

La acción de la vacuna antirrábica, considerada bajo distintos aspectos, en su aplicación práctica y experimental.

por C. Freire Muñoz

El presente trabajo es un complemento y ampliación del que presentáramos, en 1929, a la VII Conferencia Anual de Policía Veterinaria, publicado en estos Anales (1), en que dábamos a conocer los primeros resultados obtenidos por la vacunación antirrábica de los perros practicada con la vacuna que veníamos ensayando desde el Instituto de Bacteriología. En aquella comunicación preliminar, hicimos referencia a la naturaleza de la vacuna empleada, técnica de su preparación, etc., y diversos detalles relacionados con ello, sobre lo cual se nos dispensará de volver ahora.

Su aplicación, que hemos venido realizando desde entonces, ya sea con fines puramente experimentales de laboratorio, ya sea, además, persiguiendo un resultado práctico aplicándola a distintas especies animales, ha dado lugar a la ejecución de una serie de ensayos cuyos resultados, por creerlos de interés, fundamentan la presente publicación. Entre el material de que dispusimos, también figura un caso perteneciente a la especie humana que por su estrecha vinculación con el objeto de nuestro estudio hemos creído oportuno considerarlo.

Todas las experiencias, observaciones y juicios que pasaremos a exponer, se relacionan con los siguientes puntos:

- a) El virus fijo empleado en la preparación de nuestra vacuna. Sus principales características.
- b) Acción del virus-vacuna en el organismo del perro. El perro vacunado como portador y eliminador de virus.

(1) C. Freire Muñoz, Anales de la Escuela de Veterinaria del Uruguay, Año L. N.º 12, Diciembre de 1929. Pág. 457.

- c) Fisonomía especial de la rabia en sujetos cuyos centros nerviosos soportan la acción concomitante del virus y de la vacuna. Comportamiento ulterior del virus en estos casos.
- d) Protección del perro contra la rabia, conferida por la vacunación. Duración de la inmunidad
- e) Vacunación extensiva en las condiciones de la práctica. Su aplicación ante y post-infección
- f) La vacuna aplicada a los herbívoros.
- g) Influencia de la vacunación, practicada parcialmente, en la lucha profiláctica contra la rabia en Montevideo.

I. — El virus fijo empleado en la preparación de nuestra vacuna. — Sus principales características

El virus fijo que empleamos actualmente, nos es proporcionado por el Instituto ANTIRRABICO que, a su vez, lo había recibido, en 1928, del Laboratorio Pasteur de Buenos Aires. Es el virus denominado "Argentina", que procede de una persona que murió de rabia en el entonces Hospital San Roque, el 21 de Enero de 1898, a consecuencia de una mordedura de perro rabioso de la que no sospechó, quedando sin vacunarse. El primer pasaje en conejo tuvo una incubación de 18 días, quedando definitivamente fijado en 8 días al cabo de casi 150 pasajes. (1). Es el virus que utilizamos desde Junio de 1934. La preparación de nuestra vacuna se realiza, desde entonces, partiendo solamente de los cerebros de conejos muertos por este virus, pues las médulas son empleadas para el tratamiento humano en aquel Instituto. Este procedimiento traduce ventajas de orden económico que sería obvio detallar. De ahí que al estudiar las principales propiedades de este virus, lo hayamos hecho siempre partiendo del contenido en la sustancia encefálica. Este virus tenía entonces (30-VI-34), 1779 pasajes.

1.—**Actividad del virus fresco.** — Inoculado directamente en el cerebro del conejo, produce la parálisis al 5.º día y la muerte entre el 6.º y 7.º días.

Inoculado en la cámara anterior del ojo: parálisis entre 9 y 19 días; muerte entre 12 y 22 días.

Inoculado en los músculos de la nuca: Inactivo.

Inoculado bajo la piel: Inactivo.

2.—**Acción de las diluciones.** — Uno de los procedimientos más difundidos destinados a modificar la actividad del virus fijo, es sin duda el de las diluciones, implantado por Högyes hace 50 años. Los resultados obtenidos por este investigador, confirmados por todos los rabió-

(1) Estos datos los debemos a la gentileza de los Sres. Directores del Laboratorio Pasteur de Buenos Aires y del Instituto Antirrábico de Montevideo, Dres. Ramos Mejía y Lussich Siri, respectivamente, a quienes quedamos vivamente agradecidos.

logos de entonces, cimentaron el conocido método de las diluciones o de Högyes usado para el tratamiento por muchos servicios antirrábicos. Su fundamento reposa en el hecho siguiente: una dilución de virus rábico fijo a 1 por 5.000, no es siempre mortal para el conejo, no siéndolo jamás cuando la dilución es llevada a 1 p. 10.000. Es ésta una noción ya clásica en materia de rabia. No obstante, en el correr de los últimos 10 años, algunos investigadores han señalado la débil o nula modificación en la actividad de distintos virus fijos sometidos a aquellos títulos de dilución. Más aún, han comprobado para algunos virus fijos una actividad exactamente igual entre emulsiones débil y fuertemente diluidas. Fermi obtiene resultados positivos por inoculaciones sub-durales a perros, conejos y cobayos, partiendo de diluciones a 1 p. 30.000, 40.000, 50.000 y hasta 1 p. 60.000. Algo más tarde, 1931, Remlinger, Palmowitch y Bailly (1) señalan resultados positivos con diluciones sensiblemente mayores: 1 p. 300.000, 400.000, y mismo p. 500.000, inyectadas bajo la dura madre de conejos a la dosis de 0 c. c. 5. Sin embargo estos últimos investigadores reconocen que a partir de la dilución a 1 p. 100.000, los resultados son irregulares, pero afirman que los resultados negativos son constantes a partir de 1 p. 600.000.

Como se puede apreciar, estos valores de dilución se hallan considerablemente alejados de los de Högyes; y como todos estos investigadores han usado técnicas irreprochables, era necesario encontrar la explicación de resultados tan contradictorios. Los últimos trabajos publicados por Remlinger y Bailly (2) son muy demostrativos, permitiendo apreciar que el factor "número de pasajes" a través del conejo, número de pasajes que se ha multiplicado considerablemente en el curso de los años, ha tenido una influencia decisiva en las particularidades registradas. Este concepto queda sólidamente confirmado con sólo recordar que aquellos investigadores luego de haber demostrado que a partir de las diluciones a 1 p. 600.000 los resultados negativos eran constantes, ya no podían mantener aquella afirmación cuatro años más tarde, pues unos 150 pasajes más del mismo virus por el cerebro del conejo, cumplidos en aquel lapso de tiempo, fueron suficientes para mostrarlo positivo en diluciones hasta de 1 p. 900.000. De ello fluye una consecuencia de orden práctico de positiva importancia frente a la preparación de emulsiones vacunales: la concentración o dilución de las mismas debe practicarse en función del número de pasajes sufrido por el virus fijo.

Veamos ahora como se ha comportado nuestro virus fijo. El 30 VI/34, se practican diluciones con el virus de 1779° pasaje, procediendo de la siguiente manera: Se pesa con exactitud un trocito de sustancia encefálica que se tritura durante largo rato en una copa cóncava-mortero por medio de una varilla de vidrio flameada, agregándole, poco a poco,

(1) Comptes Rendus de la Soc. de Biol. t. 107, 1931, p. 1244

(2) Ann. de l'Inst. Pasteur, Oct. 25/35, p. 171

9 veces su peso de agua destilada estéril. Al cabo de muchos minutos se consigue una emulsión bien homogénea; se agrega todavía agua destilada hasta diluir a 1 p. 100; esta dilución es sometida a una centrifugación moderada durante ½ minuto a 1 minuto, sedimentándose lo más grueso. El líquido opalescente es el utilizado directamente para las diluciones, que se hicieron exactamente a 1 p. 10.000; 1 p. 50.000 y 1 p. 100.000, inoculándose 12 conejos, 4 para cada dilución, bajo la dura madre a la dosis de oc. c. 25. El cuadro siguiente informa sobre los resultados obtenidos.

CUADRO N.º 1

Dilución	Fecha de inoculación	N.º del conejo	Dosis	Resultado
1:10.000	30/VI/34	D. 1	0,25	* 7 días
1:10.000	" " "	D. 2	"	" 7 "
1:10.000	" " "	D. 3	"	" 8 "
1:10.000	" " "	D. 4	"	" 7 "
1:50.000	" " "	D. 5	"	" 7 "
1:50.000	" " "	D. 6	"	" 8 "
1:50.000	" " "	D. 7	"	" 7 "
1:50.000	" " "	D. 8	"	" 5 "
1:100.000	" " "	D. 9	"	" 12 "
1:100.000	" " "	D. 10	"	" — "
1:100.000	" " "	D. 11	"	" — "
1:100.000	" " "	D. 12	"	" — "

La lectura del cuadro precedente permite apreciar que el virus se ha mostrado activo en forma regular con las diluciones hasta a 1 p. 50.000; esta actividad todavía ha subsistido en el 25 % de los conejos inoculados con la dilución a 1 p. 100.000, pero evidenciando una debilidad de acción traducida por 4-5 días de retardo en producir la muerte. (Los conejos sobrevivientes fueron retirados de experiencia pasados los 3 meses).

Transcurridos algo más de dos años (28 meses) de esta experiencia, se hace una segunda prueba exactamente en las mismas condiciones, pero acentuando las diluciones, ya que el virus esta vez había cumplido 1902 pasajes, teniendo, en consecuencia, 123 pasajes más que en la primera prueba. El cuadro N.º 2 informa de la experiencia y sus resultados.

El resultado de esta prueba ilustra claramente sobre la influencia ejercida por el mayor número de pasajes en la actividad del virus. Aquella actividad apenas insinuada en el año 1934 con las diluciones a 1 p. 100.000, ahora se muestra regular y firme aún con diluciones a 1 p. 200.000, encontrándonos todavía frente a un caso (1 sobre 4) de actividad bien marcada con diluciones a 1 p. 500.000.

Se desprende, además, de estos resultados, un hecho interesante por lo controvertido, que, aunque apartándose un tanto del objetivo esencial

CUADRO N.º 2

N.º del conejo	Fecha de inoculac.	Dilución	Dosis	Iniciación parálisis	Muerte
D. 13	2. XI. 36	1:10.000	0,25	5.º día	7.º día
D. 14	" " "	1:10.000	"	5.º "	7.º "
D. 15	" " "	1:50.000	"	5.º "	7.º "
D. 16	" " "	1:50.000	"	5.º "	7.º "
D. 17	" " "	1:100.000	"	7-8.º día	10.º "
D. 18	" " "	1:100.000	"	" " "	12.º "
D. 19	" " "	1:200.000	"	" " "	10.º "
D. 20	" " "	1:200.000	"	" " "	10.º "
D. 21	" " "	1:500.000	"	—	—
D. 22	" " "	1:500.000	"	7.º día	10.º día
D. 23	" " "	1:500.000	"	—	—
D. 24	" " "	1:500.000	"	—	—

perseguido en aquella prueba, deseamos señalar. En efecto, nótase que con las diluciones hasta 1 p. 50.000, tanto los períodos de incubación como de evolución de la enfermedad se comportan exactamente como si se hubiera inoculado el virus concentrado. No ha resultado lo mismo con las diluciones a 1 p. 100.000 y 1 p. 200.000 en que aquellos períodos han sufrido un retardo manifiesto de 2 a 3 días; y, aunque ese retardo no se muestre rigurosamente proporcional a las diluciones empleadas ya que, en general, ha sido igual frente a dos diferentes títulos de dilución, es evidente que denuncia una estrecha relación, de causa a efecto, entre las diluciones más extendidas y los retardos registrados, respectivamente. Ahora bien, contrariamente a lo establecido por Nitch, Fermi había observado que las diluciones muy extendidas de virus, provocan un retardo de duración en la incubación, que sería proporcional al grado de la dilución, tal como la prolongación de la incubación que se observa con los virus filtrados por papel que producen un retardo de incubación proporcional al número de hojas de papel atravesadas por la emulsión. Estas observaciones de Fermi no pudieron, a su vez, ser compartidas por Remlinger, Palmowitch y Bailly, quienes, luego de una serie de experiencias, concluyen manifestando: "... el virus diluido se ha comportado en nuestras experiencias como en las de Nitch. No se ha observado en la época del deceso o en la de aparición de los primeros síntomas, ningún retardo proporcional al grado de dilución. Si la dosis inoculada es suficiente para provocar la muerte, las diluciones más extendidas obran con una energía por lo menos igual a la de las dosis más fuertes. No es mismo raro ver conejos inoculados con 0 cc. 5 de una dilución de virus rábico a 1 p. 200.000 o a 1 p. 300.000, ser "tomados" y sucumbir 24 horas.

y más, antes que los que han recibido una cantidad igual de virus diluido a 1 p. 5.000 o a 1 p. 10.000. Es pues, bien sin motivo que los tratadores clásicos hacen figurar la dilución entre los factores de atenuación del virus rábico" (1).

No hay duda que los resultados de nuestras pruebas concuerdan con las observaciones de Fermi, puesto que han permitido registrar retardos en función de las mayores diluciones, por lo menos cuando éstas han alcanzado cierto grado (1 p. 100.000, p. ej.). Por otra parte confirman las conclusiones de Remlinger y sus colaboradores dentro de ciertos límites de dilución (hasta 1 p. 50.000). Quizás experimentando con una escala de diluciones regular, sea posible delimitar con precisión el verdadero alcance de las observaciones de aquellos sabios investigadores, pero no entraba en la finalidad de nuestras experiencias considerar precisamente este punto, sino establecer simplemente el grado de actividad de nuestro virus fijo en función de la dilución.

Cabe destacar que en nuestras pruebas también se registra un caso análogo a los referidos por Remlinger — para nosotros de apariencia paradójica — representado por la acción algo más enérgica de la dilución a 1 p. 500.000 con relación a las diluciones a 1 p. 200.000 y 1 p. 100.000. Aunque esta observación pueda ser considerada como la expresión de una de las tantas desviaciones de la regularidad matemática que acusan los fenómenos biológicos, es indudable que revela para el virus en prueba una actividad singularmente elevada, sólo superada, si esto cabe, por los virus fijos "Tanger" y "Z", estudiados por Ramlinger y Bailly (2); pero es necesario aclarar que las dosis inoculadas para estos dos virus fueron sensiblemente mayores ($\frac{1}{2}$ y 1 c. c.) que las empleadas en nuestras pruebas (0.25). Este factor es de tomarse muy en cuenta, siendo su importancia puesta de manifiesto por las experiencias de Nitch.

En resumen, el virus fijo empleado para elaborar nuestra vacuna que se ha mostrado activo hasta en diluciones a 1 p. 500.000 (1 vez sobre 4), debe ser catalogado entre los virus fijos de más elevada actividad.

3. — **Aptitud septineurítica.** — La difusión centrifuga por vía nerviosa de los virus neurotrópicos que han alcanzado los centros nerviosos ya sea desde la periferia (generalmente mecanismo de la infección natural), ya sea por haber sido depositados directamente en ellos (inoculación experimental), ha sido objeto de numerosos estudios que remontan desde Pasteur y Roux hasta nuestros días, destacándose sobre todo los realizados por Nicolau y sus colaboradores en estos últimos años.

En lo que respecta al virus rábico, la septineuritis representa una característica de rigurosa constancia en la infección por el virus de calle, no existiendo tanta regularidad con el virus fijo. Podría decirse que el fenómeno de la septineuritis condiciona estas dos manifestaciones

(1) Comptes Rendus de la Soc. de Biol. 107-1931.

(2) Ann. de l'Inst. Pasteur, 1935.

tan fundamentales como antagónicas del virus rábico: la infecciosidad natural, por un lado (virulencia de la saliva, por ej.) y la inmunidad, por otro. (Inmunidad tisular del sistema nervioso). Para obtener un estado refractario a la rabia, se admite que el virus-vacuna deba diseminarse por la totalidad de la sustancia nerviosa del organismo, (1) siendo lo que en realidad se conseguiría con el tratamiento pasteuriano a favor de la aptitud septineurítica del virus. Pero está experimentalmente probado que el virus fijo no tiene una tendencia tan acentuada a la dispersión centrifuga como el virus de calle. Lo que para éste resulta de una constancia absoluta, lo es de una inconstancia relativa para aquel. Esta diferente aptitud septineurítica se manifiesta todavía por una marcada precocidad en la aparición de ese estado — ya evidente algunos días antes de observarse los primeros síntomas de la enfermedad — provocado por el virus de calle, contrastando así con el retardo en su aparición — ya nulo, ya aparente después de la muerte — cuando se trata de infección por virus fijo. De ahí que Nicolau y sus colaboradores (2) hayan emitido la hipótesis destinada a explicar algunos accidentes caracterizados por síndromes paralíticos observados en el curso del tratamiento antirrábico, como debidos a una pobre o nula dispersión del virus-vacuna al nivel de ciertos sectores nerviosos periféricos, a los que, en cambio, habría llegado precozmente el virus de calle. Aunque esto sólo tenga el valor relativo de toda hipótesis, no es menos cierto que, concebida como corolario de hechos experimentales sirve, por lo menos, para destacar toda la importancia práctica que se le asigna al fenómeno que nos ocupa.

En consecuencia, hemos realizado algunas pruebas experimentales con el propósito de poner en evidencia la aptitud septineurítica del virus fijo empleado en la preparación de nuestra vacuna. Al efecto utilizamos dos de los conejos que sirvieron a las pruebas de dilución, que enfermaron y murieron dentro de los plazos normales en que actúa este virus. Fueron extraídos los trozos más voluminosos, a partir de los puntos de emergencia, de los nervios sciático y braquial, ajustándonos a la técnica empleada por Nicolau y sus colaboradores (3).

Siguiendo la misma técnica fueron preparadas las emulsiones con que se inocularon 8 conejos en el cerebro, según informa el cuadro número 3.

La lectura de este cuadro demuestra la presencia del virus fijo en los nervios periféricos de los conejos D.13 y D.14, muertos de rabia el día 2136; luego una aptitud septineurítica bien manifiesta de nuestro virus fijo, pero permitiendo apreciar la irregularidad representada por

(1) S. Nicolau, Mme. O. Dimancesco-Nicolau et J. A. Gallaway. — Etude sur les septinévrites à ultravirus neurotropes. — Ann. de l'Inst. Pasteur, T. XLIII, 1929, N.º 1, pág. 82.

(2) Ann. de l'Inst. Pasteur, T. XLIII, 1929, N.º 1, pág. 82.

(3) Loc. cit. pág. 3.

CUADRO N.º 3

N.º del conejo	Fecha de inoculación	Procedencia virus inoc.	Dosis	Iniciación parálisis	Muerte
S. 1	9.XI.26	Braquial d. D. 13.	0,30	6.º día	7.º día
S. 2	" " "	Id. id. id.	"	7.º "	8.º "
S. 3	" " "	Sciático l. D. 13.	"	6.º "	8.º "
S. 4	" " "	Id. id. id.	"	6.º "	8.º "
S. 5	" " "	Braquial d. D. 14.	"	5.º "	7.º "
S. 6	" " "	Id. id. id.	"	6.º "	8.º "
S. 7	" " "	Sciático l. D. 14.	"	6.º "	7.º "
S. 8	" " "	Id. id. id.	"	9.º "	10.º "

el retardo de incubación en el conejo S.8. que se ha comportado como los conejos inoculados con el virus fuertemente diluido. caso sobre cuya significación volveremos más adelante.

4. — Resistencia a la acción de la glicerina fenicada a 37°. — Usamos la solución glicero-fenicada clásica: glicerina pura a 30° Bmé.: 60; solución de ácido fénico a 1,25 %: 49. El ácido fénico queda, pues, en la proporción de 0,5 %. La sustancia encefálica virulenta es emulsionada en dicha solución, en una proporción que representa la sexta parte del volumen total. En estas condiciones se deposita en la estufa a 37 grados. Entre el 4.º y 5.º días de permanencia a esa temperatura, el virus ha perdido la casi totalidad de su actividad para el cerebro del conejo. Sin embargo al 3.er día de estufa, aún se muestra suficiente y rigurosamente activo como para producir la parálisis en 7 días y la muerte entre el 8.º y 9.º. Para realizar esta prueba hemos separado, por centrifugación y lavado, la sustancia nerviosa de la solución glicero-fenicada, siendo ésta reemplazada por igual volumen de solución fisiológica. No obstante, la inoculación de la emulsión glicero-fenicada total, a la dosis de 6 cc. 2. ó cc. 25, ha sido bien soportada por la dura madre de los conejos en la generalidad de los casos en que la hemos inoculado bajo esa forma.

II. — Acción del virus-vacuna en el organismo del perro. El perro vacunado como portador y eliminador de virus.

El virus fijo que sirve de base específica a nuestra vacuna, lo hemos encontrado siempre presente al nivel de los nervios periféricos, sciático y braquial, de los conejos experimentalmente inoculados, según lo prueban nuestras experiencias antes citadas. Esto demuestra que su comportamiento no es exactamente igual, con respecto a esa propiedad, al

del virus fijo mantenido en el Instituto Pasteur de París. En efecto, la inconstancia de la septineuritis a virus fijo ha sido puesta en evidencia por los trabajos de Nicolau y Servanescu empleando la cepa de Pasteur (1), quienes comprobaron la ausencia del virus en el sciático de 2 conejos sobre 4 inoculados. Examinando con atención los esquemas correspondientes que ilustran aquel trabajo, también se puede notar, — aunque los autores no lo hayan destacado expresamente — una manifiesta debilidad de acción denunciada por la muerte más o menos retardada con respecto al periodo de tiempo en que habitualmente mata aquella cepa (9-10 días) y aún con respecto a los plazos en que generalmente mató partiendo del virus contenido en los troncos de los nervios periféricos braquial y sciático (13-17 días).

Esto permite deducir una acción atenuada en función de la cantidad de virus llegada a estas partes periféricas del sistema nervioso, comparable a lo que sucede con las diluciones. Cualitativamente no parece modificado desde que su actividad normal es restituida por pasajes inmediatos partiendo de la sustancia nerviosa de los centros. Tratándose, pues, del factor cuantitativo, puede observarse una desigual repartición del virus al nivel de estos dos troncos nerviosos periféricos, que resulta tan característica para aquel virus fijo como una regular distribución en estos mismos sectores nerviosos lo es para el virus de calle. (Examen del esquema de S. Nicolau, Mme. Dimancesco-Nicolau y I. A. Galloway (2). Hay, evidentemente, una relación directa entre la constancia absoluta de la septineuritis a virus de calle con la regular diseminación del virus en los nervios periféricos — por una parte — y la inconstancia relativa del mismo fenómeno a virus fijo con la desigual repartición de éste en aquellos sectores — por otra. En otros términos: la constancia de la septineuritis parece depender de la aptitud del virus a diseminarse regularmente en los nervios periféricos. Si volvemos ahora al examen de nuestro cuadro N.º 3, podremos comparar estos resultados con aquellos de la cepa Pasteur y entonces notaremos que la diferencia no es tan absoluta y que, dentro de una acción de intensidad distinta, la modalidad de dispersión centrifuga ha sido semejante, ya que el caso del conejo S.8 ofrece claro testimonio de la irregular diseminación de nuestro virus en los nervios periféricos. En consecuencia, creemos que este virus participa de las características que condicionan la inconstancia del fenómeno de la septineuritis aunque, en el reducido número de nuestros sujetos de experiencia, se haya mostrado siempre en los nervios periféricos en cantidad suficiente como para producir la muerte.

Conviene tener presente, además, que estos estados de septineuritis sólo han podido ser revelados post-mortem y a consecuencia de inoculaciones cerebrales. Por otra parte, hemos comprobado la inactividad del

(1) Comptes Rendus de la Soc. de Biol. 99, 1928, pág. 294.

(2) Ann. de l'Inst. Pasteur, T. XLIII, 1929, N.º 1.

virus cuando es inoculado por las vías hipodérmica y muscular en el conejo.

Puede un virus rábico fijo tan bien definido por ese conjunto de caracteres biológicos, ser eliminado en un momento dado por el organismo que lo ha recibido en forma de vacuna? Aunque con la sola exposición de las propiedades fundamentales del virus quedaría totalmente disipada toda duda, realizamos algunas experiencias destinadas a investigar su presencia en la saliva de perros sometidos a la vacunación con virus vivo. Al efecto procedimos a la extracción de saliva de 2 perros que formaban parte de un lote de 8 vacunados, a partir de los 15 días siguientes a la vacunación, operación que repetimos cada 5 días durante un período de 2 meses. En cada oportunidad, la saliva de ambos perros mezclada, fué inoculada en la cámara anterior del ojo de 2 conejos. La vacuna empleada era de reciente preparación, partiendo del virus correspondiente al pasaje N.º 1.626. La extracción de saliva la practicamos por un procedimiento que nos ha resultado más cómodo y eficaz que los comúnmente aconsejados: mantenemos cerrada la boca del perro rodeándola con una venda angosta bien ceñida; pocos minutos después hay acumulación de saliva que tiende a salir al nivel de las comisuras labiales; se recoge penetrando en ese punto con gasas estériles las que, fuertemente impregnadas, luego son lavadas en un mortero de porcelana con una pequeña cantidad de solución fisiológica.

En total fueron realizadas 26 extracciones de saliva en el período comprendido entre el 15.VIII.31 a 14.X.31, habiéndose inoculado a 26 conejos, con el siguiente resultado: 21 conejos cumplieron una observación de 3 meses, siendo retirados de experiencia sin haber presentado signo alguno de enfermedad; los 5 restantes murieron: el N.º 2, a los 39 días de inoculado, sin presentar ninguna manifestación rábica (con emulsión de sustancia encefálica fueron inoculados 2 conejos en el cerebro que no acusaron enfermedad en 3 meses de observación); el N.º 8, amaneció muerto a los 3 días de la inoculación; el N.º 13, a las 76 días, después de haber permanecido enfermo varios días antes, sin ningún síntoma nervioso (inoculaciones cerebrales a 2 conejos, negativas); el N.º 14, a los 81 días amanece muerto, no habiendo presentado manifestaciones de enfermedad (inoculaciones cerebrales a 2 conejos: negativas); el N.º 25, al día siguiente de inoculado por accidente traumático.

El resultado de esta experiencia demuestra categóricamente la ausencia del virus fijo en la saliva de los perros vacunados. El cuadro N.º 4 abrevia el protocolo de esta experiencia.

Ausente el virus fijo en la saliva de los perros vacunados, hemos investigado su presencia en la sustancia encefálica, teniendo en cuenta precisamente su marcado encefalotropismo. Con tal fin utilizamos los 6 perros vacunados en la misma fecha y condiciones de los 2 sometidos a las pruebas de saliva. Estos animales fueron sacrificados a los 15, 30, 40, 50,

CUADRO N.º 4

Fecha de ex- tracción sal- va a perros vacunados V. 26 y V. 27	Tiempo de vacunado	N.º del conejo Inocul.	Fecha de Inoculación	Resultado
15 VIII 31	15 días	1-2	15 VIII 31	* N.º 2. 18 IX 31. Inocul. negat. Retirados a 3 meses, bien.
20 " " "	20 " "	3-4	20 " " "	" " " " "
25 " " "	25 " "	5-6	25 " " "	" " " " "
30 " " "	30 " "	7-8	30 " " "	* N.º 7 a 2 días de inocul. Retirados a 3 meses, bien.
4 IX " "	35 " "	9-10	4 IX " "	" " " " "
9 " " "	40 " "	11-12	9 " " "	" " " " "
14 " " "	45 " "	13-14	14 " " "	* N.º 13. 30 X 31. Inocul. nega- * N.º 14. 5 XI 31. tiv. ambos.
19 " " "	50 " "	15-16	19 " " "	Retirados a 3 meses, bien.
24 " " "	55 " "	17-18	24 " " "	" " " " "
29 " " "	60 " "	19-20	29 " " "	" " " " "
4 X " "	65 " "	21-22	4 X " "	" " " " "
9 " " "	70 " "	23-24	9 " " "	" " " " "
14 " " "	75 " "	25-26	14 " " "	* N.º 25. 15 X 31. Trauma.

CUADRO N.º 5

N.º del perro vacunado	Fecha de sacrificio	Tiempo de vacunado	N.º del conejo inocul.	Fecha de Inoculación del conejo	Resultado
V. 28	15 VIII 31	15 días	S. 1 - S. 2	15 VIII 31	Ret. a 3 m
V. 29	30 VIII 31	30 " "	S. 3 - S. 4	30 VIII 31	" " " "
V. 33	9 IX 31	40 " "	S. 5 - S. 6	9 IX 31	" " " "
V. 31	19 IX 31	50 " "	S. 7 - S. 8	19 IX 31	" " " "
V. 30	29 IX 31	60 " "	S. 9 - S. 10	29 IX 31	" " " "
V. 32	29 X 31	90 " "	S. 11 - S. 12	29 X 31	" " " "

60 y 90 días de vacunados, y con sustancia cerebral — generalmente cuerno de Ammon — emulsionada a 1 p. 10 en solución fisiológica, se inocularon 2 conejos, en cada oportunidad, por vía cerebral. En total fueron inoculados 12 conejos en seis etapas escalonadas del 15 VIII 31 al 29 X 31. Todos estos conejos permanecieron en observación durante 3 meses, sin haber manifestado ninguna alteración de su salud. El cuadro N.º 5, informa sobre la disposición y resultado de esta experiencia.

Cabe mencionar que este resultado es una confirmación más a los obtenidos en múltiples trabajos realizados con el propósito de descubrir la presencia del virus fijo en el sistema nervioso central de sujetos so-

metidos al tratamiento antirrábico. Es oportuno retrotraer las experiencias realizadas en el Instituto Antirrábico de Breslao, en 1925, por Quast, (1) quien comunicó haber comprobado la presencia de virus fijo en el bulbo de un hombre muerto de meningitis tuberculosa durante el curso del tratamiento antirrábico por el método de Philipps. Y lo más interesante para nosotros está en las experiencias complementarias de tal hallazgo, efectuadas en perros, los que sometidos al tratamiento por aquel mismo método, acusaron, luego de terminado, la presencia del virus fijo en el cerebro. Como consecuencia de la comunicación de Quast, las investigaciones se multiplicaron, mereciendo ser mencionadas las realizadas en Berlín por M. Neufeld (2); en Viena por Schnürer y David (3); en Túnez por M. Burnet (4). También las de Schweinburg, (5) las de M. Kraus (6) y muy especialmente, por lo bien documentadas, las de Remlinger y Bailly, (7) quienes a pesar de las condiciones singularmente severas en que experimentaron, no lograron, como tampoco los otros investigadores citados, confirmar las comprobaciones publicadas por Quast.

De cualquier modo y aunque el descubrimiento de Quast configura un caso de rarísima excepción, cabe medir el alcance práctico planteado por la presencia del virus fijo en los centros nerviosos de los vacunados. No creemos, desde luego, que ello entrañe otro peligro que el circunscripto a la suerte del sujeto, susceptible de ser tomado en algún momento por una crisis rábica, mortal o no. Como diseminador activo de virus debemos considerarlo factor negativo ya que la rabia determinada por el virus fijo no sólo carece de agresividad sino que, por el contrario, provoca estados paralíticos, lo que aleja toda posibilidad de contaminación por mordedura. A esto debemos agregar la poca o ninguna probabilidad de hallar el virus fijo en la saliva de sujetos atacados por rabia de laboratorio, durante la vida. Pero aún colocándonos en el peor de los casos, admitiendo, aunque sólo sea hipotéticamente, la eliminación del virus fijo por la saliva, su contacto sólo podría significar un peligro por demás remoto ya que su acción patógena regular sólo se manifiesta cuando es incorporado directamente a los centros nerviosos. Estas consideraciones se hallan, además, reforzadas por lo que se ha podido observar a lo largo de muchos años, siendo interesante al respecto la siguiente manifestación de Remlinger: "Existe en la literatura médica, numerosas observaciones de veterinarios que han contraído la rabia en ocasión de autopsias de perros u otros animales. Por el contrario, aunque

(1) Central. f. Bakt., 27, I, 1925, p. 53.

(2) Commun. a la Conferencia Internacional de la Rabia, París, 1927.

(3) Berliner Tierärztliche Wochenschrift, Abril 1927, p. 272.

(4) Soc. de Biologie, Sec. 4-II-24, p. 359.

(5) Cit. en Urban y Schwarzenberg, Berlín y Viena, 1926, p. 384.

(6) Cit. por Remlinger y Bailly, Ann. de l'Inst. Pasteur, Julio 1925, p. 739.

(7) Loc. cit.

" los Institutos antirrábicos se hallan tan multiplicados en la superficie " del Globo, el virus fijo jamás ha causado accidentes" (1).

El peligro sólo podría existir admitiendo una reversión del virus fijo al de calle durante su pasaje o latencia en el organismo, cosa jamás comprobada y, por lo demás, difícilmente concebible con solo recordar las enormes dificultades con que han luchado la totalidad de los investigadores dedicados a restaurarle al virus de calle las características que abandonara durante el largo proceso de su transformación en virus fijo. A tal punto ello es difícil, que la generalidad de los investigadores han coincidido hasta estos últimos años en considerar que el virus fijo representaba una verdadera mutación, usando el vocablo en su acepción más rigurosa; tan constantes y estables se han mostrado sus caracteres. Charles Nicolle, el ilustre Maestro que hasta no ha mucho todavía iluminara al mundo con su vigorosa mentalidad de investigador excepcional, fué uno de los que con más tenacidad intentara la reversibilidad del virus fijo al de calle y, al no lograrlo, no vaciló en presentarlo como ejemplo de mutación infra-microbiana, aunque no la haya considerado como mutación global, desde el punto de vista objetivo. (2).

No obstante, en virtud de los pacientes trabajos realizados en el Instituto Pasteur de París por Nicolau y Mme. Copciowska (3), se ha logrado establecer, para ciertos caracteres, al menos, la reversibilidad del virus fijo al de calle, readaptando lentamente aquél a la sustancia nerviosa de los troncos periféricos por inoculación directa. Luego de asistir al largo proceso que comporta la obtención de esta reversibilidad, es por demás prudente abstenerse de imaginar ese salto brusco hacia atrás en las condiciones antes mencionadas.

Es más lógico preocuparse por la suerte del virus de calle que ha penetrado en un organismo vacunado. ¿Es susceptible, en estas condiciones, de permanecer en estado latente, sin menoscabo de su actividad, para en un momento dado producir la enfermedad o simplemente acusar su presencia en la saliva?

Por primera vez, en 1909, Paltauf (4) dió a conocer la existencia de virus de calle en el cerebro de personas mordidas, muertas, durante o después del tratamiento antirrábico, por enfermedades intercurrentes. En estos casos el virus encontrado se manifestó francamente atenuado. Es limitadísimo el número de observaciones análogas, debido, quizás, a que los decesos ocurridos en esas condiciones son poco frecuentes y porque las investigaciones en tal sentido han sido descuidadas en la mayoría de los casos. Paltauf ha interpretado que el germen de la rabia era susceptible de permanecer en estado latente en el cerebro, donde

(1) P. Remlinger, LA RAGE DITE DE LABORATOIRE, Ann. de l'Inst. Pasteur, 25-X-35, p. 53.

(2) Archives de l'Inst. Pasteur de Tunis, t. XXIV, N.º 2, p. 139.

(3) Ann. de l'Inst. Pasteur, 25-X-35, p. 108.

(4) Wiener klin. Woch. 22-VII-909, p. 1023.

podía atenuarse, y hasta desaparecer bajo la influencia de la defensa orgánica o de la vacunación, y que esta última a veces neutralizaría el virus en el propio cerebro. Remlinger, (1) en 1910, refiere dos observaciones de muertes acaecidas en condiciones análogas a las mencionadas por Paltauf, no pudiendo confirmar los resultados de este investigador. Al mismo tiempo da a conocer los resultados de minuciosas pruebas experimentales realizadas en cobayos y perros, destinadas a controlar y a valorar la latencia del virus, las que le permiten considerar que "no hay que exagerar la frecuencia de este fenómeno de "latencia". Comparado al modo patogénico clásico de la infección rábica, constituye muy probablemente la excepción". Luego, en un trabajo más reciente, (1935) (2) reafirma ese concepto en los siguientes términos: "Prácticamente, el virus no se encuentra en el cerebro más que si el mordido ha sucumbido a la rabia ordinaria o si se encontraba en incubación de rabia "cuando una causa intercurrente ha provocado el deceso". Una conclusión análoga formula para el virus fijo.

Por nuestra parte hemos realizado una serie de experiencias con perros vacunados en las condiciones de la práctica, cuyos resultados coinciden en un todo con esos puntos de vista. Un conjunto de 10 perros vacunados (2 de ellos utilizados en las investigaciones del virus fijo en la saliva) fueron divididos en 2 lotes: 5 sometidos a mordeduras de un rabioso; 5 inoculados en los músculos del muslo con virus suministrado por el mismo mordedor. Este se hallaba registrado con el número 1.715 en el Hospital de Clínicas y representaba un caso típico de rabia furiosa. Muerto tres días más tarde, presentó corpúsculos de Negri bien desarrollados y en discreto número en el C. de Ammon. Esta sustancia emulsionada en solución fisiológica en la proporción de 1 en 9 inoculada por vía sub-dural a 2 conejos y muscular a 2 perros, produjo la muerte por rabia a los 2 conejos y a uno de los perros, en los plazos de 17-18 días para los primeros y 29 días para el segundo. Dos perros, uno de cada lote, N.os V. 40 y V 41, son sometidos a extracción de saliva a partir de los 15 días siguientes a la infección, en la misma forma con que se procedió para el virus fijo, inoculándose un conejo para cada uno en los músculos de la nuca. En total, la extracción de saliva se practicó 20 veces, entre el 30/V/32 al 31/VII/32, 10 veces al perro sometido a mordeduras y 10 al inyectado en los músculos, habiéndose inoculado 20 conejos. De éstos, 17 fueron retirados de experiencia cumplidos los 3 meses de observación, sin que hubieran presentado ninguna anormalidad; los 3 restantes murieron: el S. C. 3, a los 2 días de inoculado (traumatismo?); el S. M. 5, a los 65 días, sin haber presentado ninguna manifestación rábica, revelando la autopsia, coccidiosis; el

(1) Ann. de l'Inst. Pasteur, t. 34, 1910, p. 558.

(2) Ann. de l'Inst. Pasteur, 25-X-35, p. 50.

S. C. 9, a los 16 días, comprobándose también coccidiosis. El cuadro número 6 reproduce el protocolo correspondiente a esta prueba.

CUADRO N.º 6

Fecha de ext. saliva a pe- titos Nos. V.40 V.41	Tiempo de so- metidos al virus		N.º del conejo inoculado, el día		Resultados
	Monje	Inocul	extrae	sal.	
30 V. 32	—	16 día	S. C.	1 (30 V 32)	Retirado a 3 meses, bien
25 V. "	18 días	—	S. M.	1 (25 V "	" " " "
4 VI "	—	21 día	S. C.	2 (4 VI "	" " " "
26 V. "	20 días	—	S. M.	2 (30 V "	" " " "
9 VI "	—	26 día	S. C.	3 (9 VI "	+ 11 VI 32 (traumatismo?)
4 VI "	25 días	—	S. M.	3 (4 VI "	Retirado a 3 meses, bien
14 VI "	—	31 día	S. C.	4 (14 VI "	" " " "
5 VI "	30 días	—	S. M.	4 (9 VI "	" " " "
19 VI "	—	36 día	S. C.	5 (19 VI "	" " " "
14 VI "	35 días	—	S. M.	5 (14 VI "	+ 18 VIII 32 (coccidiosis)
24 VI "	—	41 día	S. C.	6 (24 VI "	Retirado a 3 meses, bien
19 VI "	40 días	—	S. M.	6 (19 VI "	" " " "
29 VI "	—	46 día	S. C.	7 (29 VI "	" " " "
24 VI "	45 días	—	S. M.	7 (24 VI "	" " " "
3 VII "	—	51 día	S. C.	8 (3 VII "	" " " "
29 VI "	50 días	—	S. M.	8 (29 VI "	" " " "
8 VII "	—	56 día	S. C.	9 (8 VII "	+ 24 VII 32 (coccidiosis)
3 VII "	55 días	—	S. M.	9 (3 VII "	Retirado a 3 meses, bien
13 VII "	—	61 día	S. C.	10 (13 VII "	" " " "
8 VII "	60 días	—	S. M.	10 (8 VII "	" " " "

Entre tanto se venía cumpliendo el sacrificio de los 10 perros infectados post-vacunación, a partir de los 15 días de sometidos al virus, alternándose uno de cada lote cada 20 días más o menos. En cada caso fué inoculado un conejo por vía cerebral con una emulsión a 1/10 de sustancia cerebral en solución fisiológica. En resumen, fueron sacrificados

CUADRO N.º 7

N.º del perro	Tiempo de vacunado	Fecha de mordedura	Fecha de inocul. virus	Fecha de sacrificio	Tiempo de infectado	Conejo inoc.	Resultado
V. 36	283 día	10 V 32	14 V 32	25 V 32	15 días	C. 1	R. 3 m. bien
V. 37	"	"	14 V 32	10 VI 32	35 "	"	" " " "
V. 38	"	"	14 V 32	25 VI "	45 "	"	" " " "
V. 39	"	"	14 V 32	15 VII "	65 "	"	" " " "
V. 40	"	"	14 V "	6 VIII "	85 "	"	" " " "
V. 41	"	"	14 V "	30 VIII "	105 "	"	" " " "
V. 42	"	"	14 V "	20 IX "	130 "	"	" " " "
V. 43	"	"	14 V "	14 X "	150 "	"	" " " "
V. 44	"	"	14 V "	3 XI "	173 "	"	" " " "
V. 45	287 "	"	14 V "	25 XI "	192 "	C. 10	" " " "

los 10 perros en un plazo de 6 meses, y de los 10 conejos inoculados, la totalidad cumplieron 3 meses de observación sin haber presentado ninguna manifestación patológica. El cuadro N.º 7 permite apreciar el conjunto de la experiencia, haciéndose notar que 2 de los perros fueron infectados a los 283 y 287 días de vacunados; eran los utilizados en las pruebas de saliva que figuran en el cuadro N.º 4. Pese a que el estado de inmunidad de esos perros no habría de ser tan sólido como el de los ocho restantes, fué sin embargo suficiente para impedir la presencia del virus de calle en sus centros nerviosos.

El resultado de estas experiencias, considerado desde el punto de vista práctico, habrá de contribuir a disipar el temor, insinuado muchas veces, de ver en cada uno de los perros sometidos a la vacunación antirrábica, a un posible portador y eliminador de virus, con el consiguiente peligro que ello aparejaría.

III. — Fisonomía especial de la rabia en sujetos cuyos centros nerviosos soportan la acción concomitante del virus y de la vacuna. — Comportamiento ulterior del virus en estos casos.

Este capítulo, que complementa al anterior, tiene como base dos observaciones relacionadas con el comportamiento del virus rábico de calle en sujetos sometidos a la vacunación post mordedura infecciosa. Uno de ellos se refiere a una niña; caso éste que motivó una comunicación en colaboración con Bonaba y Lussich Siri (1) a la Sociedad de Pediatría de Montevideo el 24 de Abril de 1936 de la que reproducimos lo esencial a continuación:

"El 11 de Enero de 1936, se presentó al Instituto Antirrábico la niña G. E., de 8 años de edad, con una herida contusa y penetrante de la región cervical derecha producida dos días antes (9 de Enero) por los dientes de un perro, que murió el 10 de Enero, en el cual la investigación de los corpúsculos de Negri en sus centros nerviosos, efectuada el 11 de Enero por uno de nosotros, fué positiva, certificando que su muerte se debió al virus rábico. Ese mismo día (11 de Enero) se inició la vacunación antirrábica (procedimiento especial intensivo que se aplica en estos casos). El mismo día 11 de Enero la niña fué hospitalizada en el Instituto de Clínica Pediátrica y Puericultura, desde donde era llevada al Instituto Antirrábico a los efectos de la vacunación, la que se practicó con regularidad y sin contratiempos hasta el 20 de Enero inclusive. (En la publicación original se detalla el tratamiento).

Historia Clínica. — La niña G. E., de 8 años de edad, fué mordida en el cuello el día 9 de Enero de 1936, por uno de los perros de su casa.

(1) J. Bonaba, J. J. Lussich Siri y C. Freire Muñoz. FORMA EXCLUSIVAMENTE MENINGEA DE LA RABIA INFANTIL. Arch. de Pediatría del Uruguay, T. VIII, 1937, N.º 2, pág. 91.

donde vivían once perros. El que la mordió era un animal manso, con el que ella jugaba habitualmente. El día anterior (8 de Enero), éste fué pisado en la cabeza por una jardinera, desde ese momento el animal no pudo caminar, ni comer; sólo tomaba agua; al día siguiente (9 de Enero), al alcanzarle agua, mordió a la niña en el cuello. El perro continuó en el mismo estado, sin poder pararse; tomando agua y muy somnoliento; falleció el 10 de Enero.

Antecedentes personales y hereditarios. — Sin particularidades.

Examen (el 11 de Enero). — Niña despejada, alegre, pesando 20 kilos 300; talla: 1 m. 18; presenta en la región cervical derecha una herida contusa de un centímetro y medio de longitud (mordedura del perro). El examen de todos sus órganos y el de su sistema nervioso no revela ninguna anomalía. las reacciones de Wassermann, de Kahn y de Müller fueron negativas; la tuberculino-reacción, positiva.

Evolución. — Continuó bien, sin novedades, hasta el 21 de Enero, en que empezó a quejarse de dolores de cabeza, con ligero estado febril (37.5 de mañana y 38.4 de tarde). Estaba despejada; había rigidez dolorosa de la nuca y Brudzinsky del cuello; no había signo de Kernig, ni parálisis, ni parestias, ni trastornos de los reflejos tendinosos o cutáneos.

Enero 22. — La rigidez de nuca era más acentuada, habiendo aparecido el signo de Kernig; se mantenía despejada, pero persistía la cefalalgia; había tenido algunos vómitos. Primera punción lumbar: líquido ligeramente opalescente, se extrajeron 30 c. c.; albúmina, 0 grs. 70 por mil; cloruros, 6 grs. 42 por mil; contenía 416 elementos por m.m. 3. polinucleares en su totalidad; reacción de Pandy, positiva; no se observaban microbios al examen directo ni en los cultivos. Por la tarde sobrevino gran excitación, no quería que la tocaran; le molestaba el ruido, se quejaba de dolores generalizados; respiración irregular muy acentuada, por momentos mirada fija.

Enero 23. — Disneica, con respiración irregular; excitada, delirante, con chapas rojas en la cara, estrabismo interno izquierdo, no había parálisis ni parestias; persistían la rigidez de la nuca y el signo de Kernig. Segunda punción lumbar: se le extrajeron 40 c. c. de líquido, más claro que el anterior; inyectáronse 40 c. c. de suero antimeningocócico en la cavidad raquídea y 20 c. c. en los músculos. Examen del líquido: albúmina, 0.40 por mil; reacción de Pandy positiva; contenía 305 elementos por m.m.3. de los cuales 95 % eran polinucleares y 5 % linfocitos; no se observaban microbios al examen directo ni en los cultivos. Por la tarde estuvo decaída, pero todavía respondía bien a las preguntas; tenía delirio y sialorrea, irregularidad respiratoria, no había parálisis ni parestias, persistían el estrabismo y la rigidez de la nuca; el pulso era pequeño y taquicárdico. Por la noche continuó decaída, delirante, con abundante secreción salivar, presentando finalmente contracturas generalizadas, mirada fija, cianosis y falleciendo en ese estado.

Necropsia. — (Dr. A. Volpe). Congestión meningo-encefálica, como única alteración macroscópica.

Investigación de Corpúsculos de Negri en la masa encefálica: negativa en todas las regiones (Cuernos de Ammon, capas ópticas, cortezas cerebral y cerebelosa).

Inoculaciones. — Con el líquido céfalo raquídeo fueron inoculados cuatro conejos con resultado negativo. La inoculación fué hecha por vía sub-

dural. Inoculación con emulsión de bulbo a tres conejos, por la misma vía, el 8 de Febrero, a los quince días de la inoculación presentaron el cuadro paralítico típico, que produce el virus rabico. Practicada la investigación de corpúsculos de Negri en el C. de Ammon de cada una de estos tres conejos, el resultado fué netamente **positivo**. Los corpúsculos eran singularmente numerosos, presentándose para cada 100 células ganglionares en la proporción de 97, 128 y 104 % respectivamente para cada conejo. Además, muy bien desarrollados, siendo posible apreciar, en muchos de ellos, buenos detalles de estructura.

Interpretación del resultado experimental. — La presencia y características morfológicas de los corpúsculos de Negri, relacionados con los períodos de incubación registrados para los conejos inoculados, permite establecer de una manera categórica que el virus rabico presente en los centros nerviosos de la niña G. E. responde a las características del virus de calle.

Dos hechos fundamentales conviene hacer resaltar en la observación que presentamos: 1.º la sintomatología exclusivamente meníngea, con ausencia de los síntomas clásicos de la hidrofobia; 2.º la esterilidad del líquido céfalo-raquídeo, puesta de manifiesto por los exámenes directos, cultivos e inoculaciones, permitiendo afirmar la ausencia de los gérmenes que intervienen habitualmente en la producción de las meningitis agudas (neumococo, estreptococo, meningococo, bacilo de Pfeiffer, etc.).

El primer hecho merece ser considerado atentamente: el cuadro clínico fué el de una meningitis aguda a evolución rápida (tres días); la enfermedad sobreviene bruscamente con cefalalgia, fiebre, irregularidad respiratoria, tomando por momentos el ritmo de Cheyne Stokes. Completan el cuadro meníngeo, la rigidez de la nuca, el signo de Kernig, los vómitos, las hiperestesias, el estrabismo, la excitación, el delirio. Fallece en contractura generalizada e hipertermia (40°).

Nos llamó la atención la precocidad y acentuación de las irregularidades respiratorias, la intensidad de la excitación y la sialorrea. Habla, pues, algo de particular en esta evolución, diferente de las meningitis habituales, que nos hizo pensar, desde el principio, en la posible intervención del virus rabico. Hagamos notar, además, la existencia de las alteraciones del líquido céfalo-raquídeo, (opalescencia, elementos celulares entre 305 y 416 con polinucleares exclusiva y muy predominante, 95 %); existía, pues, en nuestro caso, una franca reacción meníngea, bien exteriorizada por las modificaciones del líquido. Por otra parte faltan los síntomas clásicos de la rabia (prurito, dolor de la cicatriz, hidrofobia — 12 horas antes de morir bebió sin espasmos varias cucharadas de agua — parálisis, que faltaron en absoluto al lado de los miembros”).

Hasta aquí, lo que fué objeto de aquella comunicación. Entre tanto el virus aislado del bulbo de la niña a través de un pasaje en el conejo, lo habíamos sometido a un segundo pasaje, que produjo los primeros síntomas de enfermedad en 16 días a ambos conejos. En uno de ellos las primeras manifestaciones fueron de excitación, traducida principalmente por una gran inquietud, y tendencia a escarbar afanosamente en los rincones del nicho. La enfermedad evolucionó entre dos y tres días, en consecuencia la muerte se produjo entre los 18 y 19 días. Es de hacer notar que el primer pasaje sobre el conejo que suministró el virus para el segundo, se cumplió en un plazo algo más breve: incubación, 15

días; muerte. 17 días; sin que a ello le concediéramos mayor importancia. Se extrajo cerebro y médula del conejo que muriera en primer término, comprobándose notable abundancia de corpúsculos de Negri en el C. de Ammon. Luego, partiendo de una emulsión espesa de bulbo en sol. fisiológica, practicamos nuevas inoculaciones, pues era nuestro propósito — a instancia del señor Director del Instituto Antirrábico, Dr. Lusich Siri — transformar ese virus, que denominamos G. E., en virus fijo. Con el objeto de ir controlando los cambios que experimentara en sus propiedades a través de las distintas etapas, realizamos este tercer pasaje sobre cuatro conejos, dos inoculados en el cerebro — para irlo adaptando a él — y dos en los músculos de la nuca para fiscalizar su progresiva desadaptación periférica. Esta operación la íbamos cumpliendo sucesivamente partiendo siempre del virus de pasaje cerebral.

Nuestra sorpresa fué grande cuando pasados ya los veinte días, los conejos inoculados en el cerebro aún no habían manifestado la menor alteración de su salud. Practicamos una nueva inoculación cerebral en dos conejos, con el virus conservado en glicerina mantenido en la heladera 22 días. Más de tres meses permanecieron en observación sin que acusaran el menor trastorno. El número de seis conejos inoculados con el virus G. E. de segundo pasaje, cuatro en el cerebro y dos en los músculos, es suficiente como para que se pueda descartar un error de técnica (primera sospecha en estos casos) como causa de ese desenlace, el que configurara, sin duda, un caso de **neuro infección mortal auto-esterilizable**.

¿Cuál ha sido el factor determinante de la auto-esterilización del virus G. E.? Se sabe que en la génesis de estas neuro-infecciones auto-esterilizables obra generalmente uno de estos dos factores esenciales: **resistencia individual adquirida o acción de un virus atenuado**. Sea bajo la influencia del uno o del otro factor, la neuro infección auto-esterilizable es, en todos los casos, la expresión del triunfo del organismo en su lucha con el virus, aunque a esta victoria pague tributo con su vida el sujeto donde se librara la lucha (caso general de las neuro infecciones mortales auto-esterilizables). Estos casos han podido ser reproducidos experimentalmente (1) (Nicolau y Galloway).

Aplicando este concepto a nuestro caso, debemos descartar, en primer término, el factor resistencia del lado de los conejos utilizados, ya que no sólo se trataba de sujetos nuevos, sino que ello habría señalado una rigurosísima excepcionalidad. Por nuestra parte declararemos que jamás habíamos asistido a la sobrevida de un conejo inoculado en el cerebro con virus rábico fresco. Todo induce a creer que la auto esterilización realizada en el conejo de segundo pasaje, haya tenido su punto de partida en una atenuación sufrida por el virus durante su contacto con los centros nerviosos de la niña G. E. Fué allí donde encontró re-

(1) Comp. Rendus de la Soc. de Biol. T. 102, 1930, pág. 552.

asistencia, debida, muy probablemente, a la acción del tratamiento anti-rábico que se venía cumpliendo y, aunque en esta primera etapa de la lucha el organismo cayera, el virus resultó herido de muerte, no pudiendo luego resistir la defensa opuesta por organismos simplemente normales. La abundancia de corpúsculos de Negri comprobada en los conejos de los dos pasajes efectuados, es un documento de singular valor favorable a nuestra tesis.

No obstante, la investigación de los corpúsculos de Negri en el cerebro de la niña G. E., efectuada al nivel de distintas zonas de elección, había sido absolutamente negativa, lo que unido al cuadro clínico tan atípico para la rabia, precedido de tan breve incubación, indujo a sospechar, al principio, en la culpabilidad del virus fijo. Esta ausencia de corpúsculos de Negri llamó aún más la atención, luego de haberse comprobado por la prueba experimental la presencia del virus de calle en el bulbo de la niña G. E., virus que en estas pruebas se reveló eminentemente negrígeno. ¿Qué explicación puede tener entonces, en este caso, esa ausencia de corpúsculos de Negri? Sabido es que en un reducido porcentaje de casos típicos de rabia, no se encuentran estas inclusiones, principalmente cuando la violencia del virus ha restringido el período de evolución de la enfermedad, cosa que hemos tenido oportunidad de observar muchas veces, o simplemente por tratarse de un virus poco negrígeno. La acción patógena más o menos violenta del virus creemos que — en lo que respecta a nuestro medio, al menos — más bien traduce estados de menor resistencia o de sensibilidad especial en los sujetos atacados, que una modalidad propia del virus, pues no hemos tenido oportunidad de comprobar, y tampoco lo han denunciado otros, la existencia de virus "reforzados".

Pudo, pues, hallarse justificada la ausencia de corpúsculos en el presente caso, por una rápida acción del virus en función de un terreno propicio, como parecían establecerlo los breves períodos de incubación y de evolución de la enfermedad. En tales condiciones ese pasaje no podía ejercer ninguna acción desfavorable para el ulterior comportamiento del virus. Sin embargo ha pasado todo lo contrario, cosa que para nosotros puede explicarse reconociendo un estado de inmunidad parcial de los centros nerviosos de la niña G. E., adquirido durante el tratamiento. Se sabe que la inmunidad rábica es esencialmente tisular y que ella se viene desarrollando a medida que los distintos sectores del sistema nervioso entran en contacto con el virus-antígeno, siendo entonces explicable que no se pueda implantar simultáneamente en todo el sistema. Es natural entonces que durante el proceso de la vacunación se pueda registrar un estado de inmunidad, absoluta o no, para ciertos segmentos a despecho de una sensibilidad todavía normal en otros. Luego si concomitantemente actúa el virus patógeno, puede dar lugar a un estado de infección denunciado por sintomatología diversa, en relación con la extensión

y zonas del neuro-eje afectadas, pero apartándose necesariamente del cuadro clínico encefalo-mielítico típico que caracteriza la rabia.

El caso de la niña G. E., puede tener cabida dentro de ese marco, ya que clínicamente si bien ha sido catalogado como forma exclusivamente meníngea de la rabia infantil, no dejó de llamar la atención "la precocidad y acentuación de las irregularidades respiratorias, la intensidad de la excitación y la sialorrea", lo que indujo a ver "algo de particular en esta evolución, diferente de las meningitis habituales, que hizo pensar, desde el principio, en la posible intervención del virus rábico". En consecuencia, una sintomatología encefálica apenas esbozada, caracterizando más bien fenómenos irritativos, pero jamás procesos degenerativos o destructivos como los que acompañan habitualmente a la rabia. Es un carácter clínico que bien puede interpretarse como signo negativo de manifestación encefálica en un caso de rabia. A pesar de la probada afinidad y electividad del virus rábico para el tejido nervioso cerebral, en este caso no llegó a producir lesiones — por lo menos de intensidad suficiente — como para traducirlas clínicamente, no obstante su comprobada presencia en el bulbo. Esto nos hace pensar en un estado refractario encefálico, lo que a su vez explicaría la ausencia de corpúsculos de Negri y la atenuación sufrida por el virus a ese nivel.

La ausencia de corpúsculos de Negri en los centros nerviosos de sujetos inmunizados contra la rabia es fácilmente concebible con solo recordar algunas de las circunstancias que rodean su aparición. Generalmente su presencia en las zonas electivas del encéfalo, coincide con las manifestaciones clínicas de la enfermedad más o menos avanzada. Si es la regla comprobarlos en la inmensa mayoría de los sujetos muertos como consecuencia de una rabia a evolución normal, es casi la excepción registrarlos en aquellos que han sido sacrificados al manifestar los primeros síntomas de la enfermedad; pero, presentes en estas condiciones, se manifiestan siempre en escaso número y muy pequeños, contrastando con la abundancia, dimensiones y detalles de estructura que caracterizan a los que acompañan una enfermedad a evolución prolongada. Su desarrollo, pues, parece estar estrechamente vinculado al grado de intensidad de las alteraciones provocadas por el virus rábico llegado al contacto de los elementos nobles del tejido nervioso; y esa intensidad de las alteraciones es de un grado tal que ya da lugar a las manifestaciones clínicas de la infección. Declarada la enfermedad sabemos que, salvo rarísimas excepciones, evoluciona inexorablemente hacia la muerte; luego debemos aceptar que la presencia de los corpúsculos de Negri constituye un signo de infección mortal. Siendo pues, su presencia incompatible con la vida, necesariamente deben estar ausentes durante la inmunidad, por consiguiente en aquellos sectores parcialmente refractarios en caso de no haberse extendido aún aquel estado a todo el sistema nervioso.

Estas consideraciones se hallan además reforzadas por el resultado

de algunas experiencias personales que ya habíamos realizado con el objeto de comprobar hasta qué punto sería posible asistir, durante la vida, a la formación de los corpúsculos de Negri en los sujetos que, disfrutando de un estado refractario, eran sometidos a la acción del virus de calle, ya que se ha interpretado, a raíz de los brillantes trabajos de Nicolau y Mme. Copciowska sobre la negrigénesis (1) que esas inclusiones son la expresión morfológica de la defensa celular nerviosa frente al virus mencionado.

Sometimos a las mordeduras de un perro atacado de rabia furiosa (3IV35), un lote de cinco perros que se hallaban vacunados desde unos tres meses antes (29I35), los que fueron sacrificados a la cuarta, sexta, octava semanas y a los tres y cuatro meses de mordidos. La investigación de corpúsculos de Negri se practicó en cada caso en las sustancias del C. de Ammon, capas ópticas, cortezas cerebral y cerebelosa, siempre con el mismo resultado: **negativo**.

Posteriormente repetimos la experiencia con el mismo fin, esta vez (17X35) inoculando en los músculos del muslo 1 c.c. de emulsión espesa de sustancia cerebral del perro rabioso N.º 2857 (virus muy negrígeno), a cinco perros de pequeña talla vacunados unas siete semanas antes (28VIII35). También fueron sometidos al virus, en las mismas condiciones, tres perros testigos. De éstos murieron dos de rabia, a los 25 y 33 días de infectados. A partir de estos plazos son sacrificados, a una semana de intervalo, todos los perros vacunados y también, en la última semana, el testigo sobreviviente. No fué posible comprobar corpúsculos de Negri, ni siquiera inclusiones que pudieran denunciar un estado incipiente, rudimentario o regresivo de los mismos.

Un caso muy semejante al del virus G. E., ya habíamos tenido oportunidad de observar en un animal vacunado post-mordedura infecciosa.

Se trata de un mular, hembra, de 11 años de edad, que estuvo en contacto con un perro rabioso que se alojaba en el mismo predio. Ambos animales pertenecían al mismo dueño. La rabia del perro fué comprobada por la presencia de corpúsculos de Negri y se halla registrado con el N.º 2816 del Instituto Antirrábico. Según el propietario el contacto entre ambos animales se estableció el día 9IX35, no habiéndose dado cuenta si había mordedura. Diez días después es presentado a la vacunación, la que se practicó en tres etapas los días 19, 26IX y 2XII35, recibiendo en total 10 gramos de sustancia encefálica-virus fijo en emulsión-vacuna. Como en todos estos casos, el animal quedó internado bajo nuestra observación. Cuatro días después de terminado el tratamiento, o sea a 28 del contacto, el animal acusó cierta dificultad, levisima, en el movimiento de los miembros traseros, que luego se fué acentuando paulatinamente en los dos días siguientes, al cabo de los cuales prefirió permanecer acostado, pero incltándolo, aún se levanta por sus propios medios aunque con lentitud. Al tercer día es indispensable ayudarlo a incorporarse, tomándolo de la cola. Camina con marcada dificultad del tren posterior; el anca permanece caída y los miembros encogidos, dando la impresión del esfuerzo lombo-sacro; la sensibilidad no parece alterada. Ese día se le suministran 500 gramos de sulfato de soda y se le agrega bicarbonato de soda al

(1) Ann. de l'Inst. Pasteur, T. 53, 1934, pág. 413.

agua de bebida. Come y bebe bien, con evidente deseo. Al cuarto día permanece echado, sobre todo en decúbito costal y si bien manifiesta deseos de comer, acusa dificultades de prehensión. Ha defecado y orinado bien. Al quinto día se exageran el abatimiento general y la dificultad motriz. Hay rechinar de dientes y fatiga. Muere al sexto día. Se efectúa la investigación de corpúsculos de Negri en el cuerno de Ammon, capas ópticas, cortezas cerebelosa y cerebral, con resultado negativo. Con una emulsión espesa de materia encefálica en solución fisiológica son inoculados dos conejos por vía cerebral, con el resultado siguiente: a los 27 días de inoculados, uno presenta las primeras manifestaciones paráliticas de rabia y muere dos días después. La sustancia del cuerno de Ammon presenta corpúsculos de Negri abundantísimos y muy bien desarrollados. Con sustancia encefálica de este conejo son inoculados, a su vez, otros dos nuevos, por vía cerebral (M. 3 y M. 4). El otro conejo ha sobrevivido y permanecido en observación durante cuatro meses sin que se le notara el menor trastorno. Igual suerte acompañó a los conejos M. 3 y M. 4, que fueron retirados de experiencia pasados los cuatro meses de observación.

En este caso también ha sido el virus de calle el responsable de la muerte del equino, luego de una enfermedad completamente atípica y también, como en el caso del virus G. E., ha engendrado una infección auto-esterilizable, con la interesante particularidad de mostrarse directamente mortal y no mortal frente al virus contenido en la sustancia encefálica del equino. Esto ofrece un elocuente ejemplo de la acción atenuante ejercida por los centros nerviosos de los sujetos vacunados sobre el virus de calle, ya que en el presente caso se revela por un grado tal de atenuación que impide el desarrollo de la infección en un conejo y apenas logra manifestarse patógeno para otro donde queda definitivamente esterilizado. La acción atenuante se ha ejercido aquí con mayor intensidad que en el caso G. E. en que el virus sufrió la auto esterilización recién en el segundo pasaje por el conejo. Aparte de esta diferencia de grados en la atenuación sufrida por ambos virus, los principales fenómenos registrados en un caso, se han repetido en el otro: enfermedad atípica, haciendo sospechar más bien la acción del virus fijo que el de calle; ausencia de síndromes cerebrales esenciales; ausencia de corpúsculos de Negri; atenuación más o menos intensa sufrida por el virus contenido en el encéfalo, para culminar en una infección auto-esterilizable.

Creemos, pues, que la concurrencia de todos estos factores en dos casos que en circunstancias análogas han tenido el mismo desenlace, constituyen elementos suficientes como para apoyar el juicio que precedentemente hemos formulado.

Además, esto abre una interrogante referente a si en todos los casos similares existe la posibilidad de poder llegar a un diagnóstico de rabia bien fundamentado. Por lo que antecede, hemos notado la falta de uno de los elementos más valiosos para el diagnóstico: los corpúsculos de Negri; y apenas podido contar con el resultado positivo de las inocula-

ciones experimentales en uno de los casos. En éste puede decirse que hemos estado a punto de obtener una negatividad completa en la prueba experimental, pues el comportamiento del virus, inactivo en un conejo y mostrando escasísima virulencia en el otro, demuestra que fué sorprendido en un estado que traduce el límite entre la vida y la muerte o entre su actividad e inactividad patógenas. Era cuestión de grados, como lo ha sido también el comportamiento de esos dos virus obtenidos de sujetos de especies distintas pero sometidos a la influencia de iguales factores. Esto demuestra la posibilidad de captar el virus en distintos momentos de su degradación patógena en estos sujetos muertos durante o después de la vacunación post mordedura infecciosa, lo que induce a pensar en casos semejantes a los que acabamos de estudiar, pero que sin embargo no acusen la presencia del virus debido a que su actividad se hallaba por debajo de aquel grado límite, haciéndolo, en consecuencia, inaccesible a nuestros medios de investigación.

A este respecto nos parece oportuno retrotraer el caso del perro número 13 a que hicimos referencia en un trabajo anterior (1), al dar cuenta de algunos resultados experimentales obtenidos en vacunaciones post mordeduras infecciosas. Dicho animal había sido vacunado 48 horas después de ser mordido por otro perro que presentaba evidentes manifestaciones de rabia furiosa. Entonces decíamos: "... murió el día 6 de Setiembre ppdo. antes de cumplir los seis meses de vacunado. Tres días antes había manifestado fenómenos nerviosos que por sus caracteres parecían de origen medular, los que se fueron acentuando hasta el momento de la muerte. Hemos sospechado que el virus rábico pudo haber determinado la muerte y cuadro clínico que la precedió. Investigamos prolijamente los corpúsculos de Negri en el C. de Ammon, corteza cerebral y cerebelosa, como en distintos sectores del cordón medular, con resultado negativo". Podemos agregar, ahora, que el resultado de las pruebas experimentales en conejos, que entonces sólo llevaban un mes de observación, fueron definitivamente negativas.

Si relacionamos este suceso con las consideraciones sugeridas por los casos antes referidos, debemos sospechar, ahora más que entonces, en la culpabilidad del virus de calle en la génesis de aquel caso. Algo semejante nos ha ocurrido, posteriormente, con el perro N.º 21, caso que mencionaremos en un próximo capítulo.

De todo cuanto antecede se desprende que en algunos casos en que la vacunación antirrábica post mordedura infecciosa no ha sido suficiente para proteger contra la infección, ésta se puede revelar por manifestaciones clínicas tan poco típicas para la rabia, que sólo la prueba experimental apenas puede aclarar, previéndose que una negatividad de la misma no permita excluir en forma absoluta la verdadera naturaleza rábica de la enfermedad. Estas formas atípicas de la rabia deben ser consideradas como la expresión de la acción concomitante y antagónica

(1) Estos Anales, loc. cit.

ejercida por ambos virus, patógeno y antigeno, lo que, a su vez, puede traducirse por una neuro infección mortal auto-esterilizable **CON AUSENCIA DE CORPUSCULOS DE NEGRI**, o ser el punto de arranque de la misma con sus características conocidas.

IV. — Protección contra la rabia conferida al perro por la vacunación

En nuestra publicación de 1929 dábamos a conocer el resultado de algunas experiencias destinadas a controlar la eficacia de la vacuna, habiendo inoculado con virus de calle en la cámara anterior del ojo, a perros vacunados 70 y 67 días antes. Pese a la severidad de esta inoculación, fueron protegidos por la vacuna el 83.33 % de los perros contra un virus que produjo la rabia en el 75 % de los testigos. No obstante, juzgamos conveniente complementar aquellas experiencias con algunas otras que permitieran aproximar las condiciones de infección a las distintas circunstancias naturales. Si la inoculación del virus en la cámara anterior del ojo representa una vía excelente para apreciar la solidez de la inmunidad conferida por la vacuna, una vez conocida ésta ya no hay razón para recurrir a esa vía que se aparta fundamentalmente de las puertas de entrada que comunmente se presentan a la infección natural. De ahí que en nuestras últimas pruebas hayamos preferido las mordeduras o las inoculaciones intra-musculares o intra-labiales; estas últimas severas, sin duda, pero no exageradas ya que no es excepcional que las mordeduras interesen esos tejidos. Además, como no siempre se puede tener la seguridad si el perro a vacunarse se hallaba indemne de toda mordedura infecciosa, hemos experimentado en perros previamente infectados.

Un primer lote de seis perros de pequeña talla, es sometido a la inoculación de virus de calle en los músculos del muslo. El virus empleado provenía de un perro muerto de rabia y tenía un pasaje por el conejo, al que mató en 17 días. Con el bulbo extraído inmediatamente después de la muerte, se hizo una emulsión espesa en solución fisiológica, la que fué empleada a la dosis de 1 c. c. Cuatro de los perros son vacunados 3, 4, 5 y seis días después, con vacuna de reciente preparación, a dosis normal. Los dos restantes quedaron como testigos. Resultado: Uno de los dos perros no vacunados contrae rabia típica a los 25 días, confirmada por la presencia de corpúsculos de Negri. Tres de los vacunados permanecieron un año en observación, siendo retirados luego sin haber presentado signos de enfermedad durante todo ese tiempo. El cuarto perro murió a los nueve meses y dos días de inyectado, como consecuencia de una nefritis crónica (era un perro muy viejo); no obstante se practicó investigación de corpúsculos de Negri y

se inocularon dos conejos por vía sub-dural, que fueron retirados de experiencia pasados los 3 meses de observación. (Cuadro N.º 8).

CUADRO N.º 8

N.º del perro	Fecha de infección	Fecha de vacunac.	Resultado	Observaciones
42	3 XI/32	6 XI/32	Retirado: 10 XI/32	Nefritis crón. C. Negri e inoc.: Negativo.
43	" " "	7 " "	Muere: 5 VIII/32	
44	" " "	8 " "	Retirado: 10 XI/32	
45	" " "	9 " "	" " "	
46	" " "	Testigo	" " "	
47	" " "	"	Muere: 28 XI/32	

En un segundo lote de cinco perros, hemos empleado vacuna cuya preparación databa de uno y dos meses, junto a vacuna fresca, en la siguiente forma: dos perros son vacunados con vacuna fresca; dos con vacuna de un mes y uno con vacuna de dos meses de preparada. Dos meses después de vacunados fueron sometidos a las mordeduras de un perro atacado de rabia furiosa, habiendo quedado bien mordidos en distintas regiones del cuerpo. El vacunado con vacuna de dos meses murió a los tres días de mordido como consecuencia de las mismas mordeduras, pues el perro mordedor era un animal poderoso y se encarnizó de tal modo con este perrito que cuando fué posible apartarlo, el mordido presentaba un aspecto lamentable. En esta prueba no se hicieron morder perros testigos por carecer de ellos en ese momento. Resultado: Los cuatro perros permanecieron un año en observación sin haber presentado ningún trastorno de su salud. En cuanto a la rabia del mordedor, fué comprobada por C. de Negri y experimentalmente (1 pasaje en 2 conejos). (Cuadro N.º 9).

CUADRO N.º 9

N.º del perro	Fecha de vacunac.	Fecha de prep. vac.	Fecha de mordedur	Resultado	Observaciones
48	5 II/33	5 III/33	5 IV/33	Retirado: 5 IV/33	La rabia del mordedor fué comprobada por C. de Negri y experimentalmente.
49	" " "	" " "	" " "	" " "	
50	" " "	4 I/33	" " "	" " "	
51	" " "	" " "	" " "	" " "	
52	" " "	6 XII/32	" " "	Muere: 8 II/33	

En esta experiencia no se hicieron morder perros testigos, por carecer de ellos en ese momento.

Posteriormente realizamos una experiencia que demuestra la duración de la inmunidad. No fué, sin embargo, con ese propósito que la

iniciamos, sino con el fin de provocar experimentalmente neuro infecciones auto-esterilizables mortales. Creímos que a ello podríamos llegar, infectando perros vacunados desde largo tiempo atrás en los cuales el estado de inmunidad sería débil. Al efecto utilizamos seis perros que manteníamos vacunados desde el 28/VIII/35 los que fueron infectados el 20/VII/36, casi a los once meses. Estos 6 perros y 2 más, testigos, recibieron 1 c. c. de emulsión espesa de sustancia cerebral del perro rabioso N.º 5.674, por vía intra labial. Uno de los testigos murió dos días después de inoculado. Resultado: El perro testigo restante muere de rabia a los 34 días de infectado, con presencia de C. de Negri en el C. de Ammon. De los seis vacunados murieron dos: uno a los siete días de la inoculación, animal que se hallaba en evidente estado de miseria fisiológica (con emulsión de sustancia cerebral se inocularon dos conejos sub-duralmente que a los tres meses de observación son retirados de experiencia); el otro, amaneció muerto a los trece días de inyectado sin que se le hubiera notado enfermo (también se inocularon sub-duralmente dos conejos con sustancia cerebral de este perro, permaneciendo tres meses en observación sin acusar signo alguno de enfermedad). Los otros cuatro perros sobreviven y, a mucho más de un año de inoculados, aún permanecen en nuestro poder.

El resultado de estas experiencias demuestra:

- a) Que la vacuna ha protegido la totalidad de los perros vacunados después de ser infectados hasta seis días antes por inoculación intramuscular.
- b) Que con vacuna teniendo hasta un mes de preparada, han sido protegidos la totalidad de los perros sometidos a las mordeduras múltiples de un rabioso.
- c) Que con la vacuna aplicada once meses antes, han sido protegidos la totalidad de los perros infectados por vía intra labial.

V. — Vacunación extensiva en las condiciones de la práctica. Su aplicación ante y post infección

La vacunación antirrábica preventiva por acto espontáneo de los propietarios de perros, se registra con muy poca frecuencia, de ahí que aún pudiéramos contar con un número reducido de sujetos vacunados en esas condiciones hasta estos últimos tres años. Ha sido a partir de Octubre de 1934, que las vacunaciones se han venido realizando en mayor escala debido a la resolución dictada por el Instituto Antirrábico referente a que toda devolución de perros recogidos en la vía pública por sus perreros se haría, además de llenar los requisitos que ya señalaban, previa vacunación antirrábica por nuestro Instituto. Desde entonces

ces a la fecha hemos tenido oportunidad de aplicar la vacuna a un número de perros que sobrepasan los tres mil y para mayor garantía hemos realizado la operación personalmente en todos estos casos. Como experiencia de vacunación extensiva en las condiciones de la práctica en un medio contaminado, es de una gran significación. Han desfilado así, perros de todas las edades; pertenecientes a las más diversas razas; de distintas tallas, desde el más diminuto faldero hasta los más recios mastines; de ambos sexos; bajo la influencia de distintos estados fisiológicos (y hasta patológicos, en algunos casos), etc. etc., casi siempre en un estado higiénico deplorable; fatigados o excitados y muchas veces sin comer y beber desde uno o más días. A esto debe agregarse la posibilidad de una vacunación post mordedura infecciosa si se tiene en cuenta que las perreras antirrábicas hacen su recorrido de preferencia por los barrios donde se han registrado casos de rabia.

Empleada bajo todas estas diversas circunstancias, la vacuna se ha mostrado eficaz. Salvo rarísima excepción, no tenemos conocimiento de un solo perro vacunado que haya contraído la rabia, no obstante su permanencia en zonas que representaban verdaderos focos de la enfermedad (Cerro, Unión, etc.) o en contacto con rabiosos y hasta mordidos por éstos como documentadamente lo podemos afirmar. Tampoco hemos podido observar accidentes imputables a las llamadas "rabia de laboratorio". Solamente en dos oportunidades se registraron fenómenos de parésia que afectaban el tren posterior, declarados entre los 15 y 25 días después de la vacunación, pero tratados en nuestro Hospital de Clínicas como intoxicaciones de origen intestinal, cedieron hasta desaparecer por completo. También en tres perros se produjo una infección local en el punto de inoculación, de los cuales uno hizo una septicemia mortal; los otros dos se restablecieron rápidamente.

Un cierto número de perros vacunados han sido revacunados, generalmente después de transcurrido un año de la primera vacunación. A este respecto citaremos los perros adiestrados que prestan servicios a la Policía de Montevideo, que en número de 34 fueron vacunados en Marzo de 1936, siendo revacunados en Abril del presente año. Nos limitamos a citar este ejemplo de revacunación porque nos ofrece un valioso testimonio sobre la tolerancia del organismo canino para soportar esta clase de tratamiento sin el más leve inconveniente, debiéndose subrayar que estos animales se hallan bajo rigurosa observación veterinaria permanente. Y para los que creen a quienes propalan — que los hay — que la vacuna aunque no mata gravita desfavorablemente sobre las facultades del perro, ahí tienen donde sufrir el más triste desengaño!

Mencionábamos en líneas anteriores la posibilidad de vacunaciones post mordeduras infecciosas en el conjunto de vacunados, dada la procedencia de un gran número de esos perros; pero aparte de esa even-

tualidad, la vacunación también se ha practicado en perros que se sabían mordidos por otros rabiosos o muy sospechosos, o que habían permanecido en contacto con ellos sin haberse podido comprobar mordeduras. Conceptuamos que estos casos ofrecen mucho interés por la severidad de la experiencia, que permite así valorar el empleo de la vacuna en situaciones muy poco favorables. Todos estos casos los hemos reunido en un cuadro para facilitar la apreciación, donde se destaca el número con que se halla registrado el perro en nuestro protocolo; fecha de vacunación; tiempo que tenía de preparada la vacuna (la que siempre fué conservada a baja temperatura en refrigeradora eléctrica); fecha de mordedura por rabioso comprobado, entendiéndose por tal todo perro que observado clínicamente o no, presentaba corpúsculos de Negri; contacto con rabioso comprobado significa solamente que no se puede certificar la mordedura, ya sea porque no se lo vió morder o porque no presentaba heridas; en algunos casos no se pudo precisar la fecha del contacto, por eso se indica con signo de interrogación; fecha de entrega a su dueño, donde no dejará de llamar la atención que perros en idénticas condiciones hayan sido entregados a distintos plazos. Esto no afecta para nada el período de observación o, mejor dicho, de control a que han sido sometidos todos estos perros, rigurosamente el mismo para todos, un año; pero tratándose de perros cuyos dueños eran personas de responsabilidad y ofrecían la garantía de informar periódicamente del animal, como de restituirlo a nuestra observación conforme se le notare alguna anormalidad, no hemos tenido el menor inconveniente en devolverlo, siempre procediendo de acuerdo con el Instituto Antirrábico. También se refiere el cuadro a mordeduras por "sospechosos" o contacto con los mismos, figurando en esta categoría todos aquellos perros agresores con evidentes manifestaciones de rabia, pero que no fué posible capturar; su número es reducido.

Podemos agregar que algunos de los perros mordidos lo fueron gravemente, entre los que destacaremos los Nos. 18, 28, 30 y B. 18, que presentaban mordeduras múltiples, algunas profundas, en la cabeza. En todos estos casos hemos reforzado la vacunación, empleando una dosis mayor que la común, pero administrada en una sola vez, con excepción del perro B. 18 que se le repitió a los ocho días, en atención a la gravedad de las mordeduras y al largo plazo transcurrido (14 días).

Examinando el cuadro de la referencia (Cuadro N.º 10), podemos apreciar que la vacunación fué practicada la mayoría de las veces en perros que habían sido infectados hasta siete días antes, (en el 76.47 % de los casos), habiéndose aplicado cuatro veces a los 14 días y una vez a los 9, 10, 17 y 18 días de la mordedura o contacto, debiéndose destacar que los dos plazos máximos, 17 y 18 días, corresponden precisamente a perros mordidos que permanecieron bajo nuestra observación

directa siete y tres meses respectivamente, pero de los cuales hemos tenido información hasta cumplido el año de la vacunación.

La vacuna empleada no siempre era de reciente preparación, debiéndose señalar que en dos casos graves, tenía 33 días de preparada (N.º 18, mordido en la cabeza; N.º 339, vacunado diez días después de mordido). De los 47 perros comprendidos en el cuadro, cinco han muerto durante la observación, pudiéndose afirmar que dos murieron de rabia (Nos. 27 y 598); uno a consecuencia de un parto distócico (N.º 19); uno de nefritis (N.º 23) y el restante (N.º 21) que clínicamente fué sospechado de rabia, ésta no pudo ser confirmada ni histológica ni experimentalmente. Creemos de interés examinar por separado los casos de estos perros Nos. 27, 598 y 21.

El N.º 27, murió seis días después de vacunado y quince de mordido, luego de haber hecho una rabia furiosa. Presencia de C. de Negri en el C. de Ammon. La vacuna de reciente preparación fué empleada a dosis corriente para estos casos. Llama la atención el corto período de incubación, pero ello puede guardar relación con el carácter grave de las mordeduras, que las presentaba principalmente en la cabeza y el cuello. Pero también existe la probabilidad de una infección anterior por otro perro, quizás el mismo que originó la rabia del mordedor ya que éste pertenecía al mismo dueño y se hallaban juntos. De cualquier modo, es evidente que la vacunación fué practicada muy tarde, aunque sólo se tratara de las mordeduras percibidas, puesto que ello implicaba la intención de proteger contra una enfermedad que habría de estallar sólo cuatro días más tarde (el animal estuvo dos días enfermo, de modo que la incubación fué de sólo trece días). Pero este caso tiene algo más de interesante. En la jaula del N.º 27, también se alojaba el perro N.º 26, perteneciente a la misma persona, vacunado conjuntamente con su compañero. Este perro había sido mordido 17 días antes de ser presentado a la vacunación por aquel mismo rabioso, pero cuando éste aun no presentaba ninguna manifestación rábica, es decir 5 o 6 días antes de apreciarse los síntomas claros de la enfermedad (observación del propietario). Pues bien, una de las primeras manifestaciones de la rabia furiosa que atacó al N.º 27, fué el encarnizamiento con que mordiera a su compañero de jaula, que, sin embargo, resistió bien y pudo ser devuelto a su amo pasados los seis meses de observación, permaneciendo sin novedad mucho más de un año después del episodio, según información del propietario.

El N.º 598, hizo una rabia parálitica cuyos primeros síntomas fueron observados catorce días después de vacunado, sea a los 15 días de mordido; la muerte se produjo entre el tercero y cuarto días siguientes. Presencia de C. de Negri en el C. de Ammon. También en este caso se ha registrado una breve incubación, pero debe tenerse en cuenta la extrema gravedad de la mordedura en un ojo. Es de hacer constar que

CUADRO N.º 10

N.º del perro	Tiempo de prep. la vac.	Fecha de vacunac.	Fecha de mor. dedura p. ra. bioso compr.	Fecha de con- tacto rabioso comprobado	Tiempo entre infección y vacunación	Fecha de entrega dueño	Fecha de mor- dedura p. ra. "sospechoso"	Fecha de con- tacto con "sospechoso"
18	33 días	17 X/29	13 X/29	12 X/29	4 días	19 III/30		
19 (1)	25 "	19 X/29			7 "			
20	2 "	6 XI/29	1 XI/29		6 "	16 V/30		
21 (2)	2 "	6 XI/29	1 XI/29		6 "			
22	2 "	8 XI/29	1 XI/29		6 "	16 V/30		
23 (3)	12 "	26 XI/29	22 XI/29		4 "			
24	1 "	20 III/30		15 III/30	5 "	Abandon.		
25	1 "	19 I/31	5 I/31		14 "	5 X/31		
26 (4)	2 "	7 X/31	20 IX/31		17 "	11 IV/32		
27	2 "	7 X/31	28 XI/31		9 "			
28	1 "	27 X/31	21 X/31		6 "	15 IV/32		
29	9 "	6 XI/31	5 XI/31		1 "	30 III/32		
30	16 "	12 XI/31	7 XI/31		7 "	11 VI/32		
141 A	2	31 VII/34			(?)	Abandon.		
51 X A	2	31 VII/34			(?)			
126 A	2	31 VII/34			(?)			
167 A	3	31 VII/34			(?)			
168 A	3	31 VII/34			(?)			
17	3	23 X/34		16 X/34	14 días	25 X/34		
18	3	23 X/34		10 X/34	14 "	26 X/34		
19	3	23 X/34		10 X/34	14 "	7 II/35		
20	3	23-31 X/34				25 X/35		
21	27	6 VI/35			16 "	Abandon.		
22	32	1 VIII/35	21 VII/35		10 "			
23	39	6 VIII/35		2 VIII/35	4 "	6 IX/35		
24	48	15 VIII/35	12 VII/35		8 "	4 IX/35		
27	48	15 VIII/35		12 VII/35	3 "	16 IX/35		
44	23	10 IX/35	7 IX/35		2 "	13 XI/35		
47	18	11 IX/35	7 IX/35		4 "	Abandon.		
47	56	25 IX/35	6 IX/35		(?)			
52	11	18 X/35			19 días	2 X/35		
55	20	21 X/35			(?)	23 XI/35		
56	23	21 X/35			2 días	Abandon.		
59	23	21 X/35			2 "	Abandon.		
59 (5)	23	21 X/35			3 "	Abandon.		
59	24	22 X/35			3 "			
60	24	22 X/35			3 "			
60	24	22 X/35			3 "			
60	24	22 X/35			3 "			
61	25	23 X/35			3 "			
61	25	23 X/35			(?)			
61	25	23 X/35			(?)			
62	16	29 X/35		27 X/35	2 días			
64	47	31 X/35			(?)			
66	48	1 XI/35			(?)			
68	17	2 X/35			(?)			
68	17	2 X/35			(?)			
69	10	11 XI/35			(?)			
80	4	14 XII/35			(?)			
80	4	2 XII/35			(?)			
80	4	17 III/36	14 III/36		7 días	16 XII/35	7 XII/35	
109	2	17 III/36	3 V/36		7 "	16 XII/35	7 XII/35	
120	1	4 IV/36			1 "	14 III/36		

(1) 20 XII/29, muere por parto distócico. C. de Negri e inoculaciones: negativos.
 (2) 21 III/30, muere habiendo presentado síntomas de rabia. C. de Negri e inoculaciones: negativos.
 (3) 23 III/30, muere por nefritis intersticial.
 (4) 15 X/31, muere por rabia furiosa.
 (5) 21 VI/34, muere por rabia parálitica.

en el momento de ser vacunado este perro, no se nos informó que hubiera sido mordido por un rabioso, pero pudimos apreciar una marcada congestión del ojo derecho, que atribuimos a alguna contusión. En tal circunstancia, sólo recibió la dosis ordinaria mínima de vacuna. Posteriormente su propietario nos informó sobre la verdadera naturaleza de la mordedura y como ya lo tenía en su poder se le dieron todas las instrucciones necesarias para el caso que la vacuna no llegara a protegerlo. El animal fué reintegrado a nuestra observación desde que acusó los primeros síntomas de la enfermedad. En este caso, pues, la vacuna no tuvo ninguna influencia protectora no obstante haberse empleado 48 horas después de la mordedura. Sólo podría caber como atenuante la dosis mínima inyectada y el carácter excepcionalmente grave de la mordedura.

En cuanto al N.º 21, mencionado ya en el capítulo anterior, murió a los sesenta y ocho días de vacunado, o sea 74 después del contacto. Abatido desde tres días antes, manifestó durante el último algunos síntomas muy sospechosos de rabia. La autopsia practicada por el Instituto de Anatomía Patológica, no reveló ninguna lesión macroscópica. Practicamos investigación de C. de Negri con resultado negativo, habiéndose inoculado con emulsión de sustancia cerebral los conejos Nos. 147 y 148 bajo la duramadre, los que permanecieron tres meses en observación con buena salud. ¿Se trató, en este caso, de una infección mortal auto-esterilizable?

En resumen, hemos aplicado la vacuna en condiciones bastante más severas que las exigidas por la práctica corriente, a más de tres mil perros y sólo ha dejado de proteger contra la rabia a dos caninos en circunstancias excepcionalmente gravísimas de mordeduras anteriores a la vacunación. Estos resultados, además, vienen a confirmar la inocuidad de la vacuna que en trabajos experimentales anteriores ya comprobáramos (1929, loc. cit.).

VI. — La vacuna aplicada a los herbívoros

La vacunación en las especies herbívoras la hemos aplicado, a título de experiencia, casi siempre después de mordeduras por rabiosos comprobados, siendo por esa circunstancia y por tratarse generalmente de animales de estimación, que preferimos realizarla en tres etapas a intervalos no mayores de ocho días. Por otra parte las mordeduras, en la generalidad de estos casos, eran de carácter grave, afectando distintos puntos de la cabeza, frecuentemente los labios, principalmente en los bovinos. En general la vacunación se inició hasta diez días después de la mordedura, excepcionalmente a mayor plazo, graduándose las dosis empleadas según la talla o la edad de los sujetos.

Para facilitar la apreciación, también hemos reunido en un cuadro todos estos casos (Cuadro N.º 11), algunos de los cuales mencionaremos por separado a continuación:

El N.º B. 2, sólo fué inyectado dos veces a seis días de intervalo. Se trataba de un ternero de 3 meses muy mordido en el labio superior por el perro rabioso N.º 522. No se practicó la tercera inyección, deliberadamente, pues luego de la segunda, nos fué donado por su propietario. Este animal fué conservado más de dos años, muriendo a consecuencia de una inoculación experimental de carbunco sintomático.

Un caso semejante nos ofrece el N.º B. 18, también sometido a sólo dos inyecciones a nueve días de intervalo. Se trataba de un ternero de un mes, mordido profundamente en la región crural izquierda por el perro rabioso N.º 4925. Este ternero era conducido por su propietario cada vez que correspondía inyectarlo (habíamos resuelto hacerlo cada 4 días), pero éste lo condujo por segunda vez recién nueve días más tarde y como lo hiciera a los diez días para la tercera inyección, preferimos no inyectarlo y dejarlo en observación. Ha transcurrido más de un año, sin novedad.

El N.º B. 19, figura con una sola inyección porque se pudo comprobar que no había sido mordido.

El N.º B. 6, buey de trabajo que había recibido mordeduras muy extendidas y profundas en la región costal, inferidas por una yegua cuya rabia pudimos certificar por presencia de C. de Negri y experimentalmente por un pasaje en dos conejos. Dado el carácter de las mordeduras y el tiempo ya transcurrido (10 días), se inició la vacunación dentro del mayor pesimismo. En este caso la vacunación fué practicada por los Dres. H. Badano y E. Iraizos, por cuenta de la Dirección de Policía Sanitaria Animal, a quienes hicimos entrega de la vacuna con un día de anticipación a cada inoculación. Conjuntamente con este buey eran vacunados cinco bueyes más (Nos. B. 7, B. 8, B. 9, B. 10, B. 11); una vaca (B. 12); dos terneros (B. 13, B. 14) y un equino (E. 7). Este último casi seguramente mordido por la yegua; de los demás no hay seguridad, aunque todos se hallaban juntos en un establecimiento rural del Departamento de Canelones. Hacemos notar la fuerte dosis empleada. Estos animales, principalmente el B. 6 y el E. 7, fueron objeto de una rigurosa observación, motivando periódicos y minuciosos informes del colega Dr. Badano, no habiendo enfermado ninguno. Han transcurrido ya más de dos años.

El N.º E. 11, también merece ser destacado por la gravedad de las mordeduras. Se trata de un caballo, perteneciente a una Comisaría, que fué profusamente mordido en la región abdominal por el perro rabioso N.º 5139. Permanentemente observado, ya ha pasado más de un año, hallándose bien.

El N.º E. 12, fué objeto de cuatro inoculaciones. Se trataba de un

CUADRO N.º 11 (D)

Especie	Número	Fecha de vacunación	Tiempo de prep. vacuna	Dosis p. vac.	Peso de suero (ancla nerviosa) inyectada	Fecha de mordedura por rab. comprob.	Fecha de contacto con Id. Id.	Fecha de devolución	Tiempo entre infec. y cur.
Equina	E. 1	29/VIII/29	19 días	20 c.c.	gr 3.33	26/VIII/29	---	7/XII/29	3 días
		7/IX/29	7 "	20 "	" 3.33	"	"	"	"
		14/IX/29	1 "	20 "	" 3.33	"	"	"	"
Equina	E. 2	31/VIII/31	1 "	20 "	" 3.33	20/VIII/31	---	18/IX/31	10 "
		6/VIII/31	6 "	20 "	" 3.33	"	"	"	"
		18/VIII/31	1 "	20 "	" 3.33	"	"	"	"
Bovina	B. 1	2/VIII/34	1 "	20 "	" 5.00	20/VI/34	---	15/X/34	14 "
		10/VII/34	1 "	20 "	" 3.33	"	"	"	"
		31/VII/34	1 "	20 "	" 3.33	"	"	"	"
Equina	E. 3	23/IX/34	1 "	20 "	" 3.33	17/IX/34	---	22/XII/34	5 "
		29/IX/34	1 "	20 "	" 3.33	"	"	"	"
		8/X/34	1 "	20 "	" 3.33	"	"	"	"
Bovina	B. 2	4/X/34	13 "	10 "	" 1.66	30/IX/34	---	Desarrollo	1 "
		10/X/34	5 "	10 "	" 1.66	"	"	"	"
Equina	E. 4	1/IX/34	3 "	20 "	" 3.33	30/X/34	---	Desarrollo	3 "
		12/X/34	14 "	20 "	" 3.33	"	"	"	"
		17/X/34	19 "	20 "	" 3.33	"	"	"	"
Equina	E. 5	9/III/35	27 "	20 "	" 3.33	4/III/35	---	21/V/35	5 "
		16/III/35	26 "	20 "	" 3.33	"	"	"	"
		23/III/35	42 "	20 "	" 3.33	"	"	"	"
Bovina	B. 3	17/IV/35	11 "	20 "	" 3.33	9/IV/35	---	22/VII/35	5 "
		24/IV/35	18 "	20 "	" 3.33	"	"	"	"
		30/IV/35	24 "	20 "	" 3.33	"	"	"	"
Equina	E. 4	17/IV/35	11 "	10 "	" 1.66	9/IV/35	---	22/VII/35	8 "
		24/IV/35	18 "	10 "	" 1.66	"	"	"	"
		30/IV/35	24 "	10 "	" 1.66	"	"	"	"
Bovina	B. 5	5/V/35	39 "	10 "	" 1.66	18/IV/35	---	Rebota 22/V/35	18 "
		12/V/35	2 "	12 "	" 2.00	"	"	"	"
Equina	E. 6	25/V/35	12 "	20 "	" 3.33	23/V/35	---	29/VIII/35	2 "
		1/VI/35	29 "	20 "	" 3.33	"	"	"	"
		3/VI/35	27 "	20 "	" 3.33	"	"	"	"

CUADRO N.º 11 (II)

Especie	Número	Fecha de vacunación	Tiempo de prep. vacuna	Dosis p. vez	Peso de sustancia nerviosa inyectada (grs.)	Fecha de morbilidad deducida por comprobación	Fecha de contacto con id. id.	Fecha de devolución	Tiempo entre infec. y vac.
Bovina	B. 6	11/VI/35	21 días	50 cc.	Grs. 8.33	1/VI/35	---	Canebrones	10 días
		18/VI/35	1 "	50 "	" 8.33	---	---		
		23/VI/35	3 "	50 "	" 8.33	---	---		
Bovina	B. 7	11/VI/35	21 "	30 "	" 5.00	---	1/VI/35	"	10 "
		18/VI/35	1 "	30 "	" 5.00	---	---		
		25/VI/35	3 "	30 "	" 5.00	---	---		
Bovina	B. 8	11/VI/35	21 "	30 "	" 5.00	---	1/VI/35	"	10 "
		18/VI/35	1 "	30 "	" 5.00	---	---		
		25/VI/35	3 "	30 "	" 5.00	---	---		
Bovina	B. 9	Id. id. id.	3 "	30 "	" 5.00	---	1/VI/35	"	10 "
Bovina	B. 10	Id. id. id.	3 "	30 "	" 5.00	---	1/VI/35	"	10 "
Bovina	B. 11	Id. id. id.	3 "	30 "	" 5.00	---	1/VI/35	"	10 "
Bovina	B. 12	Id. id. id.	3 "	20 "	" 3.33	---	1/VI/35	"	10 "
Bovina	B. 13	Id. id. id.	3 "	20 "	" 3.33	---	---	"	10 "
		Id. id. id.	3 "	20 "	" 3.33	---	---		
		Id. id. id.	3 "	20 "	" 3.33	---	---		
Bovina	B. 14	Id. id. id.	3 "	10 "	" 1.66	---	1/VI/35	"	10 "
		Id. id. id.	3 "	10 "	" 1.66	---	---		
		Id. id. id.	3 "	10 "	" 1.66	---	---		
Equina	E. 7	Id. id. id.	3 "	30 "	" 5.00	1/VI/35	---	"	10 "
		Id. id. id.	3 "	30 "	" 5.00	---	---		
		Id. id. id.	3 "	30 "	" 5.00	---	---		
Equina	E. 8	23/VIII/35	26 "	30 "	" 5.00	14/VI/35	---	15/XI/35	8 "
		29/VIII/35	12 "	23 "	" 3.66	---	---		
		6/IX/35	13 "	22 "	" 3.66	---	---		
Equina	E. 9	11/IX/35	18 "	23 "	" 3.83	8/IX/35	---	15/XI/35	8 "
		18/IX/35	4 "	23 "	" 3.83	---	---		
		25/IX/35	11 "	23 "	" 3.83	---	---		

CUADRO N.º II (IV)

Especie	Número	Fecha de vacunación	Tiempo de prep. vacuna	Dosis p. vez	Paso de sus- tancia nervio- sa inyectada	Fecha de mor- tedura por rab. comprob.	Fecha de contacto con id. id.	Fecha de devolución	Tiempo entre infect. y vac.
Equina	E. 12	9 IX 36	10 días	22 c.c.	Gr. 3.66	4 IX 36	—	29 XI 36	5 "
		14 IX 36	1 "	22 "	" 3.66	—	—	—	—
		21 IX 36	4 "	26 "	" 4.33	—	—	—	—
		26 IX 36	3 "	28 "	" 4.33	—	—	—	—
Equina	E. 13	10 IX 36	11 "	20 "	" 3.33	—	4 IX 36	30 IX 36	3 "
		14 IX 36	1 "	22 "	" 3.66	—	—	—	—
		21 IX 36	4 "	26 "	" 4.33	—	—	—	—
		26 IX 36	1 "	28 "	" 4.33	—	—	—	—
Bovina	B. 23	26 II 37	25 "	22 "	" 3.66	23 II 37	—	Rabia 30 III 37	7 "
		2 II 37	4 "	22 "	" 3.66	—	—	—	—
		6 II 37	1 "	22 "	" 3.66	—	—	—	—
Caprina	C. 1	23 II 37	23 "	14 "	" 3.33	15 II 37	—	19 V III 37	4 "
		27 II 37	1 "	12 "	" 2.00	—	—	—	—
Equina	E. 14	17 III 37	6 "	22 "	" 3.66	13 III 37	—	30 III 37	4 "
		20 III 37	1 "	20 "	" 3.33	—	—	—	—
		22 III 37	3 "	22 "	" 3.66	—	—	—	—
Caprina	C. 2	17 III 37	5 "	14 "	" 2.33	13 III 37	—	3 IV 37	6 "
		20 III 37	1 "	14 "	" 2.33	—	—	—	—
Equina	E. 15	19 III 37	6 "	22 "	" 3.66	13 III 37	—	Conducido trabajando	5 "
		20 III 37	1 "	22 "	" 3.66	—	—	—	—
		22 III 37	3 "	22 "	" 3.66	—	—	—	—

equino de tiro pesado, gran talla, de 17 años de edad, presentando mordeduras muy extendidas en la región metacarpiana izquierda, originadas por el perro rabioso N.º 6108. Luego de la segunda inyección se produjo tumefacción local que se resolvió por un hematoma que fué necesario abrir y curar. Además, dos días después de la última inyección, este animal sufrió la fractura del ilión como consecuencia de una caída en el box. Fué devuelto a su propietario completamente sano, sin que esos accidentes hayan influido en la acción de la vacuna.

El N.º C. 1, es una cabra mordida siete días antes de iniciarse la vacunación por el perro rabioso N.º 7437. Aún permanece bajo nuestro control, pasados ya los siete meses de mordida. Lo interesante de este caso es que otra cabra del vecindario había estado en contacto con el mismo perro rabioso, pero el hecho se había ocultando quedando sin vacunarse. A los 38 días moría de rabia, diagnosticada clínicamente y luego confirmada por la presencia de C. de Negri.

Mencionaremos todavía el N.º E. 15, equino de 15 años de edad, mordido cinco días antes por el perro rabioso N.º 7624. A este animal se le inyectó la vacuna cada dos días, sin haber interrumpido su trabajo. Este caballo pertenecía a un verdulero ambulante y ese género de trabajo ininterrumpido no parece haber perjudicado la acción de la vacuna. Lleva seis meses de mordido.

Finalmente tenemos los casos correspondientes a los Nos. B. 5, B. 23 y E. 10, muertos de rabia. El E. 10, es el mular que hizo la infección auto-esterilizable ya considerado en capítulo anterior.

El N.º B. 5, era una ternera de 3 meses, gravemente mordida en los labios por el perro rabioso N.º 1644, siendo presentada a la vacunación 18 días después de mordida. Puede decirse que con una incubación casi a término, tratándose de un animal tan joven y dado el carácter de las mordeduras. No obstante fué sometida a la vacunación, pero cuando se le hizo la segunda inoculación, a los siete días de la primera, ya hacía dos días que se mostraba inapetente. Era la iniciación de la enfermedad, la que evolucionó lentamente, en once días, bajo forma de rabia muda. Presentó abundancia de C. de Negri.

El N.º B. 23, era un ternero de un año, mordido en la cara y un garrón por el perro rabioso N.º 7245, siendo presentado a la vacunación tres días después. A los dos meses de mordido presenta síntomas de rabia furiosa, la que evolucionó en siete días. C. de Negri en el C. de Ammon, muy abundantes, bien desarrollados, con bellas estructuras. Practicamos inoculaciones experimentales, partiendo de la sustancia del C. de Ammon, con el propósito de poder apreciar las propiedades del virus de calle luego de ese pasaje a través del sujeto vacunado. De ello resulta tratarse de un virus que poseía la actividad normal que caracteriza la cepa de

nuestro medio, no habiendo sufrido modificaciones en ese pasaje. Se ha mostrado, en cambio, singularmente apto para la fijación, lo que hemos podido comprobar luego de algunos pasajes. Es así como hemos asistido a la pérdida de su propiedad negrígena, tan destacada, que ha sido total al quinto pasaje luego de haberse debilitado gradualmente en los pasajes anteriores. También el período de incubación se ha venido abreviando con relativa rapidez; actualmente es de ocho días, correspondiendo al 13.º pasaje. Sobre todo esto posiblemente podamos volver en un próximo trabajo; ahora sólo nos interesa destacar que en este caso, N.º B. 23, la vacuna no ha conferido la menor protección, ni tampoco ha ejercido influencia alguna sobre el comportamiento ulterior del virus.

A los casos reunidos en el cuadro que acabamos de examinar, podemos agregar algunas vacunaciones practicadas últimamente en animales de estas especies, por los Veterinarios Regionales de la Dirección de Ganadería de Artigas y Rivera, a quienes enviamos vacuna e instrucciones para su aplicación. En estos departamentos, principalmente en sus capitales, se han producido en estos últimos tiempos numerosos casos de rabia en los carnívoros, de ahí que estas vacunaciones puedan ser consideradas como practicadas post-infección, aunque la rabia del mordedor sólo haya sido objeto de sospecha o diagnóstico únicamente clínicos, pues no hemos recibido el material correspondiente para someterlo a las pruebas de laboratorio. Aunque tampoco haya transcurrido tiempo suficiente como para formar juicio definitivo, citamos estos casos porque, por el momento, sirven para demostrar el grado de tolerancia de esas especies frente a la inoculación de dosis considerables de vacuna, lo que implica, por lo menos, una prueba de inocuidad con respecto a la sustancia nerviosa heteróloga. Ante la perspectiva de una muerte por rabia, ya que estos animales eran sometidos a la vacunación largo plazo después de mordidos, no hemos querido perder la oportunidad que se nos brindaba para apreciar los efectos de una vacunación que denominaremos "intensiva", puesto que los propietarios aceptaban cualquier experiencia orientada hacia la salvación de sus animales. Sólo destacaremos tres de estos casos, por ser los mejor documentados.

1) Toro de pedigree, normando, "Cupidon 19", de casi 9 años de edad, mordido en el hocico el 6/II/37 por un perro que presentaba síntomas de rabia. Recién pudo ser vacunado el 16/III/37, o sea a los 38 días de mordido y se hizo inyectando la vacuna bajo la piel durante tres días consecutivos a las dosis de 80, 80 y 85 c.c., respectivamente. En cuanto al perro mordedor, sólo se sabe que había muerto, ignorándose si sacrificado o no. Posteriormente a la vacunación del toro, se produjo un caso de rabia en un perro del mismo establecimiento que, a su vez, mordió a varios perros, siendo todos sacrificados (Informe del Dr. Murialdo). De cualquier modo, creemos que las mordeduras recibidas por este toro difícilmente hayan sido infecciosas. Ya han pasado más de siete meses.

2) Equino de 14 años de edad, mordido el 13IV37 por un perro que presentaba síntomas de rabia (luego sacrificado). Sometido a la vacunación 17 días después. Se le inocularon 70 c.c. en tres días consecutivos. Hemos recibido informes favorables del Dr. Murialdo, cuatro meses más tarde.

3) Bovino (vaca lechera), de 9 años de edad, mordida el 13V37 por un perro que presentaba síntomas de rabia (sacrificado). Vacunada once días después, recibiendo 100 c.c. de vacuna en dos días consecutivos. Tenemos informes favorables del Dr. Murialdo a tres meses de mordido.

Resumiendo, podemos expresar que la vacuna aplicada a los herbívoros luego de mordidos por perros atacados de rabia, o en contacto con los mismos, ha sido bien tolerada por todos los sujetos, aún inoculada a dosis considerables. En tres casos, sobre un total de cuarenta y uno (Cuadro N.º 11), se ha mostrado desprovista de propiedades protectoras (7.56 %); no habiendo adquirido la enfermedad el 92.44 % de los vacunados, entre los cuales figuran varios gravemente mordidos.

VII. — Influencia de la vacunación, practicada parcialmente, en la lucha profiláctica contra la rabia en Montevideo

Con el mes de Octubre de 1934, iniciamos la vacunación de todos los perros que, recogidos en la vía pública por las perreras antirrábicas, eran devueltos a sus dueños. Llevamos cumplidos tres años en esa tarea, lo que ha permitido aplicar la vacuna a un número de perros superior a tres mil. Ese número, limitado a 538 durante el primer año, se ha visto acrecentado a más del doble en cada uno de los años siguientes, 1276 y 1334, respectivamente.

Por otra parte, algunos meses antes de aquella fecha, se nos había confiado el cometido de someter a las correspondientes pruebas de laboratorio todos los materiales procedentes de animales rabiosos o sospechosos remitidos por el Instituto Antirrábico. Esa circunstancia nos ha permitido llevar un control riguroso sobre la marcha de la rabia en Montevideo, pues los animales en esas condiciones son, en su casi totalidad, recogidos por aquel Instituto y las restantes son directamente enviados a nuestra Facultad, sea a la Clínica, sea para su autopsia, pero, en todos los casos, siempre la investigación de laboratorio la realizamos nosotros. Estamos en condiciones, pues, de apreciar con toda exactitud el grado de difusión de la enfermedad en nuestra Capital, principalmente respecto a estos tres últimos años en que nuestra documentación ha sido completa.

A fin de que se pueda apreciar con precisión y facilidad las alternativas sufridas por la marcha de la rabia desde que se inició la vacunación de los perros rescatados en el Instituto Antirrábico, hemos trazado la gráfica que luce a continuación, donde la línea roja indica los casos de rabia y la negra casos investigados con resultado negativo. Es un extracto gráfico de todas las investigaciones destinadas al diagnóstico para Montevideo, practicadas durante los tres últimos años, debiendo hacer notar que cada año lo contamos de Octubre a Setiembre para que coincida exactamente con la fecha en que se iniciaron las vacunaciones. Pasaremos en revista, brevemente, un ligero resumen:

El primer año se registra un total de 408 investigaciones, resultando positivas 158, o sea un 38,72 %.

El segundo año, en un total de 465 investigaciones, resultan positivas 112, o sea un 24,08 %.

Este último año hemos practicado 384 exámenes, de los cuales 49 con resultado positivo, o sea el 12,76 %.

Como se vé, la rabia ha venido declinando progresivamente en el curso de estos últimos tres años, registrándose en el 1936-37 una cifra inferior al tercio de la obtenida en 1934-35.

En cuanto al número de perros vacunados, ya hemos visto que de 538 que figuran en el primer año, aumentó a 1276 y 1334 en los dos siguientes, respectivamente.

Parecería, pues, que existe una relación favorable entre la disminución de la rabia con el aumento de los perros vacunados. Sin embargo, no podríamos formular un juicio concreto con respecto a la influencia ejercida por la vacunación, pues por favorable que haya sido, también debe considerarse la parte correspondiente a otros factores que actúan en la lucha profiláctica que, complementándose con las vacunaciones, forman un conjunto de medidas, adoptadas por el Instituto Antirrábico, cuya eficacia ya se debe reconocer. Nos limitaremos tan sólo, por ahora, a señalar que el número de casos de rabia registrado en Montevideo en estos tres últimos años, ha experimentado un sensible descenso, que coincide con la aplicación, siempre en aumento, de la vacuna antirrábica a los perros recogidos en la vía pública y luego rescatados por sus dueños.

CONCLUSIONES

1) El virus fijo empleado en la elaboración de nuestra vacuna, que se ha mostrado activo hasta en diluciones a 1 p. 500.000 (1 vez sobre 4), debe ser catalogado entre los virus fijos de más elevada actividad.

2) La aptitud septineurítica de este virus, ha sido bien manifiesta en nuestras experiencias, habiéndolo comprobado siempre, en forma más o menos activa, al nivel de los nervios periféricos, sciático y braquial, de los conejos muertos bajo su acción.

3) Este virus inoculado bajo forma de vacuna, no ha podido ser encontrado ni en la saliva ni en la sustancia encefálica de los perros vacunados.

4) Los perros vacunados sometidos a la infección con virus de calle, por mordedura o inoculación experimental, no han eliminado virus por la saliva ni ha sido posible comprobarlo al nivel de la sustancia encefálica.

5) En algunos casos en que la vacunación antirrábica post-mordedura infecciosa no ha sido suficiente para proteger contra la infección, ésta se puede revelar por manifestaciones clínicas tan poco típicas para la rabia, que sólo la prueba experimental apenas puede aclarar, previniéndose que una negatividad de la misma no permita excluir en forma absoluta la verdadera naturaleza rábica de la enfermedad. Estas formas atípicas de la rabia deben ser consideradas como la expresión de la acción concomitante y antagónica ejercida por ambos virus, patógeno y antígeno, lo que, a su vez, puede traducirse por una neuro-infección mortal auto-esterilizable con ausencia de corpúsculos de Negri, o ser el punto de arranque de la misma con sus características conocidas.

6) Protección del perro contra la rabia por la vacunación:

a) La vacuna ha protegido la totalidad de los perros, después de ser infectados hasta seis días antes de su aplicación por inoculación intramuscular.

b) Con vacuna teniendo hasta un mes de preparada, han sido protegidos la totalidad de los perros sometidos a las mordeduras múltiples de un rabioso.

c) Con la vacuna aplicada once meses antes, han sido protegidos la totalidad de los perros infectados por vía intralabial.

d) La vacuna aplicada en condiciones bastante más severas que las exigidas por la práctica corriente, a más de tres mil perros, sólo ha dejado de proteger contra la rabia a dos caninos en circunstancias excepcionalmente gravísimas de mordeduras anteriores a la vacunación.

7) La vacuna aplicada a los herbívoros luego de mordidos por perros atacados de rabia o en contacto con los mismos, ha sido bien tolerada por todos los sujetos, aún inoculada a dosis considerables. En tres casos, sobre un total de cuarenta y uno, se ha mostrado desprovista de propiedades protectoras (7.56 %); no habiendo adquirido la enfermedad el 92.44 % de los vacunados, entre los cuales figuran varios gravemente mordidos.

8) El número de casos de rabia registrado en Montevideo en estos tres últimos años, ha experimentado un sensible descenso, que coincide con la aplicación, siempre creciente, de la vacuna antirrábica a los perros recogidos en la vía pública y luego rescatados por sus dueños.

(Instituto de Bacteriología de la Facultad de
Veterinaria de Montevideo.)