

ENSAYO DEL SUERO ANTIRRABICO EN LAS PERSONAS MORDIDAS POR LOBOS RABIOSOS*

M. BALTAZARD Y M. BAHMANYAR

CON LA COLABORACIÓN DE

M. GHODSSI, A. SABETI, C. GAJDUSEK Y E. ROUZBEHI

Instituto Pasteur de Irán, Teherán

El Consejo Ejecutivo de la Organización Mundial de la Salud (3) acordó, en su quinta reunión, y a reserva de la aprobación del Comité de Expertos sobre la Rabia, "llevar a cabo, bajo los auspicios de la OMS, unos experimentos de campo relativos a la aplicación de un método de profilaxis de la rabia de personas por medio de un nuevo suero hiperinmune + vacuna".†

En su primera reunión celebrada en Ginebra, del 17 al 22 de abril de 1950, el Comité de Expertos sobre la Rabia (4) decidió confiar este "ensayo práctico" al Instituto Pasteur de Irán, donde en los años precedentes, se había registrado un crecido porcentaje de fracasos del tratamiento clásico aplicado a personas mordidas por lobos rabiosos. Ya hemos relatado (1) la historia de esos fracasos y de las importantes "series" de personas mordidas que presentaban heridas de excepcional gravedad: el ensayo previsto en el acuerdo de la OMS representaba, por lo tanto, la prueba más estricta a que se podía someter el suero, al mismo tiempo que nos ayudaba en nuestros intentos de reme-

diar una situación que había adquirido caracteres trágicos por los fracasos de todos los métodos que se habían puesto a prueba sucesivamente.

La norma seguida en este ensayo consistió en distribuir a los heridos de una "serie" bastante importante—llegados al Instituto Pasteur menos de 72 horas después del ataque—en dos grupos que presentaban mordeduras de una gravedad comparable: uno de ellos (el grupo testigo), tratado solamente con la vacuna fenicada clásica, y, el otro, mediante una inyección de suero seguida de la misma vacuna. El Comité de Expertos eligió para este ensayo el suero preparado por Koprowski, (2) que presentaba una elevada concentración de anticuerpos y, aplicado al hámster y al cobayo, había dado ya resultados alentadores.

Sin embargo, durante los años siguientes, quiso el azar que no se presentase en el Instituto Pasteur de Irán ninguna "serie" de personas, mordidas por lobos, lo bastante importante para el ensayo, por lo que no fue posible presentar más que resultados fragmentarios en la segunda reunión del Comité de Expertos sobre la Rabia, celebrada en Roma del 14 al 19 de septiembre de 1953. Esos resultados eran sumamente alentadores, puesto que en los tres años y medio transcurridos no había muerto ninguna persona mordida por lobo de las tratadas con el suero, mientras el promedio de defunciones entre las tratadas solamente con la vacuna seguía siendo manifiestamente el mismo que antes. No obstante, decidimos no apresurarnos a formular conclusiones definitivas en espera de la oportunidad de hacer un ensayo decisivo.

*

* *

* Publicado en francés en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 13 No. 5, 1955.

† La palabra hiperinmune no es en realidad exacta, pues los procedimientos actuales de inmunización de los animales productores del suero no difieren, ni en sus principios ni en sus técnicas, de los utilizados anteriormente. Son los métodos modernos de fraccionamiento y de concentración los que han permitido, mediante un considerable aumento de las tasas de anticuerpos, la reanudación de los estudios sobre la aplicación práctica de un suero cuyo valor teórico no había sido discutido por nadie, pero cuya preparación había sido virtualmente abandonada por todos. Los recientes métodos de titulación (prueba de neutralización, *potency test*), perfectamente definidos y estandarizados, permiten también juzgar con precisión el valor de un suero y determinar sus efectos con suficiente exactitud.

La ocasión se presentó al año siguiente en las mejores circunstancias que cabía esperar para facilitar el estudio.

En la noche del 21 al 22 de agosto de 1954, hacia la una de la madrugada, penetró un lobo de gran tamaño en la dormida aldea de Sahané, situada junto a la carretera internacional de Teherán a Bagdad y Damasco, a mitad de camino entre las ciudades de Hamadán y Kermanshah. La aldea propiamente dicha se encuentra 300 metros al norte de la carretera, que, por allí, sigue un valle de unos 2 Km. de anchura, entre montes escarpados y escabrosos. La parte de la aldea contigua a la carretera comprende solamente algunos *ghavehkhanehs* (albergues), la estación de gasolina, el hospital, el retén de policía y algunas viviendas y comercios. Tanto de noche como de día hay un tránsito importante de camiones y autobuses; se calcula que, durante la noche, circulan continuamente unos cincuenta vehículos. Por su estación de gasolina, su situación a medio camino y sus *ghavehkhanehs* acogedores, Sahané es un punto de parada bastante frecuentado, y, aquella noche, se encontraban allí unos diez camiones y autobuses cuyos choferes y pasajeros dormían en el interior de los *ghavehkhanehs* o, con motivo del calor, al aire libre. Algunos de esos albergues están muy iluminados, tanto en el interior como en el exterior, particularmente los situados alrededor de la estación de gasolina (siempre iluminada); por el contrario, los que se hallan a la entrada oeste de Sahané no lo están.

El lobo, procedente de la montaña, penetró en Sahané por el nordeste, atravesando los huertos y las viñas. No hay en esta parte ninguna vivienda, pero, en tal época del año pernoctan allí los guardianes encargados de vigilar los frutos. Yendo de uno a otro huerto, hacia el sudoeste, saltando los muros de tierra o las vallas de espinos, la bestia atacó sucesivamente a 13 personas que, en su mayoría, estaban acostadas, lo que explica el número de mordeduras en la cabeza. Algunas despertaron y lucharon con el lobo. La víctima A2, despertó sobresaltada por el ataque de la fiera y resultó herida en el

cráneo; cinco minutos más tarde sufría una nueva acometida.

Este ataque en los huertos y viñedos duró más de dos horas. La gente comenzó a gritar por todas partes, se encendieron las linternas y se organizó una batida. Pero, entretanto, el lobo penetró en la aldea y, en el propio centro de la misma, atacó, a un mendigo ciego que dormía en la calle (A5), atravesó un mercado y atacó a E2 en el interior de una casa que tenía la puerta abierta. De allí saltó a un patio y luego a las terrazas de las casas (que son muy bajas) donde mordió a una mujer de edad avanzada (C3). Después desapareció, sin que se pueda determinar la ruta seguida; no se sabe si se dirigió primero hacia el este, donde fueron atacadas tres personas (C4, 27 y C5) o hacia el oeste. Cerca del amanecer, reapareció en la propia carretera, en la parte no iluminada del oeste de Sahané, donde estaban parados frente a los *ghavehkhanehs* sin luces, autobuses y camiones; tras haber mordido a tres viajeros (A3, E1 y E5) y a un chofer (A1), se batió con un perro^a y atacó, en su tienda, al comerciante de frutas B4. Abandonó la carretera y, en el jardín de una de las casas situadas en la parte sur de la aldea, acometió a un viajero (28) y, descendiendo hacia el sur, mordió a un policía (29) que hacía la ronda de la madrugada. Para entonces—según aclaró el policía—el lobo estaba ya muy fatigado y casi sin fuerzas para nuevas acometidas; no obstante, aún mordió a un grupo de seis vacas que estaba pastando^b y atacó a su última víctima: un caballo montado por un campesino provisto de una azada. El campesino saltó de su cabalgadura y mató sin dificultad al lobo con la herramienta de labranza.

En el ambiente de pánico que se apoderó de la población durante las cinco horas que

^a En los días siguientes, y por orden del alcalde, se dió muerte a ese perro y a la mayor parte de los de la aldea.

^b De esas seis vacas, se sabe de seguro que tres fueron mordidas. Poco después murieron de rabia, y los campesinos dieron muerte a las otras tres que integraban el grupo.

duró el feroz ataque, fueron llegando heridos al pequeño hospital construido por el propietario de la aldea y en el que hay un médico alemán: el Dr. Hartman. Este asistió a los lesionados y avisó a las autoridades. El alcalde (*Chahrdar*), Sr. Teimourian, y el jefe del retén de policía, Sr. Dinpejouhi, consiguieron que se les enviase un camión de Kermanshah. Gracias a la rápida actuación de esas tres personas, los heridos salieron de Sahané, para Therán, a las 11 de la mañana del 22 de agosto, es decir, pocas horas después del dramático episodio.

El camión cubrió los 500 Km. de difícil carretera en menos de 24 horas y llegó al Instituto Pasteur a las 10 de la mañana del 23 de agosto, o sea menos de 32 horas después de ser atacado el primer herido y menos de 28 horas después de ser mordido el último.

Al mismo tiempo, se envió la cabeza del lobo, que llegó en perfecto estado de conservación^a.

De las 29 personas mordidas, sólo llegaron 27 en el camión (las otras dos llegaron, por sus propios medios, algunos días después). De esas 27 personas, 17 presentaban heridas en la cabeza: heridas que, en 14 de los lesionados, eran muy graves (en algunos casos iban acompañadas de otras sufridas en el tronco o en las extremidades). Un niño de unos seis años tenía el cráneo hundido por las dentelladas del lobo, en una extensión de más de 10 centímetros, y presentaba lesiones meníngeas acompañadas de convulsiones.

Dieciséis de los heridos en el cráneo se distribuyeron en tres series, cada una de las cuales comprendía mordeduras de gravedad similar y en número parecido:

Serie A, que recibió dos inyecciones de suero + vacuna ^b	5 heridos
Serie B, que recibió una sola inyección de suero + vacuna.	6 heridos
Serie C, que recibió la vacuna solamente.	5 heridos

^a Virus aislado. Véase Anexo I, página 351.

^b Decidimos repetir en esta serie la inyección de suero (al 5º día) con motivo de los primeros resultados obtenidos en un amplio ensayo reali-

El niño de seis años no fue incluido en ninguna serie. Se le asignó el No. 27 y fue transportado al hospital para recibir un tratamiento especial: penicilina, por la infección meníngea, inoculaciones de suero, repetidas cada 48 horas, y vacuna.

Los mordidos en el tronco y en las extremidades (casos menos interesantes porque, normalmente, en este tipo de heridos la mortalidad es muy baja cuando se les aplica la vacuna), entre los que figuraban los heridos más leves, fueron divididos en dos series desiguales:

Serie D, que recibió una inyección de suero + vacuna	4 heridos
Serie E, que recibió la vacuna solamente.	6 heridos

En el cuadro No. 1 se presenta una descripción detallada de las mordeduras y el plan de tratamiento empleado.

Todos los heridos, sin excepción, se sometieron voluntariamente a repetidas sangrías, hechas para estudiar la evolución de los anticuerpos en el suero, mediante ulteriores pruebas de neutralización. Desde que llegaron el 23 de agosto, y a medida que iban siendo inscritos, se les preparaba la hoja clínica y se les hacía la primera cura, se practicó la primera sangría e, inmediatamente después, se aplicó el suero a los heridos de las series A, B y D (así como al niño No. 27 hospitalizado), mediante inyección intramuscular profunda administrada en la nalga; luego a las series C y E se les aplicó solamente la vacuna, mediante inyección subcutánea en el abdomen. Las series A, B y D recibieron su primera inyección de vacuna al día siguiente, 24 de agosto. La segunda inyección de suero se practicó cuatro días más tarde, el 27 de agosto, sin interrumpir la administración de vacuna a los pacientes de la serie A.

Lo mismo se hizo en los días sucesivos: primero una sangría, a continuación el suero (para los pacientes que lo tenían indicado) y,

zado en personas normales. El resultado de los análisis serológicos se publicará próximamente en el *Bulletin of the World Health Organization*.

CUADRO No. 1.—*Descripción de las Mordeduras y del Tratamiento Antirrábico.*

Caso	Edad	Descripción de las mordeduras	Tratamiento
A1	28 años	12 mordeduras (cabeza y cuerpo). Labios y mentón profundamente desgarrados. Mordeduras profundas en los dedos de la mano izquierda y en los brazos.	Comenzado 29 horas después de las mordeduras. Vacuna durante 21 días + 50 ml. de suero el 1 ^{er} día y 50 ml. el 5 ^o día.
A2	34 años	7 mordeduras (cabeza y cuerpo). 2 desgarrados hasta el hueso en las regiones parietales derecha e izquierda y el frontal, de 14 cm. y 8 cm. de longitud. 5 mordeduras profundas en la mano derecha y el brazo izquierdo.	Comenzado 32 horas después de las lesiones. Vacuna durante 21 días + 40 ml. de suero el primer día y 40 ml. el 5 ^o día.
A3	50 años	1 mordedura (cabeza); penetrante, puntiforme, en la frente.	Comenzado 30 horas después de la mordedura. Vacuna durante 21 días + 40 ml. de suero el 1 ^{er} día y 40 ml. el 5 ^o día.
A4	30 años	2 mordeduras (cabeza): laceraciones hasta el hueso de la región parietal izquierda, de 8 cm. y 9 cm. de longitud.	Comenzado 32 horas después de sufrir las lesiones. Vacuna durante 21 días + 40 ml. de suero el 1 ^{er} día y 40 ml. el 5 ^o día.
A5	30 años	5 mordeduras (cabeza): 3 laceraciones hasta el hueso, en la frente, cejas y nariz; 2, menos profundas, en los parietales.	Comenzado 31 horas después de las mordeduras. Vacuna durante 21 días + 40 ml. de suero el 1 ^{er} día y 40 ml. el 5 ^o día.
B1	22 años	13 mordeduras (cabeza y cuerpo). 5 mordeduras en la cabeza: 2 ligeras en la parte alta del cráneo, 1 ligera en la frente y en la región superciliar derecha y 2 profundas en la mejilla derecha. 8 mordeduras, unas superficiales y otras profundas, en las manos y en los brazos.	Comenzado 31 horas después de las mordeduras. Vacuna durante 21 días + 45 ml. de suero el 1 ^{er} día.
B2	24 años	8 mordeduras (cabeza y cuerpo). 7 mordeduras en la cabeza; todas las desgarraduras profundas: 1 en el temporal derecho, de 6 cm.; 2 en los parietales derecho e izquierdo, de 6 cm. y 8 cm.; 2 en el frontal, de 10 cm. y 4 cm.; 1 superciliar, de 4 cm. y 1 nasal de 2 cm.	Comenzado 30 horas (?) después de las mordeduras. Vacuna durante 17 días + 40 ml. de suero el primer día. (Falleció de rabia 22 días después de sufrir las lesiones).
B3	35 años	6 mordeduras (cabeza y cuerpo). 2 heridas en la cabeza: un desgarrado hasta el hueso, en el parietal izquierdo, de 14 cm., extendiéndose hasta el arco superciliar; 1 laceración superficial en la frente, sobre la nariz. 4 mordeduras profundas en el antebrazo izquierdo y en el tronco.	Comenzado 32 horas después de las mordeduras. Vacuna durante 21 días + 50 ml. de suero el 1 ^{er} día.
B4	30 años	5 mordeduras (cabeza): 2 profundas en la parte alta del cráneo, 2 frontales profundas y 1 profunda en el cuello.	Comenzado 29 horas después de las lesiones. Vacuna durante 21 días + 40 ml. de suero el 1 ^{er} día.
B5	40 años	1 mordedura (cabeza): temporal izquierdo, profunda.	Comenzado 31 horas después de la mordedura. Vacuna durante 21 días + 40 ml. suero el 1 ^{er} día.
B6	50 años	5 mordeduras (cabeza); profundos desgarrados en la oreja y la región mastoidea izquierda.	Comenzado 33 horas después de las lesiones. Vacuna durante 21 días + 50 ml. de suero el 1 ^{er} día.
C1	32 años	4 mordeduras (cabeza): región frontal, desgarraduras hasta el hueso.	Comenzado 31 horas después de sufrir las lesiones. Vacuna solamente, durante 21 días. (Murió de rabia 31 días después de las mordeduras).

Caso	Edad	Descripción de las mordeduras	Tratamiento
C2	35 años	1 mordedura (cabeza): ligera, pero extensa, de 8 cm., en la mejilla izquierda.	Comenzado 30 horas (?) después de la mordedura. Vacuna solamente, durante 21 días.
C3	50 años	5 mordeduras (cabeza): desgarraduras profundas, de 5 a 10 cm. de longitud, en las dos mejillas y en la frente.	Comenzado 31 horas después de las lesiones. Vacuna solamente, durante 21 días. (Falleció de rabia 32 días después de las mordeduras).
C4	60 años	8 mordeduras (cabeza y cuerpo). 6 mordeduras en la cabeza: todas las desgarraduras profundas, situadas en el cuero cabelludo, nariz, mejilla izquierda y ángulo del ojo izquierdo. 2 mordeduras profundas en la mano y brazo derechos.	Comenzado 31 horas (?) después de las mordeduras. Solamente vacuna, durante 21 días. (Falleció de rabia 62 días después de las mordeduras).
C5	50 años	3 mordeduras (cabeza y cuerpo). 2 mordeduras en la cabeza: profundas, en la frente y en el arco cigomático derecho. 1 mordedura, profunda, en el brazo derecho.	Comenzado 32 horas después de sufrir las lesiones. Solamente vacuna, durante 21 días.
D1	13 años	3 mordeduras (cuerpo): poco profundas y poco extendidas, en la pierna derecha.	Comenzado 30 horas después de la mordedura. Vacuna durante 21 días 30 ml. de suero el 1 ^{er} día.
D2	40 años	1 mordedura (cuerpo): superficial, en el pulgar del pie derecho.	Comenzado 31 horas después de la mordedura. Vacuna durante 21 días + 50 ml de suero el 1 ^{er} día.
D3	19 años	3 mordeduras (cuerpo): penetrantes, en la pierna izquierda.	Comenzado 32 horas después de la mordedura. Vacuna durante 21 días + 40 ml de suero el 1 ^{er} día.
D4	27 años	8 mordeduras (cuerpo); todas penetrantes; 2 en el pie derecho, 2 en la rodilla derecha, 2 en la pierna izquierda y 2 en la mano derecha.	Comenzado 30 horas después de las mordeduras. Vacuna durante 21 días + 50 ml. de suero el 1 ^{er} día.
E1	40 años	1 mordedura (cuerpo); profunda, en el pie izquierdo.	Comenzado 29 horas después de la mordedura. Solamente vacuna, durante 21 días.
E2	30 años	3 mordeduras (cuerpo); todas profundas, pero pequeñas, en las manos y en el tórax.	Comenzado 30 horas después de las mordeduras. Solamente vacuna, durante 21 días.
E3	45 años	8 mordeduras (cuerpo): todas profundas, en la mano y brazo derechos.	Comenzado 30 horas después de las mordeduras. Solamente vacuna, durante 21 días.
E4	24 años	4 mordeduras (cuerpo): profundas, en la mano y pierna derechas.	Comenzado 30 horas (?) después de las mordeduras. Solamente vacuna, durante 21 días.
E5	20 años	2 mordeduras (cuerpo): profundas, en el pie derecho.	Comenzado 30 horas después de las mordeduras. Solamente vacuna, durante 21 días.
E6	35 años	8 mordeduras (cuerpo): todas profundas, en los brazos, manos y dedos.	Comenzado 30 horas después de las mordeduras. Solamente vacuna, durante 21 días.

CUADRO 1.—Cont.

Caso	Edad	Descripción de las mordeduras	Tratamiento
27	6 años	Múltiples mordeduras en la cabeza. Enormes laceraciones del cuero cabelludo, hundimiento del parietal izquierdo (los dientes del lobo tocaron y desgarraron la duramáter). Convulsiones a la llegada a Teherán.	Comenzado 31 horas (?) después de sufrir las mordeduras. Vacuna durante 20 días + 20 ml. de suero cada dos días, durante 11 días (6 × 20 ml). Tratamiento con penicilina de la infección secundaria.
28	30 años	3 mordeduras (cabeza): 2 profundas en el cuero cabelludo y 1 profunda en el arco superciliar derecho.	Comenzado 100 horas después de las mordeduras. Vacuna durante 21 días + 40 ml. de suero el 1º día.
29	35 años	6 mordeduras (cuerpo): superficiales, en la pierna izquierda, a través de la ropa.	Comenzado 7 días después de las mordeduras. Solamente vacuna, durante 21 días.

finalmente, la vacuna. Transcurridos catorce días, comenzaron a espaciarse las sangrías practicándose cada 48 horas, con el fin de no fatigar a los pacientes. A partir del día vigésimo segundo, se dejaron transcurrir cuatro fechas entre una y otra sangría.

El tratamiento se desarrolló normalmente, las heridas cicatrizaron y los enfermos comenzaron a adquirir confianza en su restablecimiento. El 26 de agosto, a las 10, cuatro días después de sufrir la mordedura, llegó un herido rezagado al que se dió el No. 28, fuera de serie; teniendo en cuenta la gravedad de las heridas, y a pesar de que había transcurrido el plazo prescrito para la eficacia del suero (100 horas después de la mordedura), nos decidimos a administrarle inmediatamente una inyección de éste (como para los pacientes de la serie B). Claro que estábamos dispuestos a no tomar en cuenta el caso de este herido, en lo referente a nuestro estudio, si llegaba a ser víctima de la rabia.

El 29 de agosto, a los seis días de sufrir las lesiones, llegó el último de los heridos. Se le dió el No. 29, fuera de serie, y, como había sido mordido levemente en una pierna, a través de la ropa, se decidió aplicarle solamente el tratamiento de la vacuna.

De los 29 heridos, 24 eran de Sahané. De los cinco viajeros, tres procedían de la aldea de Kermanshah (70 Km.) y 2 de Doroud (150 Km.).

*
* *

El 9 de septiembre, es decir 18 días después de la mordedura, el paciente B2, que era quien presentaba heridas de cabeza muy graves y a quien se había administrado suero el primer día y 16 inoculaciones de vacuna, se quejó de un vago malestar y presentó síntomas de anorexia y nerviosidad. Al día siguiente mostró una cefalalgia muy viva, insomnio e inapetencia. El 11 de septiembre presentó espasmos, cefalalgia intensa, agitación y los primeros síntomas de hidrofobia^a. El 12 la hidrofobia era intensa: salivación continua, congestión de las conjuntivas, transpiración, bradicardia y extrasístole. El 13 de septiembre, cuatro días después de los primeros síntomas, comenzó la agonía a las 10 de la mañana, la inteligencia permaneció lúcida hasta el final, el enfermo pronunció algunas palabras y falleció a las 11 horas. A las 6 de la tarde se practicó la autopsia y se extrajeron los órganos para inoculaciones^b.

*
* *

Desde su llegada a Teherán, todos los heridos se mostraron muy inquietos e impacientes de regresar a sus hogares, de los que habían tenido que salir inesperadamente, abandonando a sus esposas, hijos y cosechas en la mañana del dramático episodio. En consecuencia, inmediatamente después de

^a Obtención de saliva, líquido cefalorraquídeo y sangre para inoculaciones. Véase Anexo II página 351.

^b Virus aislado. Véase Anexo II, página 351.

la última inyección de vacuna, 24 de ellos fueron enviados a Sahané o Kermanshah, en el camión del Instituto Pasteur.

Dos de nosotros los acompañamos y organizamos, con la colaboración del Dr. Hartman, un servicio de vigilancia de los enfermos, para que fueran visitados dos veces por día y sangrados una vez cada cuatro días hasta que terminase el período de observación. Las muestras de sangre así obtenidas se habían de enviar directamente, en vénulas, a Teherán, por autobús, a lo sumo seis horas después de practicarse la sangría, con lo que debían llegar en perfecto estado. De los 24 heridos reintegrados a sus hogares, 22 quedaron en observación en Sahané y los otros dos fueron a Kermanshah. Cada dos días, uno de nosotros iba de Sahané a Kermanshah para visitarlos y para extraerles muestras de sangre, como a los demás, cada cuatro días.

Los otros cuatro heridos aceptaron continuar en observación en el Instituto Pasteur. Dos de ellos (A3 y B1) procedían, en realidad, de Doroud, población demasiado alejada de Sahané para que pudieran ser observados desde tal lugar; el tercero (A1) era un chofer sin domicilio fijo que hubiera escapado igualmente a la observación; el cuarto (29), era el policía de Sahané, que se había presentado a la cura con retraso; precisaba continuar su tratamiento y se decidió que permaneciera en Teherán, en uso de licencia por enfermo.

El 20 de septiembre (29 días después de sufrir las lesiones) al efectuar la visita matutina el paciente C1 se quejó de insomnio, cefalalgia intensa e inapetencia. El mismo día por la tarde, C3, una mujer anciana, que había presentado buen aspecto durante la mañana, comenzó a acusar los mismos síntomas. Ambos enfermos presentaron en la mañana siguiente, 21 de septiembre, síntomas de hidrofobia y fueron enviados a Kermanshah. El primero (C1) murió el 22 de septiembre a las 10 de la noche, y la segunda (C3) el 23 a las 3 de la tarde.

Las sangrías y la observación de los pacientes continuaron en Sahané, Kermanshah

y Teherán hasta el 15 de octubre (54 días después de la mordedura), fecha en que el equipo de Sahané regresó a Teherán. Creíamos entonces que aquella experiencia había terminado, que ya no moriría ningún otro enfermo ni habría posibles variaciones en los anticuerpos de los sueros.

No obstante, los veinte heridos de Sahané siguieron bajo la vigilancia del Dr. Hartman; los dos de Kermanshah, a cargo del médico del hospital, a quien habían de presentarse cada dos días; los dos heridos de Doroud, el hombre y la mujer, permanecieron en el Instituto Pasteur; el chofer reanudó su trabajo, pero se comprometió a presentarse regularmente, siempre que su itinerario lo llevara a Teherán; y el policía regresó a Sahané, para quedar bajo la vigilancia del Dr. Hartman.

En consecuencia, los 26 heridos sobrevivientes continuaron en observación.

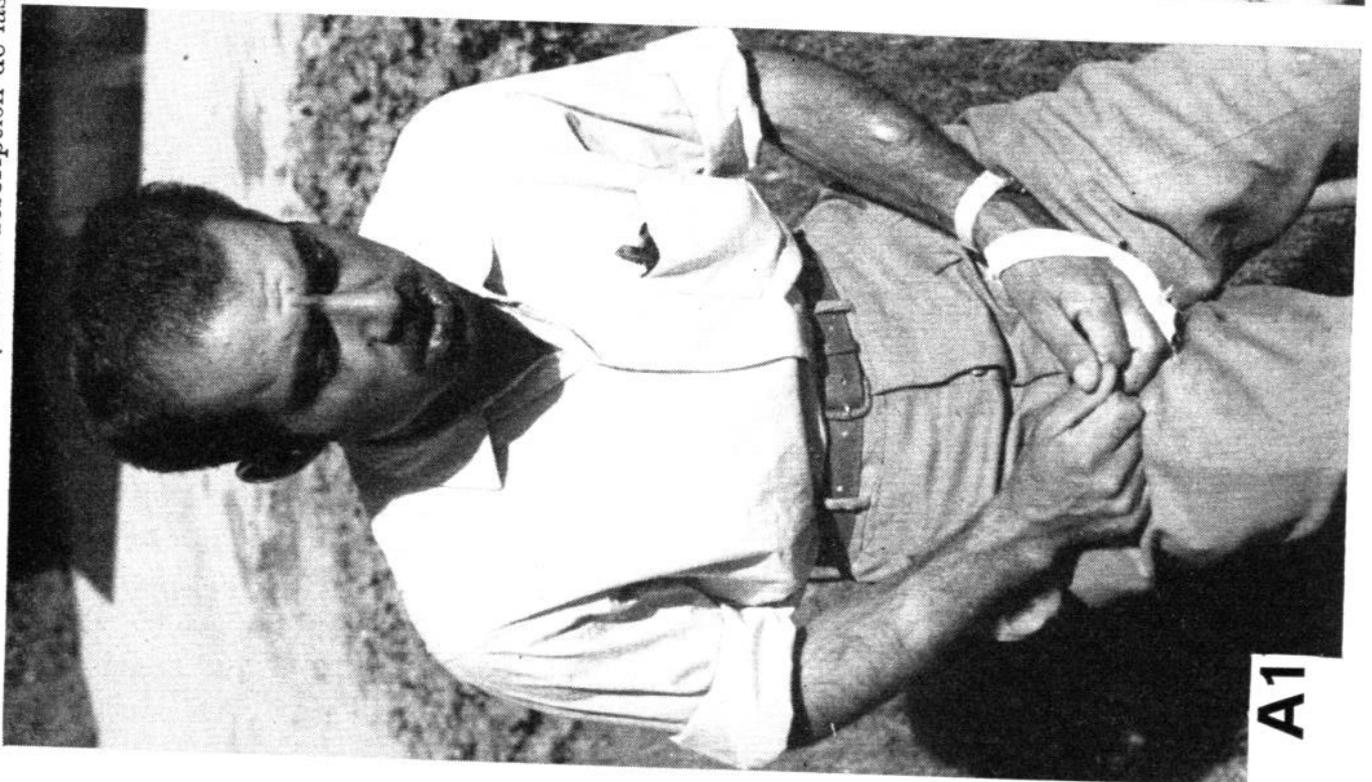
El 23 de octubre (62 días después de la mordedura) recibimos un telegrama de Kermanshah comunicándonos el fallecimiento de C4, que había enfermado tres días antes (59 días después de la mordedura) y había sido evacuado a Sahané el mismo día.

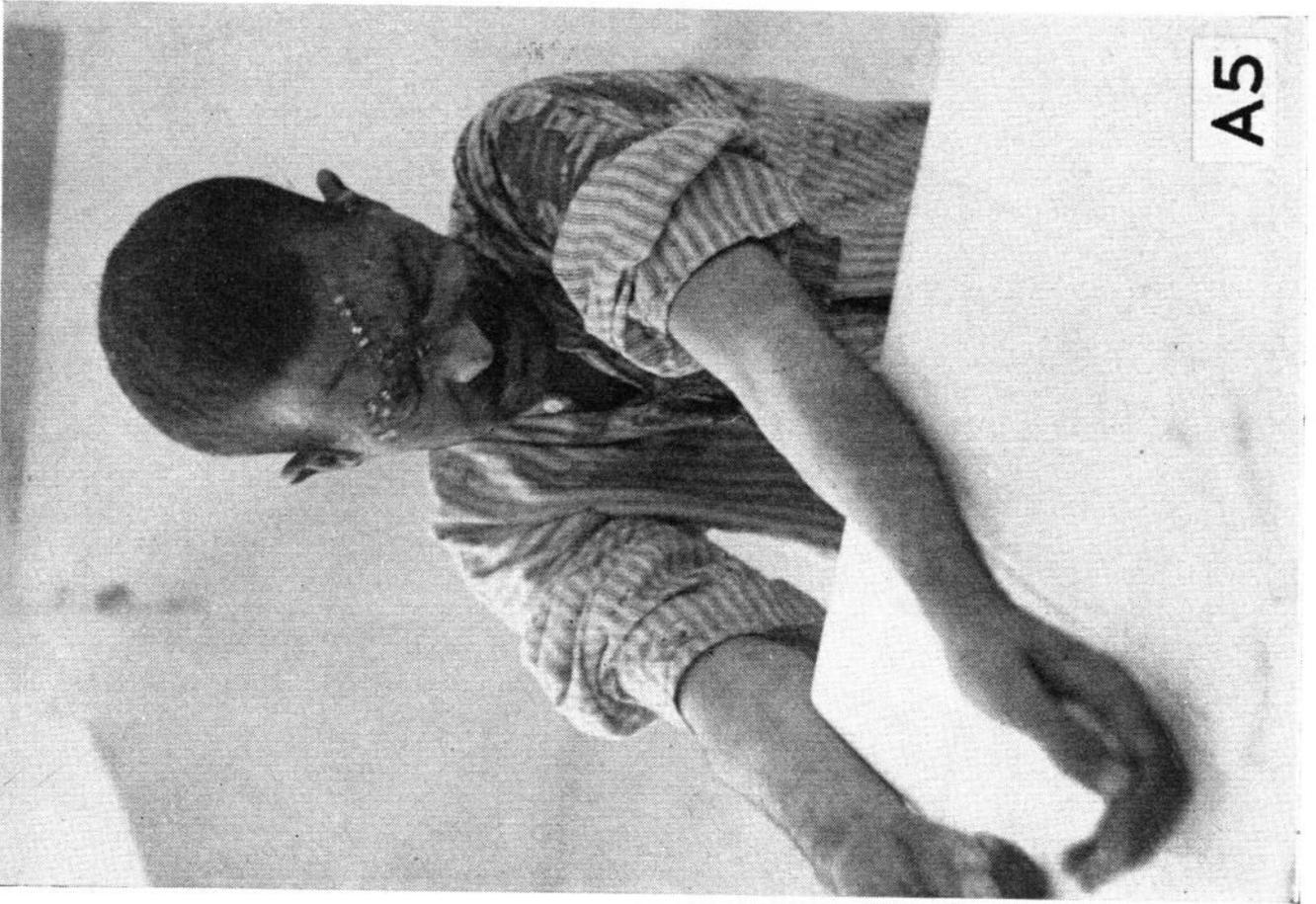
Esa defunción fué la última: la observación de los demás heridos, prolongada durante otros seis meses (o sea, un total de ocho meses después de la mordedura) permitió comprobar que todos los sobrevivientes disfrutaban de buena salud.

*
* *
*

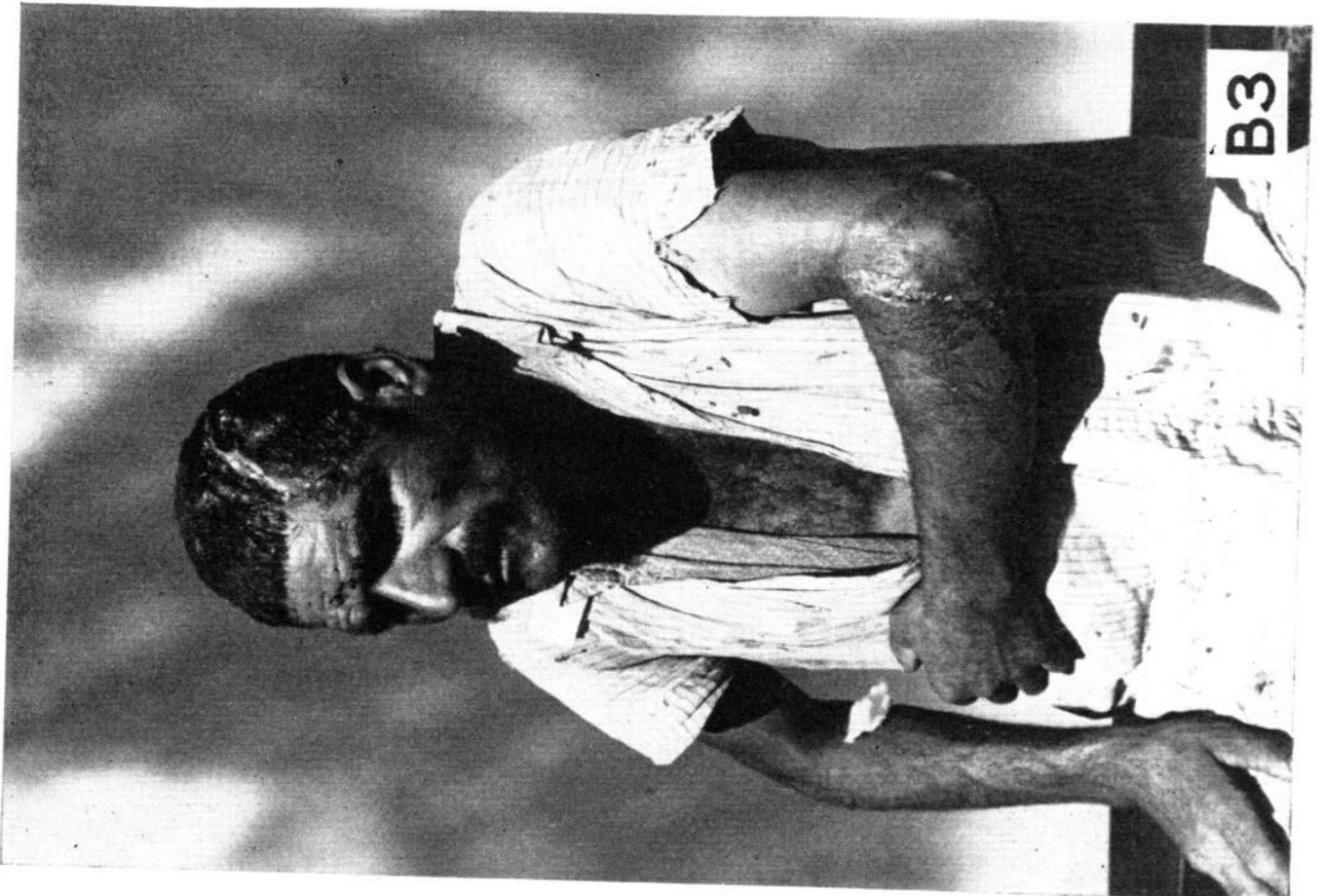
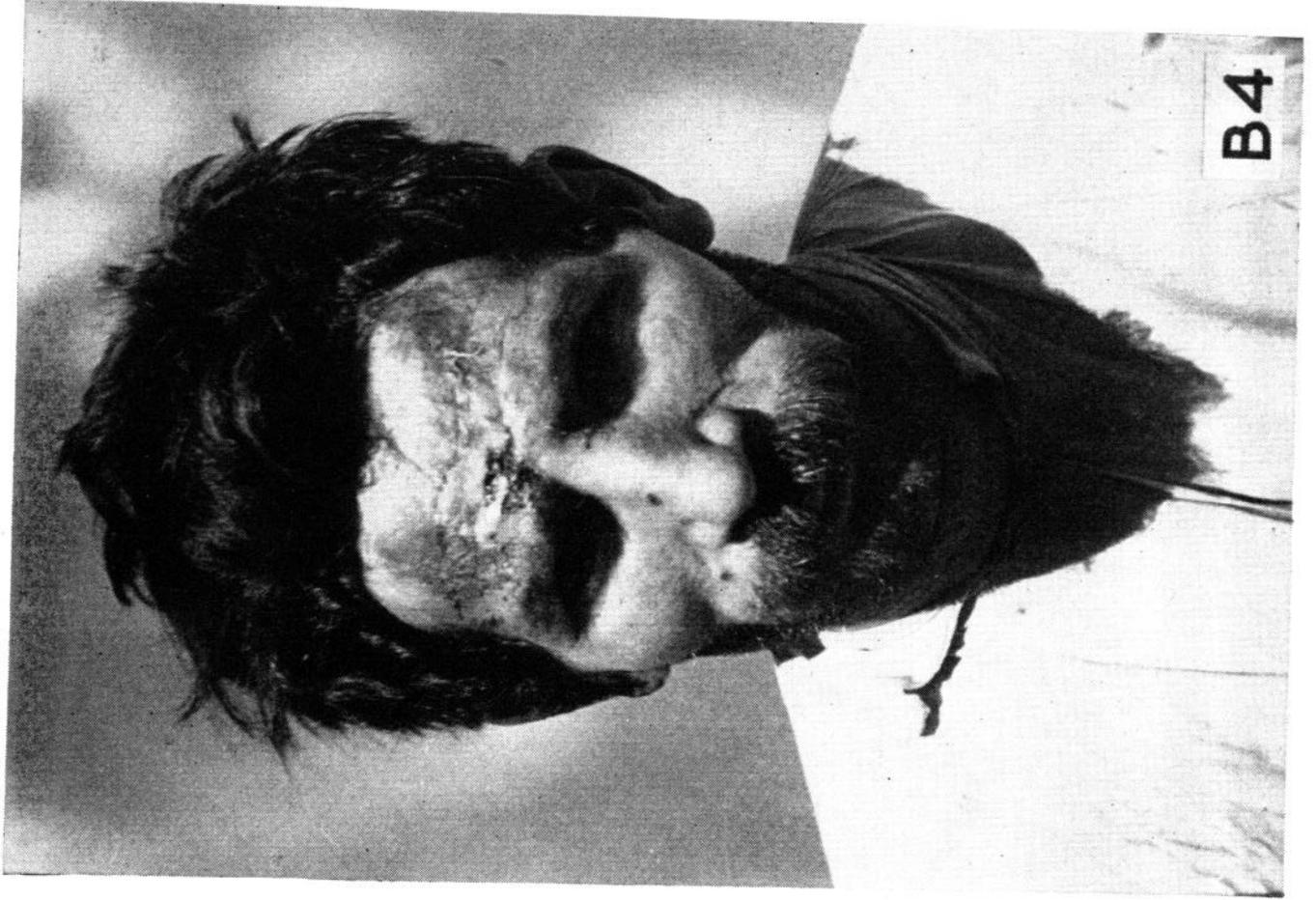
La sangre extraída de los heridos de Teherán fue centrifugada directamente en las vénulas, inmediatamente después de las sangrías; la centrifugación de la sangre enviada desde Sahané se hacía de 24 a 40 horas (como máximo) después de la extracción. El suero tomado con la pipeta se colocaba en frascos como los usados para la penicilina, que inmediatamente se depositaban en el refrigerador a -30°C . y se conservaban a la misma temperatura. Tales sueros fueron enviados en seguida a la OMS, que los re-

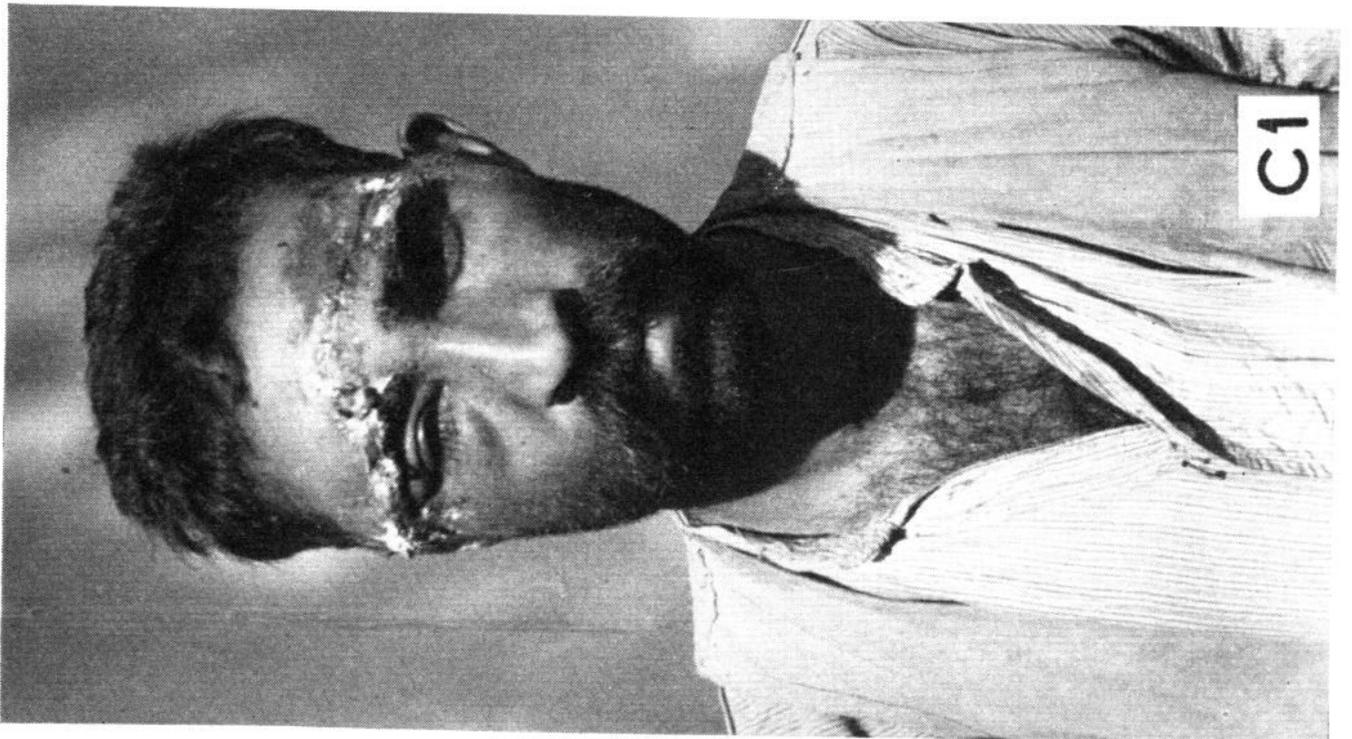
SITUACION Y GRAVEDAD DE LAS HERIDAS, EN LAS DIVERSAS PERSONAS MORDIDAS POR EL LOBO RABIOSO
(Para la descripción de las mordeduras y del tratamiento véase el cuadro No. 1 página 340).

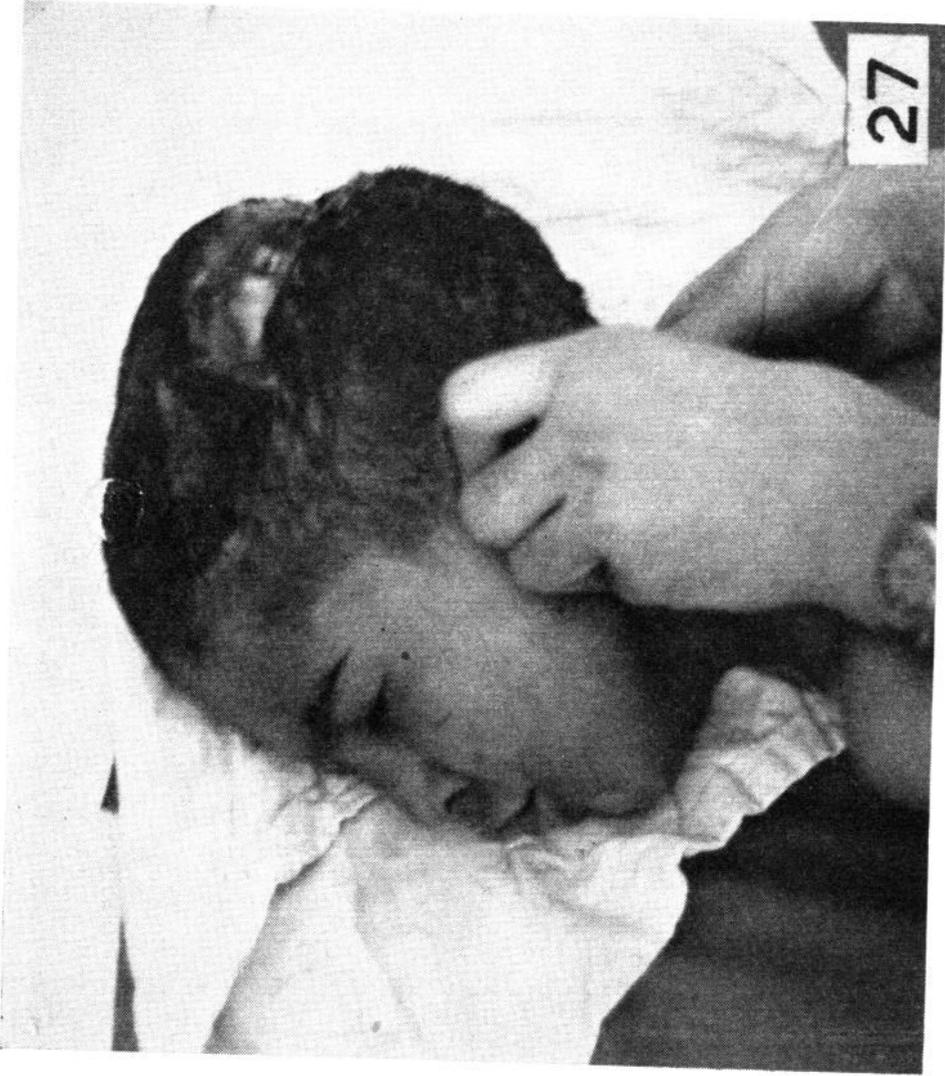












CUADRO No. 2.—Resultados del ensayo práctico.

Serie	Número de individuos	Número de individuos con mordeduras graves	Localización de las mordeduras	Tratamiento	Mortalidad
A	5	4	Cabeza	2 inoculaciones suero + vacuna	0/5
B y lesionado 28	7	7	Cabeza	1 inoculación suero + vacuna	1/7
C	5	4	Cabeza	Vacuna solamente	3/5
Lesionado 27	1	1	Meninges	6 inoculaciones suero + vacuna	0/1
D	4	0	Tronco, extremidades, o ambos	1 inoculación suero + vacuna	0/4
E y lesionado 29	7	0	Tronco, extremidades, o ambos	Vacuna solamente	0/7

partió entre diferentes laboratorios para trabajos de investigación y titulación de anticuerpos^a.

La vacuna utilizada en aquella ocasión fue la preparada habitualmente en el Instituto Pasteur de Irán: vacuna fenicada (cerebro de carnero al 5%, fenicado al 6%), inactivada a 37°C., durante 24 horas, y conservada después a +4°C. Dosis: 5 ml. por inyección; duración del tratamiento: 21 días.

Se utilizaron tres lotes: el lote 7, preparado el 24 de mayo, utilizado, desde el 23 de agosto al 1 de septiembre, para todos los heridos; el lote 9, preparado el 14 de junio, utilizado, del 2 al 8 de septiembre, para todos los heridos; y el lote 10, preparado el 14 de junio, utilizado, del 9 al 18 de septiembre, para todos los heridos.

Tres frascos testigos de cada lote, enviados a la OMS para control (prueba de potencia) se congelaron accidentalmente a la llegada, y no se pudo practicar el control previsto porque, como es sabido, la congelación destruye el poder antigénico de la vacuna. En noviembre, cuando nos enteramos de lo ocurrido, sólo pudimos practicar una sola titulación (la prueba clásica de Habel) a base de una mezcla de los tres lotes, con-

servados desde hacía 6 y 5 meses a +4°C; es decir que los lotes habían pasado ya 3 y 2 meses de la fecha límite para su utilización.

Sin embargo, aquella prueba demostró que la vacuna seguía poseyendo una notable potencia protectora: 2,8 log (protección contra 631 DL₅₀), lo que nos permitió llegar a la conclusión de que, en el momento de ser utilizada, la vacuna debía de poseer una potencia protectora elevada, comparable a la de los demás lotes preparados y ensayados en el Instituto durante la misma época (potencia media: 3,5 logs.).

El suero antirrábico preparado en conejos, había sido enviado por la OMS con la etiqueta "Lederle Rabbit Lab/7-1095-7A", y se recibió en Teherán en enero de 1954; desde entonces, se había conservado en el refrigerador a +4°C. La dosis utilizada fue aproximadamente de 0,65 ml. por kilo de peso, y se administró mediante inyecciones intramusculares profundas aplicadas en la nalga (máximo 50 ml.). Se congelaron tres frascos testigos a -30°C., y fueron remitidos a la OMS para control.

En resumen, de los 29 heridos, los 11 que presentaban lesiones en el tronco y las extremidades fueron distribuidos en dos series, a una de las cuales se le aplicó suero (serie D = 4 mordidos) y a la otra no (serie E + lesionado 29 = 7 mordidos); no hubo defunciones (Véase el cuadro No. 2).

^a Las titulaciones realizadas han sido objeto de un artículo escrito por Habel y Koprowski, *Bull. World Health Org.*, Vol. 13, No. 5, 1955, pág. 773.

Los 18 heridos en la cabeza se distribuyeron en la forma siguiente:

a) Suero el primer día y vacuna durante 21 días: 7 personas, o sea, la serie B integrada por 6 heridos (todos graves) y el rezagado No. 28; 1 defunción (B2, el lesionado más grave de la serie).

b) Suero el primero y el quinto día, vacuna durante 21 días: la serie A, compuesta de 5 heridos, cuatro de ellos muy graves; no hubo defunciones.

c) Suero el 1°, 3°, 5°, 7°, 9° y 11° días, vacuna durante 21 días: el lesionado 27, muy grave; sobrevivió.

d) No se aplicó suero, vacuna durante 21 días: serie C, con 5 heridos, cuatro de ellos graves; 3 defunciones (C1, C3 y C4, los tres con mordeduras muy graves).

En consecuencia, la mortalidad entre los mordidos a los que no se les aplicó el suero fue la misma que veníamos observando en el Instituto Pasteur de Irán, desde hacía 13 años: 3 defunciones por cada 5 heridos en la cabeza; ninguna entre los 4 mordidos en el tronco y las extremidades^a.

Por el contrario, en los individuos con mordeduras en la cabeza que recibieron una sola inyección de suero, la mortalidad descendió a 1 por 7; y de los 6 heridos graves que recibieron dos inyecciones de suero, no falleció ninguno. Digamos finalmente que el caso más notable fue el del muchacho que fue realmente "inoculado por vía intracraneana" y que, tras recibir seis inyecciones de suero junto con el tratamiento vacunal, venció la infección.

ANEXO I

PASES HECHOS CON EL CEREBRO DEL LOBO RABIOSO

La cabeza del lobo se seccionó antes de que transcurriera una hora desde la muerte del animal. Los propios heridos la llevaron a Teherán,

^a En el estudio crítico que hemos publicado (1), mostramos que una estadística "rectificada"—no de acuerdo con las prácticas habituales, sino con el máximo de vigor—cifra en más de un 40% la mortalidad real, entre los mordidos en la cabeza, a los que se aplicaba el tratamiento clásico.

donde llegó el 24 de agosto de 1954, a las 29 horas de ocurrir los hechos. La cabeza era de un lobo de gran tamaño (longitud de la cabeza: 36 cm.), de más de cinco años (según el estado de los molares y los caninos)^a.

Abierta la caja craneana, se extrajo el cerebro. El cuerno de Ammón se separó para frotis y cortes histológicos. Se tomaron muestras de todas las partes del cerebro, que fueron machacadas y mezcladas con agua destilada (20% de cerebro). La emulsión se centrifugó durante 10 minutos, a 200 revoluciones por minuto; hecha esta operación, fueron inoculados en el cerebro de 16 ratones blancos a razón de 0,03 ml. cada uno. Sólo uno de ellos murió pronto; en los otros 15 se manifestó la rabia de 9 a 12 días después de la inoculación. Tres fueron sacrificados el décimo-tercio día; sus cerebros se mezclaron y machacaron para inocularlos en el cerebro de 20 ratones blancos y 2 conejos. Todos esos ratones murieron de rabia de 8 a 11 días más tarde; en los 2 conejos se manifestó la rabia el duodécimo día, y fueron sacrificados para extraerles el cerebro, que se conservó en congelación.

En los frotis del cuerno de Ammón del lobo, coloreados por el método de Sella, no se encontraron los corpúsculos de Negri. Sin embargo, en los cortes histológicos se presentaron éstos en gran número.

En resumen, se logró aislar el virus del cerebro del lobo.

ANEXO II

PASES DE SANGRE, LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO Y SALIVA DE UNO DE LOS HERIDOS, DURANTE LA ENFERMEDAD. PASE DE LOS ORGANOS DESPUES DE LA MUERTE

El herido B2, que enfermó el 9 de septiembre, presentó el 11 síntomas de rabia perfectamente definidos.

A las 2 de la tarde se le extrajo sangre, líquido cefalorraquídeo y saliva. Una vez desfibrinada la sangre, se inocularon 10 ratones blancos, a razón de 0,03 ml. cada uno. Nueve ratones fueron inoculados igualmente a razón de 0,03 ml. del líquido cefalorraquídeo.

Los 4 ml. (aproximadamente) que se extra-

^a El lobo del Kurdistán es el *Canis lupus pallipes*, Sykes 1831; determinación de X. Missonne, Real Instituto de Ciencias Naturales de Bélgica.

jeron de saliva fueron disueltos al $\frac{1}{2}$ (saliva demasiado espesa) y, después de tenerlos durante 2 horas a $+4^{\circ}\text{C}$., se les añadió penicilina y estreptomina hasta obtener una concentración definitiva de 100 unidades por ml. y 1000 γ por ml.; 12 ratones blancos fueron inoculados a razón de 0,03 ml.

A las 10 de la mañana del 13 de septiembre,

el enfermo estaba en la agonía; entonces se obtuvo una nueva muestra de saliva. La muerte sobrevino a las 11; la autopsia se practicó, en condiciones bastante favorables (a pesar de las dificultades locales) a las 4 de la tarde.

Se extrajeron partes de los siguientes órganos: corazón, pulmones, glándulas suprarrenales, bazo, hígado, glándulas submaxilares y cerebro

CUADRO No. 3.—Aislamiento e identificación del virus del herido B2.

Pasos	Inoculación	Número de ratones inoculados	Número de ratones muertos o sacrificados														Número de ratones muertos de rabia	
			1	2	3	7-9	10-12	13	14	15	16	17	19	20	22			
Segundo día de la enfermedad	Sangre	10																0
	Líquido cefalorraquídeo	9																0
	Saliva	12			6							1			1			2?
Después de la muerte	Corazón	5	1															0
	Pulmones	8																0
	Riñones	8	1															0
	Bazo	6	1															0
	Hígado	7	1															0
	Glándulas salivares	5	1															0
	Suprarrenales	6													2	1	1	4
	Corteza cerebral	7	1									1	2	1	1	1		6
	Cuerno de Ammón	4	1							2	1*							3
	Cerebro (parte profunda)	6								2	1	1	1	1				6
Saliva	7		5														0	
Pase en ratón, cuerno de Ammón: Pase M2	Cerebro ratones	19				5*	6*	8*										19
Pase en uno de los ratones M2, en el Instituto Pasteur de París: M3	Cerebro ratones M2	10				10												10
Pasaje en uno de los ratones M3, en el Instituto Pasteur de París: M4	Cerebro Solución 10 ⁻²																	
	A. Prueba de Neutralización	6																0
	Suero inmune de caballo	6																
	B. Testigos	6																
	Suero normal de caballo	6				6†												6

* Sacrificados para pases o conservación del virus o para envío al Dr. Lépine, del Instituto Pasteur de París.

† Examen histológico efectuado en el Servicio de Virus, del Instituto Pasteur de París: encefalitis típica y cuerpos de Negri muy numerosos.

(corteza, parte profunda, cuerno de Ammón). Las diez extracciones se conservaron hasta el día siguiente por la mañana a $+4^{\circ}\text{C}$; después fueron machacadas y cada una de ellas inoculada por vía intracerebral a un grupo de 4 a 8 ratones blancos (Véase el cuadro No. 3).

En resumen, el segundo día de la enfermedad, tres días antes de la muerte (exactamente 69 horas), no había virus en la sangre ni en el líquido cefalorraquídeo. No se puede afirmar que no lo hubiera en la saliva en cantidad infinitesimal.

Cinco horas después del fallecimiento, se pudo aislar el virus de diferentes partes del cerebro, pero no se encontró en ninguno de los órganos siguientes: corazón, pulmones, bazo, hígado, glándulas submaxilares y riñones^a.

Por el contrario, se encontró virus en la glándula suprarrenal^b.

^a Uno de nosotros (C. G.), durante una experiencia idéntica con los órganos de un niño que presentaba una forma muy especial de rabia (18 días de enfermedad), aisló con Albert Sabin (Cincinnati Children Hospital) el virus de los dos riñones. Con excepción del cerebro, los demás órganos dieron resultados negativos. Esta observación no ha sido publicada.

^b La presencia del virus en las glándulas suprarrenales del hombre es ya conocida. Véase especialmente *Rabies*, de H. N. Johnson, en la edición de T. M. Rivers (1952), *Viral and rickettsial infections of man*, 2a edición, Filadelfia.

REFERENCIAS

- (1) Baltazard, M., y Ghodssi, M.: *Rev. Immunol.*, París, 17:366, 1953. (Publicada en inglés, en 1954, en el *Bulletin* de la Org. Mund. de la Salud, 10:797).
- (2) Koprowski, H.; Scheer, J. van der, y Black, J.: *Am. Jour. Med.*, 8:412, 1950.
- (3) Organización Mundial de la Salud, *Actes Off. Org. Mond. Santé*, 25:8, 1950.
- (4) Organización Mundial de la Salud, Comité de Expertos sobre la Rabia *Org. Mond. Santé, Sér. Rapp. Techn.*, 28, 1950.
- (5) Organización Mundial de la Salud, Comité de Expertos sobre la Rabia, *Org. Mond. Santé, Sér. Rapp. Techn.*, 82, 1954.