

VACUNAS ANTIRRABICAS ¹

G. S. Turner, B.Sc., Ph.D. ²

El autor describe en detalle la rabia humana, sus reservorios, y los caracteres biológicos del virus rábico. Asimismo, examina las distintas vacunas incluyendo la original de Pasteur, otras de virus fijo, y las de virus vivo, y evalúa las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas. También hace referencia a los procesos de purificación e inactivación, a las pruebas de potencia e inocuidad de las vacunas, y su acción y valor en el tratamiento de la rabia.

Desde los tiempos más antiguos se conoce la relación entre la rabia humana y la canina. Los carnívoros, en general, pueden constituir un reservorio epidémico; pero en particular, según trabajos recientes, se sugiere que, por lo menos en algunos países, los mustélidos (v.g. turón, zorrillo), los vivérridos (v.g. mangostas) y los quirópteros (v.g. murciélagos) constituyen huéspedes permanentes del virus de la rabia. En algunos de estos animales existe la infección en forma inaparente y no encefalítica. Sin embargo, el hombre y todos los animales de sangre caliente son susceptibles a la enfermedad cuando se presenta en forma de infección aguda del sistema nervioso central.

La infección humana está siempre relacionada con la exposición a un animal rabioso, y la manifestación de síntomas puede durar desde unos días hasta muchos meses y posiblemente años (1). La variación del período de incubación depende en gran parte de la localización anatómica y gravedad de la lesión, y de la magnitud de la infección en el momento de la exposición. La mortalidad humana en los casos no tratados se aproxima al 100%, y el tratamiento

es ineficaz después de la manifestación de síntomas.

El virus fijo

Los famosos experimentos de Pasteur (2, 3) demostraron que el virus de la rabia se encontraba siempre en el sistema nervioso central de animales que fallecían de la enfermedad, y que con él podían hacerse pases en conejos por vía subdural, con lo que se alteraba eventualmente sus caracteres.

Esta alteración o "fijación" de cepas salvajes de virus de la rabia (virus de calle) acorta el período de incubación a un plazo fijo (5 a 8 días). Los característicos corpúsculos de Negri en el sistema nervioso central, que indican un diagnóstico de infección por virus de calle, se producen con rareza en el caso de virus fijo. Las cepas fijas siguen siendo neurotrópicas y su virulencia para el sistema nervioso central de los animales aumenta con frecuencia. Estas cepas producen síntomas de parálisis más bien que de furia. No obstante, por la vía subcutánea la infecciosidad disminuye notablemente, aunque no siempre se elimina del todo; varía según la cepa de virus, la dosificación y el huésped que la recibe. La modificación de un virus por pases seriados en diferente huésped proporcionó no solo material para la primera vacuna antirrábica, sino también un modelo clásico para el empleo de vacunas

¹ Este es el octavo artículo publicado en español de la serie que se publicó en inglés en el *Brit Med Bull* 25(2), 1969. Se reproduce aquí con la autorización de dicha revista. El primer artículo se publicó en el *Boletín* de noviembre de 1972.

² Instituto Lister de Medicina Preventiva, Elstree, Hertfordshire, Inglaterra.

vivas en la lucha contra otras muchas enfermedades infecciosas.

Reacciones vacunales

Los tejidos neurales de animales adultos infectados por vía intracraneal con virus fijo de rabia constituyen fuentes abundantes de virus para la preparación económica de vacunas de eficacia terapéutica demostrada (4-7). Los anticuerpos circulantes inducidos en el curso del tratamiento persisten durante muchos años, y su concentración se puede aumentar fácilmente con dosis vacunales de refuerzo (8).

El régimen diario prolongado, por lo general prescrito para las vacunas antirrábicas, ha ido siempre acompañado de una elevada tasa de reacciones posvacunales, que varían desde reacciones generalizadas y locales benignas hasta graves daños neurológicos e incluso a veces la muerte. Los síntomas paralíticos subsiguientes al tratamiento antirrábico se han atribuido a dos causas principales. Una de ellas, afortunadamente rara, es la infección con el "*virus fixe*" presente en la vacuna. La "*rage de laboratoire*" (9) ha sido objeto de controversia desde la época de Pasteur, y un reciente accidente ocurrido en el Brasil (10), en el que murieron 18 personas, se atribuyó directamente a la presencia de virus vivo en una vacuna de tipo Fermi de la que se habían administrado tres o cuatro dosis. Asimismo, se produjo un accidente veterinario que afectó a 50 bovinos después de la administración de una vacuna viva atenuada, preparada en embrión de pollo, prescrita para perros pero no para los bovinos (11, 12, pág. 95). Estos resultados recalcan que la fijación es un término relacionado tanto con el huésped para el que se ha realizado esta operación como con la dosis administrada, y sugieren que en el empleo de vacunas antirrábicas de virus vivos en el hombre se debe preceder con extremo cuidado.

La segunda causa de los síntomas paralí-

ticos son las lesiones desmielizantes del sistema nervioso central (13, 14), que desde hace mucho tiempo se han relacionado con el empleo de vacunas derivadas del tejido neural de animales maduros. Los efectos varían desde trastornos neurológicos transitorios hasta la parálisis permanente, y a veces la muerte. Se han notificado incidencias que oscilan entre 1 por 527 y 1 por 8,500 (15-18). La etiología es similar a la de la encefalomiелitis alérgica experimental (19, 20), y se produce en cobayos incluso con material cerebral isólogo en presencia de adyuvantes apropiados. El alérgeno está relacionado con el elemento de mielina del tejido neural (21).

Vacunas preparadas en tejido cerebral de mamíferos adultos

Al cabo de un año de haberse introducido el procedimiento de inmunización del hombre, después de la exposición a la enfermedad, se habían tratado unas 2,500 personas, entre las cuales solo se registraron 12 defunciones (22, 23). La vacuna de Pasteur consistía en suspensiones de médula espinal de conejo infectado que había sido sometida a un proceso de desecación en hidróxido potásico durante distintos períodos. Este material desecado durante 5 ó 6 días solía ser no infeccioso, y el tratado durante un período más breve contenía virus viable en cantidades proporcionales a la duración del período de desecación. El primer caso de Pasteur recibió 11 inyecciones subcutáneas diarias de vacuna que había sido desecada durante períodos consecutivos más breves, la primera dosis durante 14 días y la última durante uno. Esta clase de tratamiento, con modificaciones de menor importancia, se empleó en Francia durante los 60 años subsiguientes. Durante este período la preparación de vacuna mejoró, pero la posología recomendada sigue siendo tan heroica como la descrita por Pasteur hace casi un siglo.

Pronto se introdujeron modificaciones numerosas en las suspensiones originales de médula infectada utilizadas por Pasteur (37). Todavía se siguen empleando en general tres vacunas derivadas de tejido cerebral de adultos que tuvieron su origen en la época de Pasteur (cuadro 1): las de Fermi (24), Semple (25) y Hempt (26). La primera de estas preparaciones consiste de una mezcla de vacuna viva atenuada y de vacuna muerta. Es una suspensión acuosa al 5% de tejido cerebral de ovejas inoculadas con virus de rabia fijo. El virus se inactiva parcialmente con fenol (0.5 - 1.0%) a 22° C, y la concentración de virus vivo residual es de alrededor de $10^{2.7}$ DL₅₀/0.03 ml en ratones (38). La vacuna de Hempt se inactivaba originalmente con éter —método favorecido por varios investigadores— y que puede eliminar también los encefalítógenos del material cerebral (39) como se verá más adelante al tratar de las “vacunas purificadas”. La susceptibilidad de las cepas de virus rábico al éter varía, y el método de aplicación afecta también a la inactivación con éter; por lo común, el virus termina de inactivarse mediante la adición de fenol. La vacuna de Hempt se emplea en Alemania y su eficacia es variable (40).

La vacuna de tipo Semple es la que se prepara probablemente con más regularidad y la que se emplea más, por lo general, para el tratamiento posterior a la exposición. En la preparación de esta vacuna hay numerosas modificaciones de menor importancia. El método descrito por Seligmann (41, pág. 110) se ajusta a las normas de los Institutos Nacionales de Salud (EUA). El cerebro de conejo infectado con un derivado sumamente antígeno del virus fijo original de Pasteur incluye la semilla. Debe poseer un elevado título vírico, y hay que determinar la identidad del virus mediante la neutralización con un antisuero específico y conocido de la rabia. Los conejos sanos inoculados con la semilla por lo normal presentan parálisis en el plazo de 5 a 7 días después de la inocula-

ción. Los cerebros se recolectan asépticamente cuando los animales están moribundos pero no muertos. Se procede a la emulsificación de los cerebros en solución salina para obtener suspensiones finas de concentración tisular conocida. El material se enfría a 0° C durante la emulsificación, puesto que el virus rábico es particularmente termolábil. Los títulos víricos de suspensión cerebral, peso por volumen al 10%, deben exceder de 10^6 DL₅₀/0.03 ml en ratones. Las suspensiones víricas de título inferior son muy poco inmunógenas, no sólo porque la dosis de antígeno es pequeña sino porque el fenol empleado para la inactivación destruye la antigenicidad. Por lo común se obtiene la completa inactivación del virus con fenol a una concentración de 0.5 a 1.0% a temperaturas de 20° C a 30° C durante 48 a 72 horas. Después de las pruebas de esterilidad bacteriológica, ausencia de virus viable y actividad antigénica, la vacuna así preparada puede contener de 5 a 10% de tejido cerebral, 0.25 a 0.5% de fenol y posiblemente 1:10,000 de tiomersal como agente de conservación. En almacenamiento a la temperatura de 2° a 5° C, la vacuna dura 6 meses. No debe congelarse porque el fenol en estas condiciones perjudica la antigenicidad.

Vacunas preparadas en tejido aviar

Vacuna de embrión de pollo

La cepa Flury de virus rábico se aisló de cerebro humano y se fijó mediante la propagación seriada en huéspedes no mamíferos (42); más tarde se logró su proliferación en embrión de pollo (27). La vacuna Flury LEP consiste en virus vivo con bajo número de pases en huevo (40 a 50). De una suspensión de embrión entero al 33% (43) se liofilizan preparaciones víricas que contienen 10^3 a 10^4 DL₅₀/0.03 ml en ratón. La vacuna es antigénica en el perro; es también avirulenta para esos animales, aunque retiene cierta patogenicidad para los

CUADRO 1—Vacunas antirrábicas.

Originador y referencia	Fecha	Material utilizado	Naturaleza de la vacuna	Aplicación	Peligros
Pasteur (22)	1885	SNC de mamíferos adultos	Viva atenuada	Humana (T)	Encefalitis
Fermi (24)	1908	SNC de mamíferos adultos	Mixta inactivada y viva	Humana (T)	Encefalitis
Semple (25)	1911	SNC de mamíferos adultos	Inactivada	Humana (T)	Encefalitis
Hempt (26)	1925	SNC de mamíferos adultos	Inactivada	Humana (T)	Encefalitis
Koprowski y Cox (27)	1948	Embrión de pollo	Flury LEP viva atenuada	Perro (I)	—
Koprowski y Cox (27)	1948	Embrión de pollo	Flury HEP viva atenuada	Ganado (I)	—
Powell y Culbertson (28)	1950	Embrión de pato	Inactivada	Humana (I y T)	Alergia al huevo
Komarov y Hornstein (29)	1953	Embrión de pollo	Kelev viva atenuada	Perro y ganado (I)	—
Fuenzalida y Palacios (30)	1955	SNC de ratón inmaduro	Inactivada	Humana (?I y T)	Local y mínima
Fenje (31)	1960	Cultivo de tejido renal de criceto	Inactivada	Experimental en humanos	Mínima
Kaplan, Wecker, Forseck y Koprowski (32)	1960	Cultivo tisular de embrión de pollo	Flury viva atenuada	Experimental	—
Svet-Moldavsky, Svet-Moldavskaya y Kiseleva (33)	1960	SNC de rata inmadura	Inactivada	Humana (?I y T)	Local y mínima
Abelseth (34)	1964	Cultivo en tejido renal de cerdo	Viva atenuada	Animales (I)	Mínima
Gispén, Schmittmann y Saathof (35)	1965	SNC de conejo inmaduro	Inactivada	Humana (?I y T)	Local y mínima
Wiktor y Koprowski (36)	1965	Cultivo en células diploides humanas	Viva e inactivada	Experimental	—

Siglas: SNC = Sistema nervioso central. I— Inmunización profiláctica. T— Tratamiento después de la exposición. LEP— Bajo número de pases (huevo). HEP— Elevado número de pases (huevo).

bovinos, gatos y cachorros. Se ha utilizado satisfactoriamente para la inmunización canina en masa en varias campañas de erradicación de la rabia (44). La fórmula de la vacuna Flury HEP es similar y se prepara con virus vivo de elevado número de pases en huevo (180). Esta vacuna se ha ensayado considerablemente para la primovacuna del hombre (8, 45-47). Su empleo se basó en la creencia de que el virus atenuado experimenta una reproducción limitada en los tejidos no neurales del sujeto que lo recibe. Sin embargo, cabe dudar que así ocurra en el hombre (12, pág. 95; 48, 49). En la ausencia de reproducción, la inmunogenicidad se relaciona con el contenido intrínseco de virus y no resulta mejor —y potencialmente es más peligrosa— que las concentraciones análogas de virus muerto. La vacuna puede producir respuestas de anticuerpos en el hombre y no es encefalítogena, pero las dosis que poseen antígenos suficientes contienen necesariamente grandes cantidades de proteína de tejido de pollo, lo que constituye también un peligro de la inoculación (48). Además, los pases en embrión de pollo mantienen estrictamente el estado de atenuación de la cepa Flury. El pase en ratones u otros mamíferos puede causar reversión a un estado más patógeno (50). La cepa de Kelev (29) se emplea de manera similar en la producción de vacuna de embrión de pollo. El Comité de Expertos de la OMS en Rabia en su 5° Informe (51), sugiere que el empleo de esta vacuna se limite a los animales.

Vacuna de embrión de pato

El cultivo de cepas fijas de virus rábico a un elevado título en embriones de pato (28) permitió elaborar otra vacuna aviar casi exenta de propiedades encefalítogenas (52). Después de pasar las pruebas de actividad establecida, esta vacuna solo fue objeto de ensayos clínicos limitados; otras pruebas demostraron que podía mantenerse una actividad adecuada después de la inactivación

del virus con β -propiolactona (53, 54). La vacuna se prepara mediante la inoculación de virus fijo en el saco vitelino de embriones de pato de siete días. Después de 12 a 14 días de incubación se recolectan los embriones sobrevivientes y se emulsifican. Una vez purificado por filtración y centrifugación, el virus se inactiva con 1 en 3,000 de β -propiolactona; luego se liofiliza y se ensaya su actividad e inocuidad por procedimientos normales (55). Esta vacuna puede compararse favorablemente con la de tejido neural en lo que se refiere a la manifestación temprana y título de anticuerpos estimulados (56). Puesto que está relativamente exenta de encefalítógenos se recomienda su empleo para la inmunización profiláctica de las personas expuestas a un gran riesgo; los regímenes de inmunización para estos sujetos han sido objeto de estudio (47). Algunos autores no parecen convencidos de la eficacia de esta vacuna (12, pág. 95; 57, 58), y las alergias a la proteína de huevo han producido algunas reacciones graves (57). De todas maneras, se recomienda la vacuna para uso humano (51).

Vacunas preparadas en tejido cerebral de animales inmaduros

Las sustancias de tejido cerebral que causan encefalomiелitis alérgica experimental no están presentes en los elementos neurales no mielinados de embriones o animales recién nacidos (60, 61). Esta circunstancia, así como la rápida multiplicación del virus rábico a un título elevado en el cerebro de animales inmaduros, se aprovechó para la elaboración de una vacuna de gran actividad preparada en cerebro de ratón lactante, inactivada con luz ultravioleta. Los ensayos preliminares de la vacuna fueron satisfactorios (30, 62); 16,943 personas tratadas con esta vacuna, en Chile, no sufrieron encefalitis posvacunal y ninguna de ellas murió de rabia a consecuencia de fallas del tratamiento (63). Unos estudios realizados

independientemente en Rusia establecieron los límites de edad, antes de los cuales los cerebros de ratón, rata, conejo y oveja inmaduros no contenían ninguna sustancia encefalítogena. Las vacunas inactivadas con fenol, preparadas en cerebro de rata lactante, tanto líquidas como liofilizadas, constituyeron un buen antígeno para los animales y elevaron los títulos de anticuerpos en el hombre. Las reacciones generales en más de 9,500 personas de la URSS fueron mucho menos numerosas que las de aquellos que recibieron la vacuna tradicional de tipo Fermi; no se registraron accidentes neuroparalíticos ni reacciones de choque, ni siquiera en personas que corrían un riesgo especial porque habían recibido un tratamiento antirrábico o tenían antecedentes de enfermedad del sistema nervioso central (64). Una vacuna similar preparada en cerebro de conejo lactante (de 4 a 5 días de edad) (35, 65), carecía de actividad encefalítogena para los cobayos y mostraba una elevada actividad y estabilidad; su aplicación humana provocó una buena reacción de anticuerpos sin ninguna complicación neurológica.

La actividad, estabilidad y la ausencia aparente de encefalítógenos en esas vacunas representan ventajas evidentes. Ahora bien, el gran número de animales inmaduros que requiere, no sólo plantea problemas de producción en la manipulación y recolección de material cerebral, sino que también aumenta de manera considerable el riesgo de contaminación con virus murinos.

Vacunas preparadas en cultivo tisular

Los informes sobre la propagación del virus rábico en cultivos de tejidos neurales embrionarios han sido objeto de estudio (66), pero Kissling (67) fue el que logró por primera vez la proliferación en células de origen no neural. Este investigador consiguió la propagación de cepas fijas en cultivos primarios de células renales de criceto.

Mediante esta técnica se elaboraron algunas vacunas experimentales (68-70). Sin embargo, debido a la proliferación lenta y producción escasa de virus, el método no resulta práctico para una vacuna antirrábica de cultivo celular para uso humano. Sin embargo, los informes recientes sugieren que distintas cepas de virus de rabia se reproducirán en cultivos celulares primarios, estirpes celulares continuas y cepas de células, y que además, todos los sistemas de cultivo celular muestran una susceptibilidad variable tanto al virus de la calle como al virus fijo (71, 72). La propagación de varias cepas patrón de virus rábico fijo en cultivo celular reveló que muchas de ellas pueden estar contaminadas por el virus de coriomeningitis linfocítica (CML) (73, 74). Este contaminante incrementa el título de virus rábico en el cultivo celular (75) y tal vez sea la explicación de los resultados no uniformes experimentados por los investigadores en distintos laboratorios. No se han demostrado todavía los daños derivados de la presencia de CML en vacunas de virus muerto, pero los laboratorios de producción de vacunas tienen en cuenta la probable presencia de esos contaminantes, en especial cuando las cepas vacunales han pasado por ratones (76).

Después de prolongados estudios de laboratorio, investigadores canadienses (31, 34, 77, 78) concibieron una vacuna de virus vivo modificado preparada en cultivos celulares de riñón de cerdo que se empleó con éxito en bovinos, ovinos, perros y caballos (79, 80). En el mismo laboratorio se preparó una vacuna inactivada propagada en cultivo celular de riñón de criceto destetado, destinada a uso humano. La vacunación profiláctica de unas 600 personas sumamente expuestas sugiere que esta vacuna es también satisfactoria. Las reacciones a un plan de inmunización de tres dosis fueron muy pocas y solo de carácter local. En el 95% de los sujetos se obtuvieron títulos medios de anticuerpos neutralizantes de 1 en 50 a 1 en

60, pero no se dispone todavía de la evaluación del tratamiento posterior a la exposición (68, 81).

Las cepas Flury de embrión de pollo, nuevamente adaptadas a la proliferación en cultivos celulares de embrión de pollo (32) han sido reproducidas en este sustrato y utilizadas para vacunar a los animales y al hombre (82-86). Las cepas de células diploides humanas (CCDH) han sido objeto de considerable atención (87) como sustratos apropiados para el cultivo de virus rábico (88, 89); y se han descrito vacunas preparadas en ellas con cepas fijas de utilidad establecida y con las cepas Flury adaptadas a tejido aviar (36, 90). Se afirma que una vacuna inactivada con β -propiolactona y una vacuna Flury de virus vivo de esta fuente poseen una actividad inmunogénica muy superior a la vacuna normal tipo Semple. En ensayos realizados en primates se obtuvieron elevadas concentraciones de anticuerpos con más rapidez que cuando se empleó la vacuna convencional. Se informó de una resistencia a la confrontación masiva con virus de la calle (dosis 10^7 infecciosas para el hombre) después de la inyección de vacuna de virus vivos o inactivados (72). Estos resultados sugieren que la propagación de CCDH ha modificado aun más la cepa Flury HEP de suerte que se efectúa una reproducción extraneural en primates sin que vaya acompañada de patogenicidad. Estas vacunas están pendientes de ensayos en primates y en el hombre (76).

Vacunas de componentes subvéricos

Los antígenos víricos solubles hallados en sobrenadantes exentos de virus de tejido cerebral infectado de rabia (91, 92) reaccionan a los antisueros rábicos en las pruebas de fijación del complemento, pero no producen anticuerpos neutralizantes (93). También se han descrito antígenos solubles de cultivos celulares (94) y de inclusiones no infecciosas que contiene antígenos, pero

cualquier uso que se les pueda dar como agentes terapéuticos todavía requiere explicación.

Vacunas purificadas

Los adelantos en los métodos físicos y químicos de purificación de virus sugieren un procedimiento preferido por el autor de este artículo, si bien hay diversidad de opinión en cuanto a su utilidad (12, pág. 95; 95). Sea cual fuere el sustrato empleado para la preparación del virus, es necesario separar el antígeno vírico de los componentes extravíricos a fin de que las normas para el control de vacunas anti-rábicas sean tan estrictas como las impuestas a otras vacunas víricas. Se han hecho numerosas tentativas para eliminar los encefalitógenos de las suspensiones de tejido cerebral (96-99). Se preparó en pequeña escala una vacuna purificada, exenta de alérgeno, en cerebro de ratón lactante mediante la purificación cromatográfica en celulosa de epiclorohidrina-trietanolamina (ECTEOLA-celulosa) (100, 101).

Las propiedades físicas y químicas del factor encefalitógeno en tejido celular sugieren que se puede separar del virus rábico. Teniendo en cuenta esta circunstancia, Turner y Kaplan (102) volvieron a investigar varias propiedades de una cepa patrón de virus rábico fijo tratando de hallar un método de eliminación del encefalitógeno del cerebro de animales adultos infectados de rabia, conservando al mismo tiempo la infecciosidad y la inmunogenicidad. Entre los varios disolventes ensayados, el fluorocarbono Arcton (103), que se emplea en gran escala para la purificación de virus, no solo dejó intacto al virus de la rabia sino que extrajo la mayor parte —si no la totalidad— del encefalitógeno junto con una gran cantidad de la proteína del huésped (104).

Métodos de inactivación

Los métodos de inactivación en la producción de vacunas deberían permitir la

obtención de una vacuna inocua exenta en su totalidad de virus vivo, con la máxima antigenicidad y que facilitara una liofilización efectiva. Los agentes inactivadores como la formalina y el fenol se siguen empleando de manera considerable pero ambos tienden a disminuir la actividad a las temperaturas en que se emplean (105). Se han utilizado de manera experimental numerosos agentes químicos inactivadores (106-109). Las vacunas inactivadas con métodos de irradiación (110-112) suelen poseer más actividad y al parecer son más estables que las vacunas inactivadas con fenol. Para no destruir la antigenicidad se requiere por lo general un mecanismo especial así como tiempos de exposición bastante precisos. Sin embargo, pueden prepararse vacunas de elevada y constante actividad, con virus inactivados con rayos ultravioleta o con β -propiolactona (12, pág. 117).

La inmunogenicidad del virus vacunal fotoinactivado por sensibilización a la tinción persiste después de una exposición prolongada a la luz (113, 114). El virus rábico puede ser fotoactivado (115), y los conejos que fueron inmunizados con vacuna fotoinactivada resistieron la confrontación intramuscular pero no la intracerebral (116). La comparación de actividades de muestras de la misma suspensión de virus inactivado por este método y por los métodos tradicionales confirma los efectos nocivos del fenol y la formalina y sugiere que la fotoinactivación puede ser tan eficaz como la irradiación ultravioleta (cuadro 2). Estos lotes de

vacunas purificadas con Arcton fueron inactivados por el método fotodinámico; las pruebas estándar indican que pueden ser mejores y más inocuas que la vacuna Semple.

Ensayo de las vacunas

La inmunogenicidad de las vacunas veterinarias para la inmunización profiláctica contra la rabia puede evaluarse en los animales a los que va destinada. Se pueden idear métodos de evaluación que simulen las condiciones de la exposición natural y reflejen directamente la capacidad protectora de la vacuna de virus vivo o muerto. La evaluación de vacunas antirrábicas para uso humano en el tratamiento posterior a la exposición plantea distintos problemas. Aunque es posible determinar las respuestas de anticuerpos previas a la recomendación de una posología, resulta difícil, si no imposible, organizar en forma debida ensayos prácticos bajo control porque la infección humana encierra numerosas variables. Habel (12, pág. 137) examinó hace poco los criterios para las pruebas de actividad y sugiere que los procedimientos de ensayo deben "... evaluar la propiedad de la vacuna que determina su eficacia en . . . la profilaxis . . .", ya que no es practicable la simulación del tratamiento.

Las personas interesadas en los ensayos de antígenos están familiarizadas con los procedimientos a este respecto, los que deben ser sencillos y practicables. Estos procedimientos son del tipo de "quebrantamiento de la inmunidad" en los que se inmuniza a los animales con una cantidad fija de antígeno y se someten a una confrontación variable; o bien, del tipo de "extinción del antígeno", en los que se administran cantidades de vacuna cada vez menores, seguidas de una dosis de confrontación fija. El empleo de animales de la misma colonia, utilizando un virus de confrontación específico, y la comparación de los resultados obtenidos con los de una vacuna de

CUADRO 2—Efecto de diferentes métodos de inactivación sobre la inmunogenicidad del virus rábico.

Medio de inactivación	Log ₁₀ DP ₅₀
Luz y azul de metileno	-1.12
Irradiación ultravioleta	-1.24
Fenol	-0.69
β -propiolactona	-1.01
Formalina	-0.69

DP₅₀: Dilución requerida para proteger al 50% de ratones de una dosis de confrontación de 5-50 (22) DL₅₀.

referencia incluida en las pruebas reducen al mínimo la variabilidad de los resultados. Los ratones son por lo general los animales preferidos para las pruebas de actividad (117), y actualmente Dean (118), Habel (12, pág. 140) y Seligmann (41, pág. 145) describen los procedimientos recomendados. Los métodos comprenden la inmunización repetida, seguida de la confrontación intracerebral. Estos dos aspectos de los métodos han sido objeto de críticas; la administración de más de una dosis de vacuna corresponde al empleo práctico de la misma, pero no constituye una medida de su inmunogenicidad primaria (119) y la confrontación intracerebral con dificultad corresponde a la exposición natural.

Las pruebas de inocuidad y seguridad de las vacunas antirrábicas tradicionales incluyen la inoculación intracerebral e intraperitoneal de ratones y cobayos o conejos, así como las acostumbradas pruebas de esterilidad bacteriológica. Cuando se produzcan vacunas antirrábicas en cultivo celular, estas tendrán que ajustarse a las normas establecidas para otras vacunas víricas de cultivo celular.

Mecanismos inmunológicos del tratamiento antirrábico

Es preciso distinguir con claridad entre las pruebas experimentales de la patogenia de la rabia obtenida con cepas fijas y las obtenidas con el virus de la calle. Son muchas las experiencias que apoyan la opinión de que, después de la introducción del virus, la multiplicación y propagación al sistema nervioso central ocurren solo a través del tejido neural (120-123). Hay otras pruebas que sugieren que el virus es transportado primeramente desde el punto de la mordedura por los vasos sanguíneos y linfáticos al sistema reticuloendotelial, donde se produce una adaptación, multiplicación o eliminación extraneural (124, 125). Cualquiera que sea la opinión cierta, durante el

período de latencia, antes de una importante afección del sistema nervioso central, el agente muestra más susceptibilidad a la clase de inmunoterapia que se viene empleando por tanto tiempo. En el suero de animales tratados con vacunas vivas o activadas aparecen anticuerpos rabicidas o neutralizantes del virus. Aunque pueden poseer distintas propiedades biológicas, las cepas de virus rábico mostrarán poca o ninguna variación antigénica porque hay siempre una protección cruzada completa o neutralización cuando las cepas se comparan mediante la confrontación de animales inmunizados o las pruebas de neutralización del suero.

Se ha sugerido la posibilidad de que los anticuerpos circulantes provocados por el tratamiento posterior a la exposición no tengan relación con la resistencia a la enfermedad y que de todas maneras aparecen demasiado tarde en el período de incubación para que resulten eficaces. Pero la asociación de los anticuerpos con la protección se ha demostrado no solo en experimentos de laboratorio sino también en un singular ensayo práctico efectuado en Teherán (126). En el plazo de 48 a 72 horas después de la exposición se encuentra virus en la médula espinal de animales infectados en forma experimental, y el antisuero rábico administrado a partir de este momento no ejerce ningún efecto protector (127). La mayoría de los procedimientos de vacunación posterior a la exposición no logran producir anticuerpos antes del término de 10 a 14 días después de la dosis inicial (128, 129), lo que supone que el tratamiento vacunal solo sería eficaz cuando el período de incubación excediera de este tiempo. Sin lugar a dudas, los datos de Teherán indican que después de exposiciones masivas, el tratamiento vacunal exclusivamente resulta escaso.

La vacuna puede ser útil como estímulo primario que acondicione el mecanismo de formación de anticuerpos para una respuesta secundaria provocada por agentes víricos generados a medida que progresa la infec-

ción, justificando así lo que podría considerarse como un procedimiento de utilidad dudosa y potencialmente peligroso. Las tentativas de correlacionar las concentraciones de anticuerpos con la resistencia a la infección pocas veces son provechosas. No obstante, Koprowski (72) informó que en primates, un título de anticuerpos circulantes de 1 en 80 o superior iba acompañado de protección contra una confrontación intramuscular masiva. Si bien los anticuerpos rábicos desempeñan un papel en la protección, no representan probablemente el único mecanismo de inmunidad. No se ha demostrado que intervengan los efectos del interferón o la interferencia, pero no es imposible que el bloqueo de puntos receptores se relacione con la protección conferida por el tratamiento vacunal. No se dispone todavía de pruebas firmes de la existencia de estos puntos, pero los estudios de inhibidores (130), y la estructura del virus rábico sugiere esta posibilidad.

Resumen

Se trata en líneas generales de la rabia humana y de los mamíferos que constituyen reservorios de la infección. Se describen los caracteres biológicos del virus rábico, atenuado o "fijo", comúnmente empleado para la preparación de vacunas, y se destacan sobre todo los peligros que representan para el hombre el empleo de vacuna o vacunas vivas derivadas de tejido nervioso de mamíferos adultos.

También se examinan los antecedentes y la preparación de vacunas antirrábicas y las

tentativas para mejorarlas. Como ejemplos de vacuna producida en tejido neural de animales adultos infectados con virus fijo se hace referencia a la vacuna original de Pasteur y las de Fermi, Semple y Hempt. Se analiza la eficacia de las vacunas de virus vivo de cepa Flury, preparadas en tejido de embrión de pollo para uso veterinario, y las de embrión de pato para el tratamiento humano. La reducción de las secuelas neurológicas en el hombre, derivadas en tejido aviar, representó un considerable avance, aunque la eficacia inmunógena no resultó siempre satisfactoria.

Las ventajas y los inconvenientes de las vacunas preparadas en tejido cerebral de animales inmaduros son también objeto de evaluación. En general, su gran actividad y la ausencia aparente de los encefalitógenos en tejidos neurales de adultos constituyen un considerable mejoramiento de las vacunas tradicionales. Como el adelanto reciente más prometedor se señala la posible superioridad de las vacunas preparadas con virus proliferados en una gran variedad de cultivos celulares y se mencionan las posibilidades de las vacunas derivadas de subunidades víricas.

Asimismo, se hace referencia a la purificación de vacunas, las ventajas de los distintos métodos de inactivación y las pruebas de actividad e inocuidad. Por último, se examinan los posibles modos de acción de las vacunas antirrábicas y su valor para el tratamiento de la rabia, en relación con los conocimientos actuales de la inmunología y patogenia de la enfermedad. □

REFERENCIAS

- (1) Iurasog, G.; Rosenberg, A., y Opreanu, N. *Microbiologia Parazit Epidem* 11:543, 1966.
- (2) Pasteur, L. *et al. C R Hebd Séanc Acad Sci Paris*, 92:1259, 1881.
- (3) Pasteur, L. *C R Hebd Séanc Acad Sci Paris*, 95:1187, 1882.
- (4) Cornwall, J. W. *Br Med J* 2:298, 1923.
- (5) Remlinger, P. y Bailly, J. *Archs Inst Pasteur Algér* 25:185, 1947.
- (6) Veeraghavan, N. *Bull WHO* 10:789, 1954.
- (7) Veeraghavan, N. *Rep Pasteur Inst Sth India*, 1956.
- (8) Fox, J. P. *et al. Bull WHO* 17:869, 1957.

- (9) Remlinger, P. *Annls Inst Pasteur Paris*, 55: Suppl., pág. 35, 1935.
- (10) Para, M. *Bull WHO* 33:177, 1965.
- (11) Silva, R. A. da y Passos, J. J. dos *Pesquisa Agropec Bras* 1:55, 1966.
- (12) Habel, K. *Monograph Ser WHO* No. 23, 1966a.
- (13) Sellers, T. F. *Amer J Trop Med* 28:453, 1948.
- (14) Wilson, G. S. *The hazards of immunization*. Athlone Press, Londres, 1967.
- (15) McKendrick, A. G. *Bull WHO* 9:31, 1940.
- (16) Greenwood, M. *Bull WHO* 12:301, 1945.
- (17) Pait, C. F. y Pearson, H. E. *Amer J Public Health* 39:875, 1949.
- (18) Cook, E. B. M. et al. *Tex Rep Biol Med* 13:234, 1955.
- (19) Müller, E. *Dt Z NervHeilk* 34:252, 1908.
- (20) Jervis, G. A. *Bull WHO* 10:837, 1954.
- (21) Condie, R. M. y Good, R. A. *Prog Neurobiol* 4:321, 1959.
- (22) Pasteur, L. *C R Hebd Séanc Acad Sci Paris*, 101:765, 1885.
- (23) Pasteur, L. *C R Hebd Séanc Acad Sci Paris*, 102:459, 1886.
- (24) Fermi, C. *Z Hyg InfektKrankh* 58:233, 1908.
- (25) Semple, D. *Scient Mem Offrs Med Sanit Deps India*, No. 44, 1911.
- (26) Hempt, A. *Annls Inst Pasteur Paris*, 39: 632, 1925.
- (27) Koprowski, H. y Cox, H. R. *J Immun* 60:533, 1948.
- (28) Powell, H. M. y Culbertson, C. G. *Public Health Rep Washington*, 65:400, 1950.
- (29) Komarov, A. y Hornstein, K. *Cornell Vet* 43:344, 1953.
- (30) Fuenzalida, E. y Palacios, R. *Bol Inst Bact Chile*, 8:3, 1955.
- (31) Fenje, P. *Canad J Microbiol* 6:605, 1960.
- (32) Kaplan, M. M. et al. *Nature, Londres*, 186:821, 1960.
- (33) Svet-Moldavsky, G. J.; Svet-Moldavskaya, I. A., y Kiseleva, I. S. *Acta Virol Prague*, 4:320, 1960.
- (34) Abelseth, M. K. *Canad Vet J* 5:279, 1964b.
- (35) Gispén, R.; Schmittmann, G. J. P., y Saathof, B. *Arch Ges Virusforsch* 15: 366, 1965.
- (36) Wiktor, T. J. y Koprowski, H. *Proc Soc Exp Biol Med* 118:1069, 1965.
- (37) Rooyen, C. E. van y Rhodes, A. J. *Virus diseases of man*, 2a ed. Nelson, Nueva York, 1948.
- (38) Lépine, P. *Monograph Ser WHO* No. 23, p. 97, 1966.
- (39) Finger, H. *Z ImmunForsch Exp Ther* 121: 291, 1961.
- (40) Kuwert, E. *Arch Hyg Bakt* 151:130, 1967.
- (41) Seligmann, E. B., Jr. *Monograph Ser WHO* No. 23, 1966.
- (42) Leach, C. N. y Johnson, H. N. *Amer J Trop Med* 20:335, 1940.
- (43) Koprowski, H. *Monograph Ser WHO* No. 23, p. 124, 1966a.
- (44) *Bulletin of the World Health Organization* Vol. 10, No. 5, 1954.
- (45) Sharpless, G. R. et al. *Bull WHO* 17:905, 1957.
- (46) Ruegsegger, J. M.; Black, J., y Sharpless, G. R. *Amer J Public Health* 51:706, 1961.
- (47) Tierkel, E. S. y Sikes, R. K. *JAMA* 201: 911, 1967.
- (48) Schwab, M. P. et al. *Bull WHO* 10:823, 1954.
- (49) Bell, J. F. En *First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases of Man, Washington, D.C., 7-11 November 1966*, p. 481. Pan American Health Organization (World Health Organization) Scientific Publication No. 147, Washington, D.C., 1967.
- (50) Koprowski, H. *Bull WHO* 10:709, 1954.
- (51) Organización Mundial de la Salud. *Ser Inf Técn* 321, 1966.
- (52) MacFarlane, J. O. y Culbertson, C. G. *Canad J Public Health* 45:28, Resumen, 1954.
- (53) Peck, F. B., Jr.; Powell, H. M., y Culbertson, C. G. *J Lab Clin Med* 45:679, 1955.
- (54) Peck, F. B., Jr.; Powell, H. M., y Culbertson, C. G. *J Amer Med Ass* 162:1373, 1956.
- (55) Anderson, G. R. et al. *Amer J Hyg* 71:158, 1960.
- (56) Greenberg, M. y Childress, J. *JAMA* 173: 333, 1960.
- (57) Dean, D. J. y Sherman, I. *Public Health Rep, Washington, D.C.* 77:705, 1962.
- (58) Smith, A. H. S. *Afr Med J* 40:1125, 1966.
- (59) Cowdrey, S. C. *New Engl J Med* 274:1311, 1966.
- (60) Kabat, E. A.; Wolf, A., y Bezer, A. E. *J Exp Med* 85:117, 1947.
- (61) Kabat, E. A.; Wolf, A., y Bezer, A. E. *J Exp Med* 88:417, 1948.
- (62) Fuenzalida, E.; Palacios, R., y Borgoño, J. M. *Bull WHO* 30:431, 1964.
- (63) Fuenzalida, E.; Palacios, R., y Borgoño, M. En Regamey, R. H., Hennessen, H., Ikić, D. & Ungar, J., ed. *Proc XII Int Symp Rabies, Talloires, France, May 27-30, 1965*, p. 339. Karger, Basel, 1966.
- (64) Svet-Moldavsky, G. J. et al. *Bull WHO* 32: 47, 1965.
- (65) Gispén, R. y Saathof, B. *Arch Ges Virusforsch* 15:377, 1965.
- (66) Sanders, M.; Kiem, I., y Langunoff, D. *AMA Archs Path* 56:148, 1953.
- (67) Kissling, R. E. *Proc Soc Exp Biol Med* 98: 223, 1958.

- (68) Fenje, P. Discusión en *First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases of Man, Washington, D.C., 7-11 November 1966*, p. 494. Pan American Health Organization (World Health Organization) Scientific Publication No. 147, Washington, D.C., 1967.
- (69) Ott, G. L. y Heyke, B. *Vet Med* 57:158, 1962.
- (70) Kissling, R. E. y Reese, D. R. *J Immun* 91:362, 1963.
- (71) Wiktor, T. J. y Koprowski, H. *Monograph Ser WHO* No. 23, p. 173, 1966.
- (72) Koprowski, H. En *First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases of Man, Washington, D.C., 7-11 November 1966*, p. 488. Pan American Health Organization (World Health Organization) Scientific Publication No. 147, Washington, D.C., 1967.
- (73) Casals-Ariet, J. y Webster, L. T. *J Exp Med* 71:147, 1940.
- (74) Wiktor, T. J.; Fernandes, M. V., y Koprowski, H. *J Bact* 90:1494, 1965.
- (75) Koprowski, H.; Wiktor, T. J., y Kaplan, M. M. *Virology* 28:754, 1966.
- (76) Kaplan, M. M. (Comunicación personal), 1968.
- (77) Abelseth, M. K. *Canad Vet J* 5:84, 1964a.
- (78) Abelseth, M. K. En Regamey, R. H. Hennessen, H., Ikić, D. & Ungar, J., ed. *Proc XII Int Symp Rabies, Talloires, France, May 27-30, 1965*, p. 367. Karger, Basel, 1966.
- (79) Lawson, K. F.; Walker, V. C. R., y Crawley, J. F. *Vet Med* 62:1073, 1967.
- (80) Atanasiu, P. et al. *Annl's Inst Pasteur Paris*, 114:339, 1968.
- (81) Fenje, P. (Comunicación personal), 1968.
- (82) Rueggsegger, J. M. y Sharpless, G. R. *Archs Intern Med* 110:754, 1962.
- (83) Dean, D. J.; Evans, W. M., y Thompson, W. R. *Amer J Vet Res* 25:756, 1964.
- (84) Cabasso, V. J.; Sharpless, G. R., y Douglas, A. *Amer J Vet Res* 26:33, 1965.
- (85) Cabasso, V. J. et al. *Amer J Vet Res* 26:24, 1965.
- (86) Emery, J. B. et al. *J Amer Vet Med Ass* 152:476, 1968.
- (87) Hayflick, L. y Moorhead, P. S. *Expl Cell Res* 25:585, 1961.
- (88) Wiktor, T. J.; Fernandes, M. V., y Koprowski, H. *J Immun* 93:353, 1964.
- (89) Wiktor, T. J. En Regamey, R. H., Hennessen, H., Ikić, D. & Ungar, J., ed. *Proc XII Int Symp Rabies, Talloires, France, May 27-30, 1965*, p. 65. Karger, Basel, 1966.
- (90) Koprowski, H. En Regamey, R. H., Hennessen, H., Ikić, D. & Ungar, J., ed. *Proc XII Int Symp Rabies, Talloires, France, May 27-30, 1965*, p. 357. Karger, Basel, 1966b.
- (91) Polson, A. y Wessels, P. *Proc Soc Exp Biol Med* 84:317, 1953.
- (92) Mead, T. H. *J Gen Microbiol* 27:397, 1962.
- (93) Ende, M. van den; Polson, A., y Turner, G. S. *J Hyg Cambridge*, 55:361, 1957.
- (94) Neurath, A. R. *Nature, Lond.* 212:857, 1966.
- (95) Johnson, H. N. Discusión en *First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases of Man, Washington, D.C., 7-11 November 1966*, p. 496. Pan American Health Organization (World Health Organization) Scientific Publication No. 147, Washington, D.C., 1967.
- (96) Bell, J. F.; Wright, J. T., y Habel, K. *Proc Soc Exp Biol Med* 70:457, 1949.
- (97) Paterson, P. Y. *Proc Soc Exp Biol Med* 83:278, 1953.
- (98) Yaoui, H. et al. *Yokohama Med Bull* 4:185, 1953.
- (99) Hottle, G. A. y Peers, J. H. *J Immun* 72:236, 1954.
- (100) Thomas, J. B. et al. *Virology* 25:271, 1965.
- (101) Sikes, R. K. y Larghi, O. P. *J Immun* 99:545, 1967.
- (102) Turner, G. S. y Kaplan, C. *J Gen Virol* 1:537, 1967.
- (103) Gessler, A. E.; Bender, C. E. y Parkinson, M. C. *Trans N.Y. Acad Sci* 18:701, 1956.
- (104) Kaplan, C. y Turner, G. S. *Nature, Londres*, 219:445, 1968.
- (105) Okada, T. *Jap J Med Sci Biol* 6:577, 1953.
- (106) Soekawa, M. y Kashikura, N. *Kitasato Archs Exp Med* 26:75, 1953.
- (107) Yaoui, H. *Yokohama Med Bull* 4:97, 1953.
- (108) Powell, H. M. y Culbertson, C. G. *Bull WHO* 10:815, 1954.
- (109) LoGrippo, G. A. y Hartman, F. W. *J Immun* 75:123, 1955.
- (110) Levinson, S. O. et al. *J Immun* 50:317, 1945.
- (111) Habel, K. *Public Health Rep, Washington*, 62:791, 1947.
- (112) Traub, F. B. et al. *J Immun* 67:379, 1951.
- (113) Turner, G. S. y Kaplan, C. *J Hyg Cambridge*, 63:395, 1965.
- (114) Turner, G. S. y Kaplan, C. *J Gen Virol* 3:433, 1968.
- (115) Shortt, H. E. y Brooks, A. G. *Indian J Med Res* 21:581, 1934.
- (116) Galloway, I. A. *Brit J Exp Path* 15:97, 1934.
- (117) Webster, L. T. *J Exp Med* 70:87, 1939.
- (118) Dean, D. J. *Monograph Ser WHO* No. 23, p. 157, 1966.

- (119) Schneider, W. En Regamey, R. H., Hennessen, H., Ikić, D. & Ungar, J., ed. *Proc XII Int Symp Rabies, Talloires, France, May 27-30, 1965*, p. 407. Karger, Basel, 1966.
- (120) Dean, D. J.; Evans, W. M., y McClure, R. C. *Bull WHO* 29:803, 1963.
- (121) Johnson, R. T. *J Neuropath Exp Neurol* 24:662, 1965.
- (122) Schindler, R. En Regamey, R. H., Hennessen, H., Ikić, D. & Ungar, J., ed. *Proc XII Int Symp Rabies, Talloires, France, May 27-30, 1965*, p. 147. Karger, Basel, 1966.
- (123) Baer, G. M.; Shantha, T. R., y Bourne, G. H. *Bull WHO* 38:119, 1968.
- (124) Zunker, M. *Zentbl VetMed (Reihe B)* 10: 271, 1963.
- (125) Krause, W. W. En Regamey, R. H., Hennessen, H., Ikić, D. & Ungar, J., ed. *Proc XII Int Symp Rabies, Talloires, France, May 27-30, 1965*, p. 153. Karger, Basel, 1966.
- (126) Baltazard, M. y Bahmanyar, M. *Bull WHO* 13:747, 1955.
- (127) Habel, K. *Public Health Rep, Washington, D.C.*, 56:692, 1941.
- (128) Habel, K. En Regamey, R. H., Hennessen, H., Ikić, D. & Ungar, J., ed. *Proc XII Int Symp Rabies, Talloires, France, May 27-30, 1965*, p. 293. Karger, Basel, 1966b.
- (129) Schnurrenberger, P. R.; Anderson, G. R., y Russell, J. H. *Bull WHO* 37:547, 1967.
- (130) Turner, G. S. y Kaplan, C. (Trabajo inédito).

Rabies vaccines (Summary)

Rabies in man and the mammalian reservoirs of infection are outlined. The biological characters of attenuated or "fixed" virus, classically used for the preparation of vaccines, are described. The hazards for man following the use of live vaccine or vaccines derived from adult mammalian nervous tissue are emphasized.

The history and preparation of rabies vaccines and the attempts to improve them are reviewed. Pasteur's original vaccine and those due to Fermi, Semple and Hempt are described as examples of vaccine produced from the neural tissues of adult animals infected with fixed virus. The efficient Flury strain live vaccines prepared in chick embryo tissue for veterinary use and that in duck embryo for human therapy are discussed. The reduction in neurological sequelae following the use in man of vaccines prepared in avian tissues was a con-

siderable improvement, although immunogenic efficiency was not always satisfactory.

The advantages and disadvantages of vaccines prepared from the brain tissue of immature animals are evaluated. In general their high potency and apparent freedom from the encephalitogens in adult neural tissues represented considerable improvement on the traditional vaccines. The potential superiority of vaccines prepared from virus grown on a variety of cultured cells is indicated as the most promising of recent improvements. The possibilities for vaccines derived from viral subunits are mentioned.

Purification of vaccines, the advantage of different methods of inactivation and the potency and safety testing are briefly reviewed. Possible modes of action for rabies vaccines and their value in rabies therapy are discussed in relation to current knowledge of the immunology and pathogenesis of the disease.

Vacina anti-rábica (Resumo)

Trata-se principalmente da raiva no homem e nos mamíferos que são reservatório da infecção. Apresentam-se os caracteres biológicos do vírus atenuado ou "fixado", classicamente usados na preparação das vacinas. Salientam-se os riscos a que está sujeito o homem após a inoculação da vacina de vírus vivo ou de

vacinas preparadas com o tecido nervoso do mamífero adulto.

Examina-se a história e a preparação das vacinas anti-rábicas, bem como as tentativas no sentido de seu melhoramento. Descreve-se a vacina original de Pasteur e as vacinas atribuídas a Fermi, Semple e Hempt como

exemplos de vacinas elaboradas com o tecido neural de animais adultos infectados pelo vírus fixado. Discute-se a eficácia das vacinas de vírus vivo de Flury, elaboradas em tecido embrionário de galinha para uso veterinário e em embrião de pato para imunização do homem. A redução dos distúrbios neurológicos do homem decorrentes do uso de vacinas elaboradas em tecidos de aves representa considerável progresso, embora a sua ação imunogénica nem sempre seja satisfatória.

Avaliam-se as vantagens e desvantagens das vacinas elaboradas com a massa encefálica de animais imaturos. Sua elevada potência, bem como sua aparente independência com relação

ao encefalitógeno nos tecidos nervosos adultos representam considerável melhoramento da vacina tradicional. O elevado grau de potência das vacinas preparadas com a proliferação do vírus em diferentes células de cultura é citado como o mais promissor dos últimos resultados. Menciona-se a possibilidade de uso de vacinas preparadas com partículas de vírus.

Examina-se, de maneira breve, a purificação de vacinas, as vantagens dos diferentes métodos de inativação, bem como os testes de potência e segurança. Comentam-se os efeitos da vacina anti-rábica e seu valor na terapêutica da raiva, à luz dos conhecimentos que hoje se tem da imunologia e da patogenia da doença.

Vaccins antirabiques (Résumé)

L'auteur donne un aperçu de la rage chez l'homme et les réservoirs mammifères de l'infection, et décrit les caractères biologiques du virus atténué ou fixe, employé de tous temps dans la préparation des vaccins. Il souligne les risques pour l'homme à la suite de l'utilisation de vaccins vivants ou de vaccins provenant des tissus nerveux de mammifères adultes.

L'article trace l'historique des vaccins antirabiques et décrit leur préparation ainsi que les efforts tendant à les perfectionner. Il mentionne le vaccin original de Pasteur et ceux qui sont dus à Fermi, Semple et Hempt en tant qu'exemples de vaccins produits à partir de tissus nerveux d'animaux adultes infectés avec du virus fixe. Les vaccins vivants efficaces de la souche Flury préparés sur le tissu de l'embryon de poulet à des fins vétérinaires et ceux préparés sur embryon de canard pour la thérapeutique humaine sont examinés en détail. La diminution des séquelles neurologiques causées par l'emploi chez l'homme de vaccins préparés sur des tissus aviens a été une amélioration sensible,

bien que l'efficacité immunogène n'ait pas toujours été satisfaisante.

Les avantages et les inconvénients des vaccins préparés à partir du tissu cérébral de jeunes animaux sont évalués. D'une manière générale, leur activité élevée et l'absence apparente d'encéphalitogènes dans les tissus nerveux adultes constituent une amélioration considérable par rapport aux vaccins traditionnels. La supériorité possible de vaccins préparés à partir de virus provenant d'un certain nombre de cellules cultivées est souligné comme étant parmi les dernières améliorations les plus prometteuses. Les possibilités d'obtenir des vaccins provenant de sous-groupes viraux sont également mentionnées.

La purification des vaccins, l'avantage que présentent les différentes méthodes d'inactivation et les épreuves d'activité et d'innocuité sont passés succinctement en revue, ainsi que les modes d'action possibles pour les vaccins antirabiques et leur valeur dans la thérapeutique antirabique en fonction des connaissances dont on dispose actuellement concernant l'immunologie et la pathogénèse de la maladie.