o ácido muriático diluido, o solución de muriato de cal. Una vez que la herida estaba limpia y seca, debía aplicarse un hierro caliente o ácido muriático fuerte. Este es el primer caso del uso de ácido. Posteriormente, en 1899, Follen Cabot informó el uso de ácido nítrico después de su empleo experimental en los cobayos. En 1942, Webster se preguntaba qué es lo que hace el ácido nítrico al virus de la rabia cuando se aplica a una mordedura de perro. En la actualidad se considera que el agua y el jabón constituyen el mejor método inmediato para tratar una herida producida por un animal rabioso.

Bouchardat fue otro autor del siglo XIX que hizo a un lado muchos supuestos terapéuticos en sus extensas observaciones de 1852 y 1854. Fue de los primeros en pensar en la posibilidad de inoculaciones contra la rabia y tuvo una temprana influencia sobre Pasteur. Llevó a cabo muchos experimentos en la Facultad Veterinaria de Lyon.

Durante 1841-1842, la rabia fue epizootica en Lyon. La Escuela Veterinaria informó que nunca se habían visto tantos animales rabiosos. De 104 perros que murieron en el hospital por diversas causas, 62 perecieron por rabia. Ocho personas murieron después de ser mordidas por perros rabiosos. La Escuela Veterinaria de Lyon poseía registros sobre la rabia desde 1800—durante ese periodo de 30 años 779 perros habían muerto de rabia en el hospital. En 1843 sólo se vieron 14 casos en el hospital (Billings).

En 1843-1844 se presentó un notable brote de rabia entre el ganado en el distrito de Heyden, Reinland. Los animales afectados eran deprimados y se atacaban entre sí con los cuernos. Se mantenían en constante bramido y echando espuma por la boca. Los cuartos traseros eran débiles y esta debilidad aumentaba con tanta rapidez que al tercer día los animales caían al suelo sin poder levantarse. Los músculos de la cara, los hombros y los muslos se contraían espasmódicamente a intervalos. No había sed exagerada y la capacidad para deglutir permanecía inalterada. Cualquiera líquido que se les ponía en la boca era succionado, aunque algunos animales sufrían movimientos de ahogo y contracciones de los músculos de la cara. La enfermedad resultaba por lo general mortal hacia el cuarto día. Los oficiales a cargo creyeron que la enfermedad era rabia espontánea, ya que no pudieron descubrir ningunas pruebas de mordeduras de perro entre el ganado.

En 1847 apareció la rabia en Roscommon, Irlanda, en donde muchos perros fueron afectados. La enfermedad también apareció en Malta ese año, al parecer por primera vez.

La rabia canina asoló como epizootia el norte de Alemania en el decenio de 1850. En 1851 se vieron en Hamburgo 267 casos entre perros, después de que no se había presentado durante 23 años. Las medidas activas incluyeron el confinamiento de todos los canes y la muerte de los perros callejeros. El número total de animales muertos excedió a 1 400; además, entre 300 y 400 fueron muertos por sus dueños. La epizootia continuó hasta 1856. Para entonces se observaron en Hamburgo cerca de 600 perros rabiosos.

En 1851 un lobo con rabia causó mucho daño en Francia, en la vecindad de Hue-Au-Gal; durante un solo día mordió a 46 personas y a 82 cabezas de ganado. Las consecuencias fueron que muchas personas murieron; todo el ganado fue sacrificado.

Otro episodio con un lobo ocurrió en territorio turco en el pueblo de Adalia, donde las personas estaban indefensas debido a que el gobernador había decomisado todas las armas. El lobo mordió a varias personas en el pueblo y después irrumpió en un jardín donde varios cientos de individuos efectuaban un día de campo durante la cosecha del gusano de seda. Ahí, 128 personas fueron gravemente lesionadas. Después del jardín el lobo atacó un rebaño de ovejas, matando a 85 de ellas. No fue sino hasta el día siguiente cuando fue posible matar al lobo con las armas que se habían devuelto a la gente. En el libro de Fleming, *Rabies and Hydrophobia*, no se indica cuántas personas perecieron, aunque varias murieron totalmente rabiosas.

En Inglaterra, en 1856 la rabia predominaba entre los perros y los venados. La enfermedad apareció entre los venados después de la presencia de un perro rabioso en la comunidad. Cerca de 100 venados murieron de la enfermedad. Los síntomas incluyeron espuma por la boca, mordeduras entre sí, arrancamiento del pelo y de la carne y, al ser encerrados, mordedura de todo lo que se pusiera en contacto con ellos. Varios perros murieron también en el mismo sitio, mostrando síntomas de rabia. No se sospechó que la enfermedad fuera rabia sino hasta que un niño fue mordido y la oficina sanitaria local llevó a cabo una investigación. Se llegó a la conclusión de que la enfermedad era rabia y las personas deberían tomar precauciones.

Se observó otro brote en Berkshire, Inglaterra, donde un rebaño de ovejas fue atacado por un perro rabioso. Cerca de 20 ovejas fueron lesionadas y cuatro muertas. De las 20, casi todas murieron después de varias semanas, durante las cuales muchas parieron. Los corderos no resultaron afectados. Las ovejas enfermas trotaban de un lado a otro, mordiendo en repetidas ocasiones la cerca, echando espuma por la boca, y arrancándose mutuamente la lana con la boca.

La rabia apareció en Hong Kong por primera vez en 1857. Un sa-bueso inglés enfermó bruscamente de rabia y mordió a varias personas; un hombre murió de hidrofobia. Este parece ser el único caso observado en muchos años. Se informó la presencia de rabia en China en 1860, cuando un hombre murió de hidrofobia cerca de Cantón. En 1861 Fleming hace notar que la enfermedad existía en Tientsin cerca de Pekín, y que los nativos morían de hidrofobia causada por la mordedura de perros rabiosos. La enfermedad apareció en Shangai en 1867 en perros ingleses. Varias personas fueron mordidas. Dos europeos, mordidos por sus propios perros, murieron de hidrofobia. La rabia se volvió muy común entre los perros de los europeos residentes, y de las diversas personas que fueron mordidas, todas fueron tratadas y sobrevivieron. En el invierno de 1869, un terrifier escocés enfermó de rabia en Chi-kiang y mordió a un búfalo que posteriormente murió.

La hidrofobia parece haber sido bien conocida para los médicos chinos y hubo una formidable lista de curaciones. Entre ellas había una que decía ser infalible, compuesta de almizcle y cinabrio, los cuales se combinaban y suspendían en vino de arroz. Se supone que provocaba un sueño tranquilo y copiosa sudación; de no ser así, se daba una segunda dosis, siendo segura la curación.

En 1858 la enfermedad era tan difundida en Argelia que el Gobernador General emitió una circular con las medidas preventivas.

Hacia 1860 (Smithcors, 1958b) la rabia se había extendido por América y fue atribuida al gran número de perros callejeros que deambulaban libremente por todas partes. No se menciona a las mofetas o a las zorras durante este periodo (Billings, 1884).

En el decenio de 1860 la rabia era epizootica en muchas partes de Europa. Viena pareció haber sido el centro de esta epizootia. En el Instituto Veterinario Imperial se observó tanto rabia furiosa como parálitica. Un niño que había sido mordido por un perro rabioso murió cuatro semanas después de la exposición. Otras tres personas mordidas por el mismo perro recibieron cauterización de sus heridas y escaparon de la enfermedad. Las heridas del niño no fueron cauterizadas porque no eran muy extensas.

La enfermedad reapareció en Sajonia después de 10 años. La ciudad de Dresden no había tenido un caso de 1853 a 1863. En ese año se empezó a extender gradualmente y pronto todo el país estaba afectado; se informaron 10 casos. En el año siguiente hubo 33 casos; en 1865, 227; y en 1866, 287.

En 1862, Sir Samuel Baker, explorando los tributarios del Nilo en Abisinia (Etiopía), observa que la rabia era epizootica en ese país. Para

evitar la enfermedad, un pajar era llenado de hierba e incendiada, des- de lo cual cada perro era llevado por su dueño y arrojado a las llamas. Los perros podían escapar, aunque resultaban sumamente aterrizados y chamuscados.

En 1864 hubo en Inglaterra 12 defunciones de hidrofobia. También un extenso brote en Lancashire. En Liverpool sacrificaron a mil perros. Hubo siete defunciones en humanos en Irlanda, pero ninguna en Escocia.

A mediados de 1865 la rabia era epizootica en Londres y sus alrededores. Muchas personas fueron mordidas y se produjeron tres muertes por hidrofobia. El número total de defunciones humanas por rabia en 1865 fue de 19 para Inglaterra. En 1866 la rabia estaba muy difundida en Inglaterra, especialmente en Lancashire. El Registrador General informó menos de 36 muertes, de las cuales 11 ocurrieron en Londres, 13 en Lancashire, 3 en Northumberland, y otros diseminados. En 1867 se aprobó la Ley sobre las Calles Metropolitanas, la cual facultaba a la policía para capturar todo perro callejero. En junio de 1868 la ley fue puesta en práctica y la rabia disminuyó mucho en Londres y sus alrededores.

La rabia apareció en Bélgica en 1868, donde la enfermedad había sido rara. Comenzó en enero y se recibieron informes de varias provincias. Hasta mayo, 32 perros, un caballo y un gato se diagnosticaron como rabiosos en la Escuela Veterinaria Cureghem, cerca de Bruselas. Se observaron dos casos en los humanos.

En 1869 se observó rabia en París y se informó la transmisión de la enfermedad de un gato a un humano. Unos cuantos años antes, 1865, Trousseau había publicado su magistral descripción clínica de la rabia. Era de la opinión de que un virus específico era la causa de la enfermedad, el cual era transmitido sólo por la mordedura de un animal rabioso. Con los métodos disponibles no pudo encontrar lesiones anatómicas especiales. Por lo que hace al tratamiento, aconsejaba la cauterización con un hierro caliente. Presentaba la posibilidad de usar curare para relajar al paciente. También presentó la antigua fórmula china, que se suponía infalible, de almizcle y cinabrio.

Al principio de 1869, una epizootia de rabia comenzó a extenderse de Lancashire a Yorkshire y a los límites de Escocia. Se produjeron dos muertes en humanos en marzo de 1969, habiendo sido muertos seis animales rabiosos en Preston. En septiembre se presentaron varios casos en Yorkshire y un niño de 3 años de edad murió de hidrofobia. En Newburgh, en el mismo mes, un perro rabioso mordió a un hombre y a varios animales; el hombre murió. Los animales y los seres humanos

continuaron siendo mordidos durante esta epizootia, con pérdida de la vida. Perros, gatos, cerdos, ovejas, vacas y caballos murieron de la enfermedad. En 1870, muchos hombres y niños murieron de hidrofobia en Inglaterra y ocurrió un caso en Dundee, Escocia. Las autoridades recomendaron destruir a todos los animales expuestos a un animal rabioso. Cientos de perros fueron muertos durante el decenio de 1870, en que la rabia aumentó mucho en Inglaterra. La alternativa era confinar a un perro expuesto durante 10 meses.

La rabia también fue un serio problema en el continente europeo durante los periodos de epizootia en Francia, Alemania y Austria. En 1871, la rabia reapareció en las Barbados, Antillas. El encargado de la biblioteca resultó gravemente mordido al separar dos perros que estaban peleando; después murió de rabia. Además, en una familia tres niños murieron de la enfermedad. En otra familia, dos niños murieron de rabia. Gibraltar tuvo un brote de rabia en 1870. De 13 personas mordidas, murieron 11. Argelia tuvo muchos casos de rabia en el hombre y en los animales en los decenios de 1860 y 1870. Los franceses opinaban que la enfermedad era indígena antes de su ocupación.

Rusia tuvo un incremento de rabia en los decenios de 1860 y 1870. En 1863 sólo se observaron ocho perros rabiosos, con otros siete sospechosos, pero tres personas murieron en San Petersburgo. Desde ese año hasta 1874 hubo un aumento variable. En 1874, 49 personas fueron mordidas por perros rabiosos y ocho de ellas murieron. En conjunto, en los 12 años 2 724 personas fueron mordidas; de 1 895 perros, 1 066 estuvieron sanos, 198 rabiosos, 103 sospechosos, y 528 estuvieron afectados con varias otras enfermedades. Durante este tiempo, 47 personas murieron de rabia en San Petersburgo. El problema de la rabia fue extenso en Rusia.

El Registrador General informó 74 muertes en 1874 en la Gran Bretaña, y 47 en 1875 en Inglaterra. El *Lancet* señala: "Es un hecho indudable que la hidrofobia ha sido cada vez más mortal en Inglaterra en los años recientes. La tasa anual de defunciones por esta enfermedad para un millón de habitantes, que de acuerdo con el informe del Registrador General no excedía de 0.3 en cinco años, 1860-65, se elevó sucesivamente a 0.9 y 1.8 en los dos siguientes periodos de cinco años y después aumentó a 2 por millón en 1875. En Londres ocurrieron en 1875 y 1876 seis muertes por hidrofobia cada año, y en las primeras 29 semanas de 1877, que terminaron el 21 de julio, ya se han registrado nueve casos." El problema británico de la rabia era serio.

Hill informa que en 1886 la rabia fue hecha enfermedad notificable bajo la Ley de Enfermedades Contagiosas (animales) y en 1887 la

Orden sobre la Rabia dio a las autoridades locales poder para amordazar, controlar, capturar, detener y disponer de los perros callejeros. Las autoridades locales se mostraron indecisas para hacer cumplir esta legislación y en 1890 la Orden de la Rabia (captura de perros) puso la enfermedad bajo control central. Las órdenes de captura redujeron el número de casos de rabia en perros de 129 en 1890 a 38 en 1892. Hubo considerable oposición del público a dichas órdenes, por lo cual se cancelaron, y el control volvió a ser de las autoridades locales. La situación volvió a agudizarse y en 1895 se registraron 727 casos de rabia, y en 1896, 463 casos. En 1897 se puso en operación una nueva Orden sobre la Rabia y la Orden para el Control de la Importación de Perros. Estas medidas lograron erradicar la enfermedad en 1902. Afortunadamente la Gran Bretaña no tenía un reservorio selvático de la enfermedad, pero a pesar de ello, la erradicación de la enfermedad mediante el control de los perros fue un gran logro. El país permaneció libre del padecimiento hasta 1918, año en que reapareció la rabia en Plymouth en un perro que había sido traído ilegalmente desde el continente. La epizootia se propagó a Devon y Dorset, en donde se observaron 129 casos. Otros 190 casos ocurrieron en otras partes del país. No se pudo precisar si todos ellos pudieron atribuirse al caso de Plymouth o a otros perros traídos por soldados que retornaban a sus hogares. La enfermedad fue erradicada hacia 1922. Desde entonces se han importado cerca de 100 000 perros y gatos bajo previa cuarentena; se han confirmado 27 casos en cuarentena: 25 perros, un gato, y un cachorro de leopardo. Casi todos se apreciaron en el término de un mes de haber llegado, pero dos ocurrieron entre seis y siete meses, y uno casi a los ocho meses. Afortunadamente ninguno de estos últimos animales había sido liberado después de seis meses de cuarentena. Además, ocurrió un caso de rabia en un mono rhesus importado para investigación médica en noviembre de 1965. En 1969 ocurrió un caso en un perro importado de la Alemania Occidental, que había estado en cuarentena durante seis meses. Murió dos semanas después de haber sido liberado, y mordió a un gato y a su dueño. Se confirmó otro caso en Newmarket, casi nueve meses después de su llegada y tres meses después de haber salido de la cuarentena (Hill). Estos casos se discutirán en detalle bajo las medidas de control en cuarentena.

Smithcors (1958c) informa que, después de la Guerra Civil, la rabia se diseminó en la mayoría de los Estados Unidos de América. Se observaron perros rabiosos en muchas áreas urbanas así como en áreas rurales. En el siglo XVIII se había reconocido rabia selvática en los estados orientales. En el siglo XIX la enfermedad se observó en zorras a través

de la región oriental del país. Con el movimiento de la población hacia el oeste, la rabia parece haber viajado con los pioneros. Se informó rabia entre las mofetas por los montañeses de Great Plains en el decenio de 1830. En California se observó por primera vez en el decenio de 1850. El Ejército de los Estados Unidos de América indicó que la rabia entre las mofetas era tan común que los primeros colonizadores de Great Plains se referían a ellas como gatos con hidrofobia, o gatos fóbicos. Al principio del siglo XX la rabia era una enfermedad temida en todos los Estados Unidos de América. Las medidas de control no fueron eficaces, pues el público no aceptaba el control y la captura de los perros. No fue sino hasta que pudo llevarse a cabo con éxito la vacunación de los perros con una sola inocularción que disminuyó el temor a la rabia canina. El problema selvático continúa sin solución visible. Cada año se llegan a ver miles de mofetas y zorras rabiosas.

Las "piedras de la rabia" (o "piedras lunares") se han usado desde hace mucho tiempo como un medio para precaverse de la rabia. Los amuletos originales —al parecer "pelotas de pelo" del estómago del ciervo blanco (o sus cálculos biliares), cálculos biliares de vacas blancas— fueron usados por los habitantes de la frontera y los primeros colonizadores. El origen de los efectos especiales de los amuletos se ha perdido en la antigüedad. Los cálculos biliares son raros en las ovejas y el ganado, y por lo tanto se pensaba que tenían atributos especiales entre ellos el prevenir la rabia si uno era atacado por un animal rabioso. Algunas personas hervían la piedra en leche para "prepararla" para una aplicación. Si la leche cambiaba de color, continuaba su hervor hasta liberarla de impurezas de previas aplicaciones, pero si la leche continuaba blanca entonces el cálculo estaba listo para usarse (T. E. Sellers, Sr., comunicación personal). Mientras más tiempo permaneciera "clavada" la piedra en la herida, tanto mejor. En algunos casos en que la rabia aparecía en los humanos, se usaba la piedra de la rabia para tratar a la persona colocándola entre sus pertenencias o sobre la herida.

Fleming utiliza el ejemplo de la rabia en Argelia y Perú para apoyar la teoría del origen espontáneo de la rabia en muchos casos en el mundo. Fleming fue un definido defensor de la enfermedad espontánea, citando al muermo y al sofoco en el caballo, el ántrax de los vacunos, el tifo de los cerdos, y el moquillo en los perros como ejemplos de la aparición espontánea de la enfermedad. Acepta la inocularción de un virus por la mordedura como causa de la enfermedad, pero es acerca del origen del virus cuando él recurre a la generación espontánea —no muy distinto a nuestros conceptos sobre ciertas enfermedades crónicas.

En 1879 Galtier informó que había podido transmitir la rabia a los conejos, y de un conejo a otro. No señala el método para la trasmisión. Los síntomas fueron parálisis y convulsiones; el periodo promedio de incubación fue de 18 días. Este es el primer informe sobre la trasmisión a conejos, desgraciadamente sin mucho del necesario detalle. Por otra parte, el trabajo de Pasteur fue definitivo. Un poco después, Maurice Teynaud mencionó que había tomado saliva de un paciente con rabia y la había inyectado subcutáneamente en la oreja de un conejo. Cuatro días después el conejo fue atacado con una especie de parálisis y murió durante la noche. Se dice que con fragmentos de la glándula salival submaxilar inoculados subcutáneamente en otros conejos se logró reproducir la enfermedad, muriendo al quinto y sexto días. Una autopsia encontró sólo congestión de los pulmones. Estas observaciones no son convincentes, pero se mencionan como premisas al gran trabajo de Pasteur.

Pasteur publicó su primer informe sobre la rabia durante 1881, un periodo en el que muchos científicos estaban tratando de transmitir la rabia del hombre a los animales, y de uno a otro animal. Los primeros experimentos de Pasteur con saliva de un niño muerto de rabia produjeron una septicemia neumocócica en el conejo. Esto fue reconocido por Pasteur, mientras que otros investigadores pensaron que habían producido rabia aun cuando los conejos murieron en 48 horas. Pasteur, con su extraordinaria perspicacia y habilidad experimental resolvió la cuestión en su informe. Tanto los síntomas como los cambios histológicos lo llevaron a la conclusión de que "el sistema nervioso central y especialmente el bulbo que une la medula espinal con el encéfalo se encuentran muy involucrados y desempeñan un papel activo en el desarrollo de la enfermedad." Después dijo haber tenido éxito para producir la rabia mediante la inyección de material del sistema nervioso central y líquido cefalorraquídeo. El asiento del virus no estaba por lo tanto únicamente en la saliva. Pasteur estaba preocupado por las dificultades experimentales del prolongado periodo de incubación. Pronto encontró que inyectando material del encéfalo de animales rabiosos directamente en el cerebro de los perros, el periodo de incubación se acortaba a una o dos semanas, o a lo sumo tres semanas. Esto fue un importante adelanto en los estudios sobre la rabia experimental.

Pasteur informó aún más sobre sus estudios fundamentales. Señaló que la saliva no era una fuente satisfactoria de virus para el trabajo experimental, ya que sus efectos eran inciertos y el periodo de incubación podía ser muy prolongado. Se refirió nuevamente a la certeza y rapidez con la cual se podía producir la rabia mediante inyecciones

intracraneales directas de material del sistema nervioso central proveniente de animales rabiosos. Señaló que el virus se encontraba no sólo en los centros inferiores del cerebro sino también en la medula espinal. Diferenció la rabia estática caracterizada por parálisis de la rabia furiosa, en la cual el animal atacaba todo. Encontró que la inoculación dentro de la corriente sanguínea afectaba primero la medula espinal y era capaz de producir el tipo estático en vez del furioso. Encontró también que un animal que curaba después de los síntomas iniciales de rabia era inmune a posteriores inoculaciones, y que algunos perros parecían tener una resistencia natural. Finalmente, produjo la rabia mediante inyección intracraneal de todas las porciones del encéfalo de una vaca muerta de esta enfermedad.

En 1884, un año de mucha rabia en Francia, Pasteur presentó un informe mucho más definitivo. Como ya se había mencionado, la inyección intravenosa generalmente producía un tipo paralítico de rabia, y los perros sacrificados a los primeros síntomas de parálisis contenían virus en su medula espinal cuando todavía no había signos de virus en el bulbo. Pasteur también encontró virus en los nervios neumogástrico y ciático, y en las glándulas salivales, llegando a la conclusión de que todo el sistema nervioso es susceptible. El virus preservaba su virulencia en medulas espinales mantenidas a 0°-12° C. Pasteur fue incapaz de cultivar ninguna bacteria del sistema nervioso, pero señaló que "uno se ve inclinado a creer que la causa es un microbio de infinita pequeñez, que no tiene la forma de bacilo ni de micrococo." El microscopio electrónico se ha encargado de demostrar que él estaba en lo correcto, al revelar que el virus tiene forma de proyectil. Pasteur destacó algunas observaciones para demostrar que el tipo clínico de rabia producido dependía en cierto grado de la dosis de material infectante, y creyó que las inyecciones de pequeñas cantidades de virus no producían inmunidad. Discutió la hipótesis del paso de virus de la periferia al sistema nervioso central a través de los nervios y en contra de la distribución del virus por la corriente sanguínea y, fuera o no correcta la primera, consideró a la segunda como probada. Finalmente, y lo que es más importante, discutió las bases teóricas de la inmunización mediante inyecciones y formuló la aseveración general de que ya había logrado cierto éxito.

Posteriormente, el mismo año, en colaboración con Chamberland y Roux, Pasteur presentó otro informe a la Academia de Ciencias relacionado principalmente con el problema de la atenuación de virus. Si se pasaban virus del perro al mono y después de mono a mono, la virulencia del virus disminuía a cada paso. Si se regresaba entonces

el virus al perro, conejo o cobayo, permanecía atenuado. No recuperaba inmediatamente la virulencia del virus de calle en el perro. Incluso la inoculación intracerebral no podía producir la enfermedad, aunque sin embargo establecía un estado refractario a la rabia. Pero si el virus era pasado nuevamente al perro, resultaba mucho más virulento que el virus de calle y, si se inoculaba en la corriente sanguínea, siempre causaba rabia mortal. Utilizando una serie de inyecciones de virus atenuado, hacía a los perros inmunes o cuando menos refractarios. Aludía a algunas observaciones favorables de inmunización del hombre, sacando ventaja del prolongado periodo de incubación.

Aunque Pasteur ya se había referido a su método de profilaxis de la rabia en trabajos anteriores, hizo su primer informe detallado en 1885 a la Academia de Ciencias (Francia). El primer paso era la inoculación intracerebral del virus de calle a un conejo y después el pase a través de sucesivos conejos. El periodo de incubación se hacía cada vez más corto hasta que alcanzaba un tiempo fijo de siete días. La medula de estos conejos contenía virus en toda su longitud, que gradualmente disminuía en virulencia cuando las medulas eran suspendidas en aire seco.\* La inmunización se llevaba a cabo inyectando subcutáneamente a un perro una jeringa de caldo al cual se le había añadido un minúsculo fragmento de medula de conejo, comenzando con una seca durante tiempo suficiente para volverla avirulenta y utilizando sucesivamente material más virulento hasta llegar por último a una medula virulenta. Para entonces el perro era refractario a la rabia, como se demostró en 50 perros. Por ese tiempo llegó de Alsacia un niño de 9 años, Joseph Meister, que había sido mordido 14 veces por un perro rabioso. El niño fue examinado por los doctores Vulpian y Grancher, quienes pensaron que el niño había recibido una inoculación mortal del virus de la rabia. Pasteur continuó diciendo: "La muerte de este niño parecía inevitable y decidí, no sin profundas y crueles dudas como es de esperarse, ensayar en Joseph Meister el método que había tenido éxito en los perros. En consecuencia, el 6 de julio a las 8 de la noche, 60 horas después de las mordeduras, en presencia de los doctores Vulpian y Grancher, inoculamos bajo un pliegue cutáneo en el hipocondrio derecho del pequeño Meister media jeringa de la medula de un conejo rabioso preservada en un frasco con aire seco durante 15 días." Se

\* Anteriormente, Pasteur había observado que los microorganismos del cólera de las aves de corral *Pasteurella multocida* se modificaban o atenuaban cuando permanecían a la temperatura ambiental durante algunos días y podían usarse para inmunizar aves.

hicieron 13 inoculaciones sucesivas con medulas de virulencia progresiva. El niño nunca desarrolló rabia.

Pasteur, con la penetrante curiosidad que le era tan característica, no estaba satisfecho con los resultados prácticos sino que deseaba comprender los mecanismos de este método. Llegó a la conclusión de que las medulas secas contenían cada vez menos partículas de virus vivos cuya virulencia individual no estaba atenuada. Entonces el método consistía, en esencia, en inyectar cantidades cada vez mayores de virus cada día.

El trabajo provocó una interesante discusión en la Academia de Ciencias. Vulpian dijo: "La rabia esa terrible enfermedad contra la cual todos los intentos terapéuticos habían hasta ahora fallado, ha encontrado finalmente su remedio." Otros se expresaban también con igual entusiasmo, y Pasteur cerró la reunión agradeciendo sinceramente lo que se había dicho.

Un año después, en 1886, Pasteur informó de los resultados del tratamiento en 350 casos. Sólo una persona desarrolló rabia, un niño morido el 3 de octubre que no fue llevado a tratamiento sino hasta el 9 de noviembre. De acuerdo con las estadísticas de la época, la mitad de los mordidos debía haber desarrollado la enfermedad. En ningún caso las inyecciones produjeron inflamación local, absceso, u otros efectos indeseables. Pasteur llegó a la conclusión de que: "Se ha establecido la profilaxis de la rabia. Es tiempo de crear un centro para la vacunación contra esta enfermedad." La Academia de Ciencias nombró una comisión para poner en práctica la propuesta de Pasteur. La comisión propuso que se fundara un establecimiento, que sería llamado el Instituto Pasteur (Institut Pasteur), para el tratamiento tanto de franceses como de extranjeros. En el término de un decenio hubo Institutos Pasteur por todo el mundo. Estas instituciones iban a transformarse en el centro de la investigación científica en muchos países.

Pasteur presentó otros informes sobre sus adelantos. Para fines de 1886, más de 700 personas habían sido tratadas, incluyendo 38 rusos mordidos por lobos rabiosos. Tres de este grupo murieron y Pasteur señaló la gran virulencia de la mordedura de lobo en comparación con la del perro. En otro informe Pasteur reconoce que el tratamiento no siempre tenía éxito, especialmente en las mordeduras de la cara. Hizo notar que la mayoría de los casos mortales se presentaron en niños mordidos en la cara. No estaba seguro de que el tratamiento fuera el adecuado para este tipo de casos. Decidió modificar el procedimiento para hacerlo más rápido y efectivo aplicando más inyecciones diariamente y continuando el tratamiento durante más tiempo. El tratamiento

estándar en esa época consistía de 10 inyecciones, una al día, comen- zando con material puesto a secar durante 14 días y terminando con la medula de cinco días.

Los detallados informes publicados cada año por el Instituto Pasteur citaron algunos fracasos. En 1898, por ejemplo, Pottevin informó de 20 166 personas tratadas, con 96 defunciones, o sea una tasa de mor- talidad de 0.46 por ciento. Las cifras recientes de la India señalan que el 0.5 por ciento de los casos tratados muere.

Roux, en un informe posterior en 1887, encontró que la glicerina era un excelente preservador para el virus de la rabia. Encontró que el material fresco del cerebro proporcionaría virus después de cuatro semanas. Esta fue una observación importante en un periodo en que con frecuencia las muestras provenientes de animales rabiosos estaban podridas. Chalmette, siguiendo sus sugerencias en Indochina, mantuvo un suministro de medulas desecadas preservadas en glicerina disponible en todo momento en el Instituto Pasteur en Saigón para poder ser pre- paradas para aplicar tratamiento antirrábico. Durante el siguiente siglo se iban a usar varios otros métodos para atenuar el virus, incluyendo el fenol, la formalina y el éter.

Por esa época había considerable discusión sobre la vía por la cual el virus llega al sistema nervioso: 1) por la corriente sanguínea, y 2) por los nervios. Pasteur había demostrado que la inoculación por la corriente sanguínea y la inoculación intracerebral resultaban efectivas. DiVestea y Zagari (1889) presentaron prueba clínica y experimental de que el virus de la rabia se propagaba desde el sitio de la mordedura hasta el sistema nervioso central pasando a lo largo de los nervios. Demostraron, por ejemplo, que la inoculación de virus fijo en el nervio ciático de un conejo y de un perro causaban la muerte con los mismos síntomas que en el caso de la inoculación intracerebral. Además, la muerte podía evitarse cortando y cauterizando el nervio después de la inyección. Finalmente, el tipo de fenómeno clínico producido pare- cía depender de la localización del nervio inoculado y del sitio donde entraba al sistema nervioso central. Roux estuvo de acuerdo con estas observaciones, pero tenía ciertas reservas. Por ejemplo, señalaba: "Uno observa que la inoculación dentro de los nervios no siempre produce rabia con la certeza de la trepanación." Mientras tanto, Nocard y Roux demostraron que la inyección intravenosa abundante de medula espinal de un animal rabioso podía aplicarse impunemente a ovejas y cabras, aunque se provocaba inmunidad. Helman, otro colaborador del Insti- tuto Pasteur, llegó a la conclusión de que el virus de la rabia producía infección después de su inoculación sólo si se introducía directamente

en las células nerviosas; si se introducía en el tejido subcutáneo podía proporcionar inmunidad. Todo esto muestra lo sumamente complejo y confuso que era el problema. Webster encontró en 1937 que el virus inyectado bajo la piel de ratones suizos es observado cinco a seis días después en el sistema nervioso central en el sitio en conexión directa con las áreas inoculadas. Este dato, como otros más, va de acuerdo con el punto de vista de que el virus viaja a lo largo de los nervios.

Negri, quien descubrió los cuerpos que llevan su nombre, pensó en 1903 que había descubierto un microorganismo que debería incluirse dentro de los protozoos (1903a). Esto resulta natural, ya que Negri estaba trabajando en el laboratorio de Golgi en Pavia donde se estaban llevando a cabo intensos estudios sobre el paludismo. Estos supuestos parásitos observados por Negri se apreciaban principalmente en los pe- rros. Negri los observó también en un caso humano. El sitio predilecto era el asta de Ammon. En esta región, sobre todo en las células ner- viosas más grandes, se aprecian gran cantidad de dichos cuerpos. Pre- sentan la forma de pequeñas estructuras muy bien delineadas. Se encontraron también en los ganglios espinales y en la medula espinal de perros que enfermaron de rabia en forma natural o experimental, así como en conejos inoculados experimentalmente. Los cuerpos tienen diverso tamaño, desde 1  $\mu\text{m}$ . hasta 10 ó 15  $\mu\text{m}$ ., o incluso mayores, hasta de 27  $\mu\text{m}$ . por 5  $\mu\text{m}$ . Se tiñen mejor con azul de metileno-eosina. En una célula pueden encontrarse de cuatro a seis de estos cuerpos. Negri creyó haber encontrado pruebas de la multiplicación de estos cuerpos. En otro trabajo Negri (1903b) utilizó la presencia de cuer- pos de Negri como una prueba diagnóstica práctica para los animales rabiosos y sentó las bases para esta prueba tan usada.

El estudio de los acontecimientos que llevaron al descubrimiento del agente causal de la rabia es apasionante. Pasteur mismo había especu- lado que el agente era sumamente pequeño, distinto de las bacterias ordinarias. Babes revisó varias supuestas observaciones de un agente bacteriano en 1887 y él mismo aisló varios microorganismos del sistema nervioso de animales con rabia, con cuyos cultivos afirmó se podía re- producir la rabia; pero, de manera interesante, pensó que el agente causal era un cuerpo diminuto que quizá era transmitido con las bac- terias. En 1906, Babes confirmó los cuerpos de Negri en la rabia pero llegó a la conclusión de que representaban una reacción a la infección y no eran parásitos, aunque podían contenerlos. Babes llegó a la con- clusión de que el agente causal debería estar más difundido en el sistema nervioso central como había revelado la prueba de los anticuerpos fluo- rescentes. En 1909, Negri redescubrió sus cuerpos, insistiendo todavía

en que eran parásitos y señalando que Calkins los había denominado *Neurocytes hydrophobii*. Calkins, debe recordarse, trabajó con los cuerpos de Guarnieri de la viruela y llegó a la conclusión de que también se trataba de parásitos vivientes. Mientras tanto Remlinger, en 1903, aseguraba haber producido rabia en conejos con filtrados Berkeley V de material del sistema nervioso central de perros y conejos con rabia. Finalmente, J. Koch y P. Rissling describieron pequeños cuerpos similares a cocos en la materia gris del sistema nervioso central de perros rabiosos que pensaron tenían importancia etiológica. Como Babes, no aceptaron que los cuerpos de Negri fueran parásitos. La posterior confirmación de la filtrabilidad del virus de la rabia descartó a los cuerpos de Negri y de Koch como agentes causales, cualquiera que pudiera ser su valor diagnóstico. Los nódulos descritos por Babes, que parecen ser acumulaciones de leucocitos en relación con los vasos sanguíneos, se consideran ahora comunes a las infecciones por virus neurotróficos. En realidad, el cuerpo de Negri es quizá el único cambio anatómico específico. La última contribución en este campo es la de T. F. Sellers, quien desarrolló un método útil y muy usado para demostrar los cuerpos de Negri mediante preparaciones por impresión de tejido cerebral especialmente teñido (1927).

Remlinger fue el primero en hacer una revisión completa de la parálisis que ocurre con el tratamiento antirábico. Proporcionó un resumen de 26 casos entre 1888 y 1905. Intentó analizar todo el problema y discutió diversas explicaciones, incluyendo la introducción de sustancias tóxicas no virales. Se inclinó hacia una "toxina rábica" como explicación. Años después, en 1935, discute los accidentes paralíticos como una parálisis ascendente de tipo Landry. Se supuso que los accidentes fueron en realidad rabia de un tipo diferente al probado en el laboratorio. En este trabajo Remlinger discute la cuestión de si estos accidentes de la terapéutica son realmente rabia, en especial los leves y no mortales. No se llegó a ninguna respuesta definitiva aunque se aceptó que, con la excepción de ciertas parálisis que se presentan luego de una aplicación de vacuna con gérmenes muertos, los accidentes de la terapéutica antirábica se deben principalmente a virus fijo, un punto de vista no aceptado en la actualidad.

En 1928 Stuart y Krikorian llegaron a la conclusión de que en la sustancia nerviosa básica de todas las vacunas antirábicas parece existir algún componente deletéreo que provoca trastornos neuroparalíticos. Demostraron en realidad que los accidentes paralíticos son producidos experimentalmente mediante la inoculación repetida de sustancia nerviosa normal o con rabia, homóloga o heteróloga. Posteriormente, T. M.

Rivers y col. demostraron que la inyección intramuscular repetida de extractos y emulsiones de cerebro a los monos puede ir seguida de una reacción inflamatoria, con desmielinización. Varios otros investigadores reseñaron hallazgos similares. En 1949, Bell y col. describieron una vacuna de la rabia libre de los factores que causan la encefalitis alérgica, teniendo éxito en la eliminación de dichos factores. En la actualidad se preparan vacunas experimentales sin materiales extraños que causen reacciones alérgicas. Esto será examinado en otros capítulos.

Fermi, en una revisión de gran número de experimentos (1907), señaló que resultaba difícil demostrar el virus de la rabia en la saliva. Bartarelli señaló que el virus llegaba a las glándulas salivales de los perros rabiosos viajando a través de los nervios periféricos. Su demostración consistió en cortar primero los nervios y después las conexiones vasculares de la glándula parótida, después de lo cual se inculcaba al animal con el virus de la rabia. Las glándulas de los animales en los cuales se dejaron intactas las conexiones nerviosas, pero no las vasculares, produjeron la rabia en otros animales. Mientras tanto, Roux y Nocard demostraron que se podía encontrar el virus de la rabia en la saliva de los perros rabiosos dos o tres días antes del menor síntoma clínico. J. Nicholas encontró saliva virulenta hasta seis días antes de que el animal presentara cualquier signo clínico reconocible de rabia.

Fermi, en otro informe en 1908, señala varios defectos en el régimen de vacunación de Pasteur. Introdujo un nuevo método en el cual la vacuna era tratada con ácido carbólico. El 100 por ciento de los animales de prueba fueron salvados, mientras que el 100 por ciento de los controles no tratados murieron. Menciona como ventaja la uniformidad de la vacuna y su simplicidad de preparación en vez del complicado y poco útil método de atenuación de Pasteur. Esta vacuna puede preservarse y enviarse a cualquier parte de modo que siempre se tenga en forma disponible. Posteriormente Sir David Semple, en un magistral artículo sobre los aspectos prácticos de la rabia, describió en 1919 un método para preparar una vacuna carbolizada muerta e informó de 2 009 casos de europeos tratados en la India, con sólo 0.19 pcr ciento de fracasos. Si la inmunización es completa antes de que el virus que viaja a lo largo de los nervios periféricos llegue al sistema nervioso central, el paciente sobrevive, de lo contrario fallece. Por lo tanto, las mordeduras leves en la periferia con un prolongado periodo de incubación son más favorables para la inmunización que las mordeduras graves en la cara con una breve incubación.

En 1939 L. T. Webster, en una revisión crítica, hace un elaborado examen de todos los experimentos de laboratorio realizados sobre la

vacunación para la rabia. Llega a la siguiente conclusión: "Todos los investigadores, excepto Fermi, no han logrado demostrar un efecto protector significativo de la vacunación luego de la exposición experimental al virus de la rabia por cualquier ruta." Por otra parte, la vacuna, virulenta o no virulenta, administrada antes de la exposición ha demostrado ser efectiva bajo condiciones limitadas. Estas conclusiones bastante sombrías no parecen estar en armonía con los informes sobre vacunación humana. Se han visto avances espectaculares en la prevención de la rabia experimental desde 1940, que se examinan en otros capítulos.

Un gran adelanto en el diagnóstico de la rabia fue la prueba de la inoculación al ratón por Webster y Dawson en 1935. Estos autores encontraron que el ratón era bastante susceptible a los virus neurotrópicos. Usando estos animales encontraron que la rabia se producía fácilmente mediante la inoculación intracerebral de cerebro fresco de perro que contuviera cuerpos de Negri. La rabia podía ocurrir en un término de siete días, pero en algunos casos se observaron incubaciones prolongadas hasta de 28 días por investigadores posteriores. Leach confirmó el valor práctico de la prueba de Webster en el ratón, encontrándola positiva en el 12 por ciento de los cerebros que fueron negativos para los cuerpos de Negri, mientras que sólo tres muestras entre 338 dieron una prueba negativa para el ratón.

La prueba en el ratón mostró que sólo el 85-95 por ciento de los casos positivos para la rabia pudieron ser descubiertos por la presencia de cuerpos de Negri exclusivamente. La prueba en el ratón iba a convertirse en el estándar para todos los casos con prueba de Negri negativa, y en la actualidad es la que se usa, excepto en aquellas partes donde la prueba de anticuerpos fluorescentes ha venido a sustituirla. Webster y Dawson también desarrollaron una prueba de protección al ratón para la medición cuantitativa de anticuerpos contra la rabia. El resultado final de estas investigaciones fue una prueba para el ratón para medir la potencia inmunizante de las vacunas antirrábicas en 1939. Webster, utilizando la prueba del ratón pudo verificar la potencia de las vacunas demostrando que el virus virulento inyectado por vía intraperitoneal como vacuna inmunizaba a los ratones en un término de 10 días durante un periodo de cuando menos nueve meses. Esta inmunidad se acompañaba de neutralización demostrable de anticuerpos. Los virus administrados por vía subcutánea no lograron una inmunidad tan efectiva. Encontró que las vacunas comerciales con virus virulento daban resultados similares a los obtenidos con virus de laboratorio, pero las vacunas comerciales inactivadas con fenol por lo general no lograban

inmunizar a los ratones. La gran variación en la potencia de las vacunas llevó al desarrollo de la prueba de Habel que proporcionó un estándar para todas las vacunas en 1948; se obtuvieron resultados similares con vacunas comerciales fenolizadas en perros. Esta situación fue igualmente corregida por la prueba de Habel.

Un suceso extraordinario del siglo xx fue el descubrimiento de la rabia en el murciélago en Brasil, y posteriormente en Venezuela y Trinidad. El brote en Trinidad es tan especial que merece un sitio en la historia. Un estado de portador es tan común en el caso de las infecciones virales que uno naturalmente se pregunta si hay portadores asintomáticos del virus de la rabia. Se ha demostrado que el murciélago hematófago de Trinidad y otros países es el portador. Las fases iniciales de este interesante estudio fueron efectuadas en 1931 por E. W. Hurst y J. L. Pawan después de un brote de rabia en Trinidad sin antecedentes de mordeduras y con síntomas de mielitis ascendente aguda. En 1936, Pawan demostró por primera vez que los seres humanos mordidos por murciélagos hematófagos desarrollaban síntomas sensoriales en el sitio de la mordida seguidos de parálisis y muerte. La extraordinaria epidemia que afectó a casi 100 personas nunca ha vuelto a ocurrir en Trinidad, pero se han visto algunas con menos casos en otros países. Se apreció que los murciélagos que muerden a la gente estaban infectados por rabia y murieron —pero extrañamente algunos sobrevivieron, y Pawan informó que algunos podían volverse portadores capaces de propagar la infección a través de la mordedura durante periodos prolongados. En otros capítulos se estudiarán extensamente los murciélagos rabiosos.

Webster y Clow fueron los primeros en propagar el virus de la rabia en cultivos de tejidos desde 1936. El medio consistió en solución de Tyrode conteniendo suero normal de mono y una suspensión de cerebro de embrión de ratón desmenuzado. El inóculo consistió de cerebro de un ratón postrado en el séptimo u octavo día luego de la inyección intracerebral de virus de la rabia. El material pasado a través de dicho medio de cultivo hasta 88 veces, así como el sobrenadante, continuaba siendo virulento.

Galloway y Elford (1936) fueron los primeros que informaron sobre el tamaño del virus de la rabia, encontrando que era de 100-150 mm. Por lo tanto, es de los virus más grandes. Posteriormente se encontró que la forma del virus era como de proyectil.

El cultivo del virus de la rabia en embrión de pollo en desarrollo fue un gran avance en 1940. Dos grupos de investigadores Bernkopf y Kligler (1940) y Dawson (1939), tuvieron éxito casi al mismo tiempo

en cultivar el virus en el embrión de pollo. Kligler y Bernkopf inocularon la corioalantoideas, y Dawson el cerebro del embrión. En una segunda presentación, Bernkopf y Kligler describen su trabajo en forma más detallada y señalan que después de muchos pasos en embrión de pollo el virus mostró una virulencia muy reducida para los conejos. Dawson también encontró la virulencia muy reducida. Posteriormente, H. Koprowski y H. R. Cox (1948) adaptaron estos métodos para la producción de una vacuna con origen en embrión de pollo que iba a dar una sólida base al control de la rabia canina y a reducir la enfermedad casi a cero en el hombre. La discusión del control de la rabia urbana pone de manifiesto los grandes adelantos logrados con la vacuna con origen en embrión de pollo en los decenios de 1950 y 1960.

Koprowski, en una revisión de las medidas de control llevada a cabo en 1949, señala que el control de la rabia canina por vacunación resultó importante para el control de la rabia en el hombre. Umeno y Doi fueron los primeros en intentar el control de la rabia en 1920 con una sola dosis de vacuna tipo Semple en los perros. Su éxito condujo a similares esfuerzos en los Estados Unidos de América cuyos efectos variaron ampliamente, lo cual no fue comprendido sino hasta los experimentos de Webster con vacuna comercial fenolizada. Koprowski y Black tuvieron éxito en la producción de una sola inoculación para la inmunización de perros con vacuna de embrión de pollo. Tierkel y col. fueron los primeros en lograr un buen control en este aspecto en Memphis en el decenio de 1950. Desde entonces, las cifras hablan por sí mismas.

#### Referencias

- Alt-Graf zu Salm-Reifferschied, H: *Allg Anz* 1:2, 1813  
 Babes V: *Arch Path Anat* 111:562, 1887  
 —: *Presse Med* 14:669, 1906  
 Bartarelli E: *Zentralbl Bakt* 37:213, 1904  
 Bell JF, Wright JT, Habel K: *Proc Soc Exp Biol Med* 70:457, 1949  
 Bernkopf H, Kligler J: *Proc Soc Exp Biol Med* 43:332, 1940  
 Billings FS: "The relation of animal diseases to the public health the dog: rabies of the dog, phenomena of canine rabies, prevention." Appleton, Nueva York, 1884, págs. 139-153  
 Bouchardat A: *Bull Acad Med, Paris* 18:6, 1852  
 —: *Bull Acad Med, Paris* 20:714, 1853  
 Cabot F: *M News* 74:321, 1899  
 Chalmette A: *Ann Inst Pasteur, Paris* 8:633, 1891  
 Dawson JR: *Science* 89:300, 1939  
 DrVestea A, Zagari G: *Ann Inst Pasteur, Paris* 3:237, 1889  
 Ekstrom DD: *London M Gas* 6:689, 1830  
 Fermi C: *Zentralbl Bakt* 44:26, 1907  
 —: *Infectionskr* 38:232, 1908  
 Fleming G: "Animal plagues." Chapman & Hall, Londres, 1871  
 —: "Rabies and hydrophobia." Chapman & Hall, Londres, 1872, págs. 7-68, 85-92

- : "Animal plagues." Vol II. Bailliére, Londres, 1882  
 Galloway JA, Eford WJ: *J Hyg* 36:532, 1936  
 Galtner V: *C Acad Sci* 89:444, 1879  
 Helman C: *Ann Inst Pasteur* 3:15, 1889  
 Hill FJ: *Proc R Soc Med* 64:231-233, 1971  
 Hurst EW, Pawan JL: *Lancet* 221:622, 1931  
 Kligler J, Bernkopf H: *Nature* 143:899, 1939  
 Koch J, Rissling P: *Infectionskr* 65:85, 1910  
 Koprowsky H, Cox HR: *J Immunol* 60:533, 1948  
 —: *Can J Pub Health* 40:60, 1949  
 —, Black J: *J Immunol* 64:185-196, 1950  
 Krugelstein F: "Die Geschichte der Hundswuth und der Wasserscheu und deren Behandlung." Gotha, 1826  
 Negri A: *Zeit Hyg Infectionskr* 43:507, 1903a  
 —: *Boll Soc Med Chir Pavia* 3:88, 1903b  
 —: *Zeit Hyg Infectionskr* 63:421, 1909  
 Nocard M, Roux E: *Ann Inst Pasteur, Paris* 2:341, 1888  
 Pasteur L: *C R Acad Sci* 92:1259, 1881  
 —: *C R Acad Sci* 95:1187, 1882  
 —: *C R Acad Sci* 98:457, 1884  
 —: *C R Acad Sci* 101:765, 1885  
 Pawan JL: *Ann Trop Med* 30:401, 1936  
 Pottevin H: *Ann Inst Pasteur, Paris* 12:301, 1898  
 Raynaud M: *C R Acad Sci* 89:714, 1879  
 Remlinger P: *C R Acad Sci* 55:1433  
 —: *Ann Inst Pasteur, Paris* 19:625, 1905  
 —: *Bull Acad Med, Paris* 113:836, 1935  
 Rivers TM, Sprunt DH, Berry CP: *J Exp Med* 58:39, 1933  
 Roux E: *Ann Inst Pasteur, Paris* 1:87, 1888  
 Sellers TF: *Amer J Pub Health* 17:1080, 1927  
 Semple D: *Brit Med J* 2:333-371, 1919  
 Smithcors JF: *Vet Med*, 1958a, págs. 149-154  
 —: *Vet Med*, 1958b, págs. 267-273  
 —: *Outbreaks America*, 1958c, págs. 435-439  
 Stuart G, Krikorian KS: *Ann Trop Med* 22:326, 1928  
 Tierkel ES, Graves LM, Tuggle HG, Wardley SL: *Am J Public Health* 40:1084-1088, 1950  
 Troussseau A: "Clinique médicale de l'Hotel-dieu de paris." 2a ed, vol 2. Bailliére et Fils, Paris, 1865, págs. 342  
 Umeno S, Doi Y: *Kitasato Arch Exp Med* 4:89, 1921  
 Webster LT: *New Engl Med* 217:187, 1937  
 —: *Am J Hyg* 30:113-134, 1939  
 —: "Rabies." Macmillan Co, Nueva York, 1942  
 —: *Glow AD. Science* 84:487, 1936.  
 Dawson JR: *Proc Soc Exp Biol Med* 32:570, 1935  
 Zinke G: "Neue Ansichten der Hundswuth, ihrer Ursachen und Folgen, nebst einer sichern Behandlungsart der von tollen Thieren gebissenen-Menschen." Gabler, Jena 16:212, 1804