

# UNA DEMOSTRACION, SOBRE EL TERRENO, DE LA LUCHA ANTIRRABICA UTILIZANDO VACUNA CULTIVADA EN EMBRION DE POLLO\*

POR M. M. KAPLAN, V.M.D., M.P.H.

*Veterinario Jefe de Salud Pública, División de los Servicios de Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza*

Y. GOOR, M.R.C.V.S.

*Director, División de Enfermedades Transmisibles, Servicios de Veterinaria, Ministerio de Agricultura, Jerusalén, Israel*

E. S. TIERKEL, V.M.D., M.P.H.

*Encargado de las Actividades de Lucha Antirrábica, Servicios de Salud Pública, Departamento de Sanidad, Educación y Bienestar de los Estados Unidos, Centro de Enfermedades Transmisibles, Atlanta, Ga., E. U. A.*

*Consultor de Rabia, División de los Servicios de Enfermedades Transmisibles, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza*

En la primera reunión del Comité de Expertos en Rabia, de la OMS, en 1950 (7), se recomendó que la OMS patrocinara la demostración de un programa de lucha antirrábica en perros, en alguna región donde la rabia canina fuera enzoótica. Se recomendó la inmunización colectiva de perros con vacuna de virus vivo modificada, preparada en embrión de pollo, además de las medidas sanitarias usuales de control. Cuidadosos estudios de laboratorio y un limitado uso sobre el terreno han demostrado que esta vacuna es segura y de gran valor inmunizante. La Tercera Asamblea Mundial de la Salud aprobó la recomendación del Comité de Expertos.

A fin de efectuar como corresponde la demostración en el terreno y poder determinar el valor de la vacuna, fué necesario escoger una zona de limitadas dimensiones donde la rabia fuera altamente enzoótica. Otros requisitos consistieron en servicio de veterinaria y de salud pública bien organizados, con medios apropiados, y el propósito de realizar la campaña de acuerdo con las técnicas establecidas.

Después de estudiar varias posibilidades, se consideró a la República de Israel como lugar conveniente. En el Cuadro No. 1 figuran las estadísticas de rabia en animales, correspondientes a Palestina, de 1932 a 1948, y al nuevo Estado de Israel hasta octubre de 1953. Como puede verse, de 1932 a 1950, año en que comenzó la demostración, el número anual de casos de rabia de animales varió entre 50 y 333, que es una alta incidencia, teniendo en cuenta la extensión del país. Los servicios de veterinaria y de salud pública de Israel se organizaron bien y se equiparon convenientemente. Esto permitiría obtener buenos informes y que se

\* Publicado en inglés en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 10, No. 5, p. 743, 1954.

ejecutara el programa con la necesaria verificación y observación subsiguiente de todos los casos sospechosos o comprobados de rabia en animales. La campaña en sí fué dirigida por los Servicios de Veterinaria del Estado, proporcionando la OMS la orientación técnica.

CUADRO NO. 1.—*Incidencia de la rabia y actividades de control en Israel, 1932-53*

Año	Número de animales rabiosos	Actividades de control	
		Número de animales exterminados	Número de animales vacunados
1932	172	21,466	Insignificante
1933	112	29,433	"
1934	129	10,640	"
1935	105	21,352	"
1936	87	16,426	"
1937	165	19,930	"
1938	85	25,000	"
1939	145	13,000	"
1940	333	30,824	"
1941	330	54,052	"
1942	71	62,750	"
1943	73	38,603	"
1944	67	37,357	"
1945	50	38,343	"
1946	74	38,780	"
1947	84	46,328	"
1948	99	15,181	"
1949	194	17,098	"
1950	68	4,072	1,620
1951	10	5,118	14,147
1952	11	15,003	9,253
1953*	5		5,000

\* Los primeros 10 meses.

#### LA VACUNA

Se empleó una vacuna modificada de virus vivo, consistente en el cuadragésimo al quincuagésimo pase en huevo de cepa (3) Flury adaptada al embrión de pollo, en total 28,000 dosis, y 2,000 dosis de cepa (2) Kelev adaptada al embrión de pollo.

Se usaron dos tipos de preparación de vacuna. El primero<sup>a</sup> era un producto comercial congelado en seco, de cepa Flury, en envase de una sola dosis o de varias dosis. Esta vacuna, restituida con 3 ml de agua destilada, contenía una suspensión al 33 $\frac{1}{3}$ % de embriones íntegros de pollo, infectados. Para la preparación de la vacuna se inocularon embriones de siete días de incubación vía el saco membranoso de la yema del huevo y se incubaron durante 9 ó 10 días más. Se homogeneizó todo

<sup>a</sup> Donado generosamente por los Laboratorios Lederle, American Cyanamid Company, Pearl River, N. Y., E. U. A.

el embrión, menos la yema, membranas y flúidos, se pasó por un filtro de gasa, se diluyó y se secó al vacío. Se envió la vacuna por vía aérea de Nueva York a Lod, Israel, en cajas de cartón conteniendo anhídrido carbónico solidificado. Se recibieron los embarques 36 horas después de haber sido despachados de Nueva York y al llegar a Lod las consignaciones se colocaron inmediatamente en refrigeración (+4° a +8° C). La vacuna se colocaba en termos empacados en hielo para llevarla al lugar en que había de hacerse la vacunación de los perros, y se utilizaba dentro de un período de una a dos horas después de restituida con el diluyente. Pasado este período, se descartaba la vacuna restituida que no se había usado. Se devolvieron a Nueva York frascos de muestras típicas de vacuna desecada tomadas en el aeropuerto de Lod y en las estaciones de vacunación de todo el país, con el fin de poner de nuevo a prueba su potencia. No se observó disminución importante de potencia. En la campaña se utilizaron aproximadamente 26,000 dosis de este producto.

El segundo tipo de vacuna mencionado más adelante se utilizó solamente en el distrito de Haifa y fué preparado por el Laboratorio de Virus del Servicio Estatal de Veterinaria, Haifa. Se produjo un total de 4,000 dosis. Se prepararon 2,000 dosis del cuadragésimo al quincuagésimo pase en huevo de la cepa Flury y las restantes 2,000 dosis de la cepa Kelev. La vacuna de cepa Flury producida en el Laboratorio de Haifa es semejante al producto comercial, salvo por las siguientes modificaciones:

(a) Los embriones infectados se recogieron al séptimo día, en vez del noveno o décimo día después de la inoculación del saco membranoso de la yema.

(b) La suspensión emulsionada de embrión íntegro se centrifugó durante 5 minutos a razón de 1,000 revoluciones por minuto (r.p.m.) y la porción sobrenadante se congeló rápidamente y se mantuvo a -20°C hasta que se usó. Algunos lotes de esta vacuna fueron congelados en seco. Las pruebas de potencia de la vacuna congelada, efectuadas en el Laboratorio de Virus, Servicios de Salud Pública de los Estados Unidos, Montgomery, Ala. demostraron que este producto tenía aproximadamente la misma potencia que una muestra de la vacuna de cepa Flury producida comercialmente. La dosis tanto de la vacuna congelada como de la vacuna desecada después de restituidas fué de 3 ml.

El Laboratorio de Virus de Haifa suspendió las modificaciones descritas en los párrafos (a) y (b), en octubre de 1952, y las 2,000 dosis de vacuna de cepa Kelev fueron preparadas de modo semejante al producto comercial ya descrito.

Las vacunas de Haifa se usaron dentro de un período de 1 a 2 horas después de la restauración con agua destilada, en el caso de la vacuna desecada, o después del deshielo de la vacuna congelada. Durante el período de 1 a 2 horas, las vacunas se mantuvieron frías y las porciones no usadas se desecharon.

Se hicieron inoculaciones intramusculares de 3 ml de vacuna en la parte posterior de los músculos carnosos del muslo.

#### ORGANIZACIÓN DE LA CAMPAÑA

Los principales elementos de la campaña consistían en establecer o utilizar, caso de que existiesen ya los medios, (1) inscripción sistemática e inoculación de los perros en todo el país; (2) eliminación de los perros vagabundos y control de los animales salvajes (wildlife); y (3) diagnóstico clínico y de laboratorio de todos los animales sospechosos de rabia. Se tratará brevemente de cada materia.

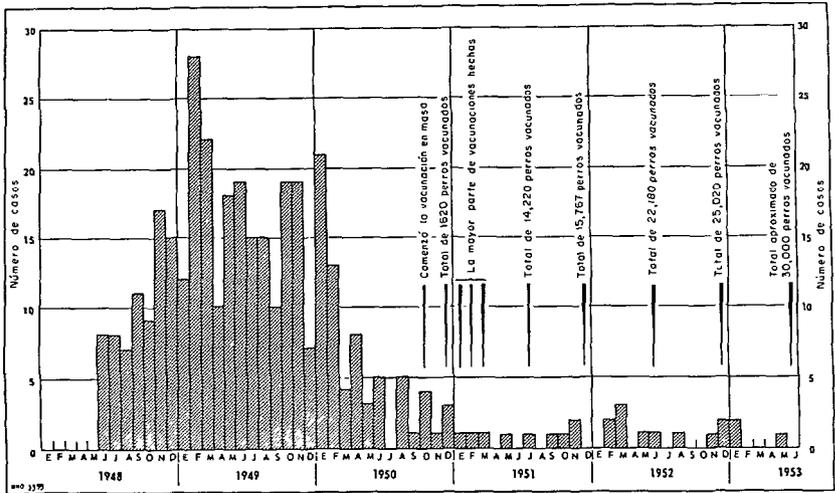
**Inscripción e inoculación de los perros.**—Los veterinarios municipales y del Estado y sus ayudantes llevaron a cabo la vacunación e inscripción de los perros. Esta medida fué precedida de una intensa campaña de publicidad por medio de la radio, la prensa y cartelones. Primero se informó al país en general de la campaña en el otoño de 1950, y a continuación se hizo la publicidad por regiones a medida que les llegaba su turno. Se dictaron órdenes exigiendo la inscripción e inoculación de todos los perros de seis meses de edad o más. Al principio el ritmo de la campaña fué lento en las distintas partes del país, pero gradualmente las actividades fueron tomando impulso y la inmensa mayoría de las inoculaciones se hicieron en 1951. Subsiguientemente se tomaron las disposiciones necesarias para la inoculación de los perros que habían alcanzado los seis meses de edad después de iniciada la campaña. En la Fig. 1 puede verse el progreso de la campaña de inscripción e inoculación. Se calculó que para principios de 1952 se había inoculado el 90 % de los perros de 6 meses o más, pero en junio de 1953 esta proporción había bajado a 70 % aproximadamente debido a las dificultades que presentaban los nuevos grupos de población inmigrante.

No se cobraba nada al dueño del perro por la inscripción ni por la inoculación.

**Eliminación de los perros vagabundos y control de los animales salvajes.**—Tres grupos compuestos por cuatro hombres cada uno, recorrían la parte norte, central y sur del país a fin de eliminar los perros vagabundos y reducir el número de animales salvajes. Contaban con un camión para este fin y las operaciones se efectuaban en la estación principal de cuarentena de Tel-Mund, situada hacia el centro del país según la distribución actual de la población. Uno de los miembros de cada grupo se encargaba, en las zonas rurales, de matar a tiros a los perros vagabundos y los otros tres colocaban cebos envenenados para reducir el número de chacales. El envenamiento se hacía colocando polvos de estriénina en las incisiones hechas en un burro muerto. Se usaban también pequeñas porciones de carne en las que colocaban cápsulas de estriénina. En las ciudades se recogían los perros vagabundos para encerrarlos y exterminarlos por medio de gas. Las actividades

relativas a la eliminación de perros vagabundos y al control de los animales salvajes no pudieron realizarse en gran escala hasta fines de 1951 debido a la escasez en el país de estricnina y de cartuchos para las escopetas.

FIG. 1.—Incidencia mensual de la rabia en animales antes y después de la vacunación colectiva de perros: Mayo 1948-junio 1953.



**Diagnóstico clínico y de laboratorio de los animales sospechosos.**— Se han dado cuidadosas instrucciones a todos los veterinarios y funcionarios de sanidad sobre la detención y observación de perros sospechosos y el envío de especímenes a un laboratorio central para el diagnóstico. En Jerusalén, Beersheba, Tel Aviv, Haifa y Tel-Mund se establecieron estaciones de cuarentena destinadas a servir a las varias zonas del país para la detención y observación de perros. Los perros sospechosos de rabia o que habían mordido a alguna persona, se detenían durante 10 días. Si al cabo de ese tiempo aparecían clínicamente normales, se devolvían a sus dueños siempre que los animales hubieran sido vacunados; los perros no vacunados se exterminaban.

Los especímenes de cerebro de animales muertos bajo sospecha de rabia se enviaban a la Sección de Patología del Instituto Veterinario, en Tel Aviv, para el diagnóstico de laboratorio. La mitad del cerebro se enviaba en glicerol amortiguado y la otra mitad en formalina o en fijador Stieve (solución formolizada de cloruro mercúrico). Las secciones histopatológicas se prepararon y colorearon por el método de hematoxilina de Heidenhain y también por la coloración de tejido conectivo de Mallory; para los cortes se usó solamente el hipocampo. Todos los especímenes glicerizados estuvieron sujetos a la prueba biológica por medio de la

técnica intracerebral en ratones. En los pocos especímenes recibidos de cerebro fresco se empleó la sencilla técnica de aplicación de tejido usando la coloración Sellers.

### RESULTADOS

El Cuadro No. 1 y la Fig. 1 muestran la notable baja y el constante bajo nivel de casos de rabia animal a partir de 1951. La notificación de la rabia en animales estuvo basada en los signos clínicos observados por competentes veterinarios, confirmados, siempre que era posible, por el examen de laboratorio. El Cuadro No. 2 da los casos de rabia confirmados por el laboratorio, según la especie animal, correspondientes a 1948-53. Una comparación de los totales del Cuadro No. 2 con los del Cuadro No. 1 de los mismos años, revela que un alto porcentaje de los casos de rabia notificados fueron confirmados por el laboratorio. En los resultados no se incluyen los casos sospechosos de rabia en animales que resultaron negativos al examen de laboratorio.

Los casos de rabia de diferentes especies animales correspondientes a 1951-1953 (los primeros seis meses de 1953 solamente) fueron los siguientes: 20 perros, 3 reses vacunas, 1 chacal, y 1 mula.<sup>b</sup> La distribución geográfica de esos casos se ve en la Fig. 2, y se observará que casi todos los casos ocurrieron cerca de las fronteras con los países vecinos en que se sabe que la rabia es enzoótica.

CUADRO No. 2.—Casos de rabia en animales, confirmados por el laboratorio. Marzo, 1948, a mayo, 1953

Animales	1948	1949	1950	1951	1952	1953
Perro.....	41	80	28	7	7	3
Gato.....	9	4	2	—	—	—
Chacal.....	3	20	3	—	—	—
Rumiante.....	15	27	11	1	2	—
Equino.....	2	7	—	—	1	—
Otros.....	—	—	—	—	—	—
Total.....	70	138	44	8	10	3

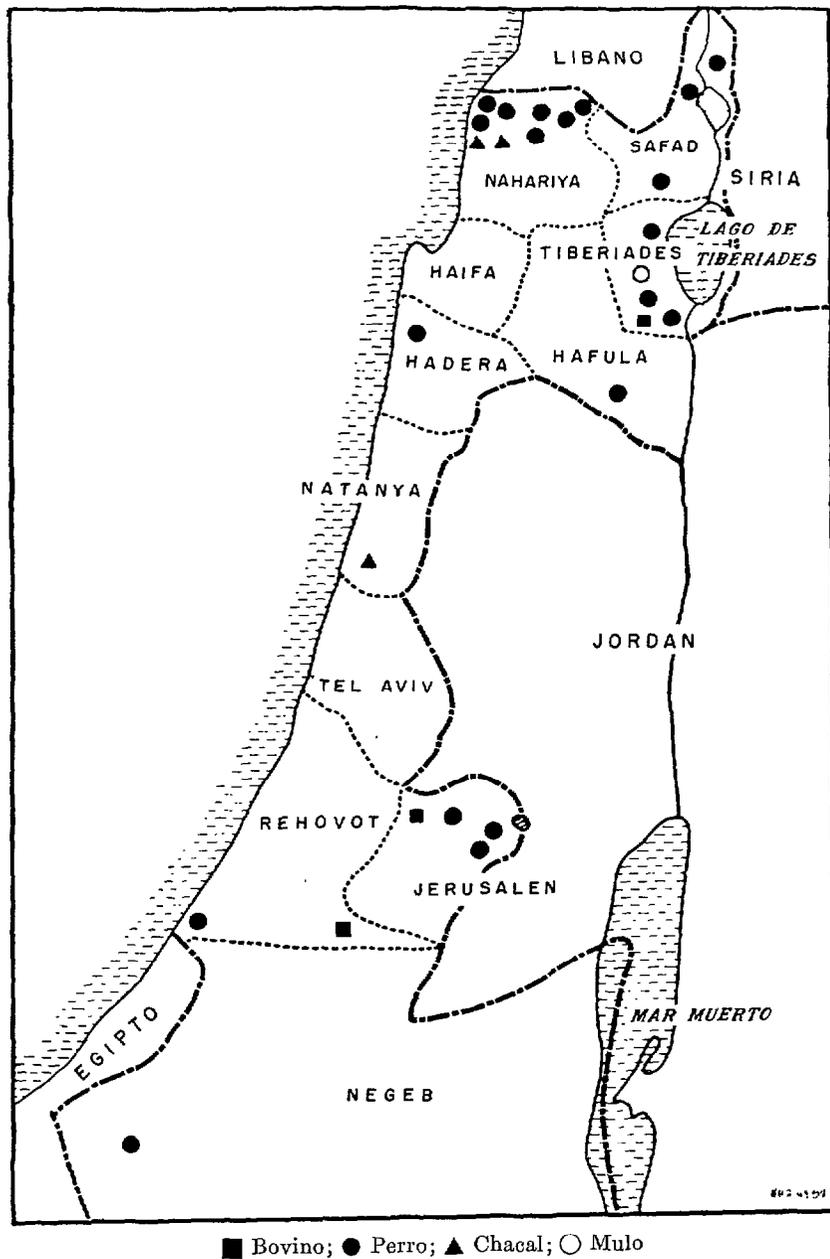
Desde el comienzo de la vacunación colectiva de perros en octubre, 1950, sólo dos perros vacunados contrajeron rabia:

*Caso 1.* (Distrito de Natanya): Vacunado el 11 de octubre, 1950. Durante la mañana del 26 de octubre el animal presentó los primeros síntomas de enfermedad, consistentes en parálisis faríngea. La enfermedad progresó hasta convertirse en parálisis general el 29 de octubre,

<sup>b</sup> Desde entonces se han notificado dos casos más de rabia en animales—uno en un chacal (agosto, 1953) y el otro en un perro sin vacunar (octubre, 1953).

y el animal murió el mismo día. El examen patológico resultó positivo de los corpúsculos Negri, confirmado por resultados positivos en la prueba de inoculación del ratón.

FIG. 2.—Distribución de la rabia en animales: 1951-1953



*Caso 2.* (Distrito de Safad): Vacunado el 2 de febrero de 1953. El perro fué mordido el 25 de marzo por un animal vagabundo y murió el 17 de mayo. Positivo de corpúsculos Negri y a la prueba de inoculación en el ratón.

Sin duda, al tiempo de la vacunación el caso No. 1 se encontraba en período de incubación de la infección contraída naturalmente. Este caso, por lo tanto, no puede atribuirse a fracaso de la vacuna puesto que la inoculación de una sola dosis de vacuna después de la exposición en perros no vacunados con anterioridad no protege generalmente a esos animales. El Caso 2 parece ser un franco fracaso de la vacuna. En ambos casos todo indicaba que la vacuna estaba bien refrigerada y la restauración con el diluyente se hizo inmediatamente antes de la inoculación.

Los casos humanos de rabia del período 1948-53, fueron los siguientes: 9 casos en 1948, 6 en 1949, 1 en 1950 y ninguno después de esa fecha. El número de personas que completaron una serie de tratamientos de vacuna se redujo de 2,035 en 1949 a 476 en 1951. El número de tratamientos suspendidos a base de determinaciones veterinarias del estado negativo de rabia del animal mordedor (4), aumentó de 253 en 1949 a 645 en 1951.

### DISCUSIÓN

Antes de tratar de evaluar las medidas individuales de control de la rabia adoptadas en Israel, hay que examinar la posibilidad de que la aparente baja natural de la enfermedad, que comenzó al iniciarse los procedimientos de control, hubiera continuado. En la Fig. 1 se ve que a fines de 1950 la incidencia mensual de la rabia estaba en descenso aun cuando hasta principios de 1951 no se alcanzó una alta intensidad en la vacunación de perros y otras medidas de control. El ininterrumpido bajo nivel en la incidencia de la rabia a partir de 1951, sin embargo, indica claramente que las medidas de control específicas desempeñaron un papel decisivo en la eliminación de la alta incidencia de la rabia, normal en el país. Durante más de 20 años la rabia de animales jamás bajó de

CUADRO No. 3.—*La rabia en Israel, según especie animal, 1930 a 1953*

	Perro	Gato	Chacal	Rumian- te	Equino	Otros	Total
Número de casos . . . . .	1,758	258	253	146	119	30	2,564
Porcentaje del total . . . . .	68	10	10	6	5	1	100

50 casos anuales (véase el Cuadro No. 1) y no estaría justificado suponer que la naturaleza enzoótica de la enfermedad en la zona se había modificado repentinamente. El continuado alto nivel de rabia hasta este momento (noviembre, 1953), en los países vecinos constituyó un riesgo continuo para la eficacia de las medidas de control empleadas. Parece

indudable, por lo tanto, que la rabia en Israel ha sido controlada por el programa descrito.

La acción del perro contra los animales salvajes resulta interesante en el cuadro epizootológico de la rabia en Israel. En el Cuadro No. 3 se ve que el perro ha sido el más importante reservorio de rabia en el país y el causante del 70 por ciento aproximadamente de todos los casos de rabia en los animales durante los 23 años últimos. Desde un punto de vista epizootológico los gatos corresponden a la misma categoría que los perros debido a la estrecha asociación de esos animales. El control de la enfermedad en el perro normalmente elimina el problema del gato y confirman este punto los actuales resultados. Los rumiantes y equinos pueden considerarse de poca importancia en la continuación del ciclo de transmisión de la rabia. Sin embargo, los chacales representan un sólido eslabón en la cadena de transmisión, como se ha comprobado en Palestina y en Israel.

En el Cuadro No. 1 se ve que las actividades de exterminación de animales durante la campaña (1950-53), principalmente en lo que atañe a los chacales, no lograron un alto nivel comparadas con las de años anteriores. Sin embargo, la incidencia general de la enfermedad declinó durante 1950-53 en comparación con la continuada alta incidencia de años anteriores en que la exterminación de los chacales fué mucho más activa. Debe notarse, sin embargo, que en 1951 se efectuó en Israel un programa de erradicación de roedores por envenenamiento, que también produjo cierta reducción de la población de chacales, pero en 1952 y 1953 se notificó que el número de chacales era mayor que nunca. En años anteriores los chacales rabiosos habían constituido un grave motivo de preocupación para los agricultores debido a los ataques al hombre y al ganado, pero el problema ahora ha desaparecido virtualmente. La explicación puede consistir en que la eliminación de la rabia canina ha eliminado un eslabón esencial en el ciclo de transmisión de la rabia a los chacales.

Existen pruebas terminantes de laboratorio de que una sola inoculación de la vacuna de la cepa Flury cultivada en embrión de pollo produce un alto grado de protección en los perros por lo menos durante tres años y un tercio. Estos resultados de laboratorio, unidos a los recientes informes de Malaya y Rodesia Meridional, altamente favorables, confirman la opinión de que en Israel se ha logrado una población canina altamente inmune a la rabia por medio de la vacunación. Es difícil, sin embargo, determinar la influencia de la vacunación sola en relación con otras medidas adoptadas. Las condiciones locales impidieron la ejecución de medidas de control tales como la vacunación intensiva del 70 % como mínimo de la población de perros, en un período relativamente corto (3-5 semanas), y la eliminación en gran escala de animales vagabundos, así como la reducción del número de animales salvajes. En la campaña de Israel

la vacunación del 70% de los perros duró varios meses, pero esta deficiencia fué quizás compensada por las medidas simultáneas de control de perros vagabundos y la reducción del número de animales salvajes, aunque estos últimos procedimientos no se emplearon a fondo.

Es significativo, sin embargo, que aun cuando las medidas auxiliares, tales como inscripción de perros, buena notificación, medios adecuados de diagnóstico, eliminación de animales vagabundos y exterminación de animales salvajes, fueron aplicadas durante los años anteriores a la campaña, sólo cuando se introdujo la vacunación colectiva de perros fué posible dominar la enfermedad.

#### REFERENCIAS

- (1) Adamson, J. S.: *Bull. World Health Org.*, 10:753, 1954.
- (2) Komarov, A.: *Cornell Vet.*, 43:344, 1953.
- (3) Koprowski, H., y Cox, H. R.: *Jour. Immunol.*, 60:533, 1948.
- (4) Sulman, F. G.: *Harefuah*, 43:1, 1952.
- (5) Tierkel, E. S.; Kissling, R. E.; Eidson, M., y Habel, K.: *Proceedings of the 90th annual meeting of the American Veterinary Medical Association, Toronto, July 20-23*, p. 443, 1953.
- (6) Wells, C. A.: *Bull. World Health Org.*, 10:731, 1954.
- (7) World Health Organization, Expert Committee on Rabies, *World Health Org. techn. Rep. Ser.* 28, 1950.

---

#### A FIELD DEMONSTRATION OF RABIES CONTROL USING CHICKEN-EMBRYO VACCINE IN DOGS (*Summary*)

This paper reports on a WHO-sponsored field trial of the use, in conjunction with other usual control measures, of modified living-virus vaccine prepared in chicken embryo in a mass vaccination campaign in dogs in Israel with the purpose of assessing the value of the vaccine in an area where rabies was highly enzootic. The mass immunization of dogs with this vaccine was considered to be the decisive factor in achieving the low level of incidence of the disease which has been maintained in this country during the past three years.