



**Universidad Nacional Autónoma de México**

FACULTAD DE MEDICINA  
VETERINARIA Y ZOOTECNIA

"CARACTERISTICAS DE UNA CEPA DE VIRUS RABICO  
AISLADA DE UN BROTE DE RABIA EQUINA  
EN EL HIPODROMO DE LAS  
AMERICAS EN 1981".

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA  
BIBLIOTECA - UNAM

T E S I S   P R O F E S I O N A L

Que para obtener el Título de  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

p r e s e n t a

GREGORIO   HERNANDEZ   ZARAGOZA

ASESORES: M.V.Z. AURORA VELAZQUEZ E.

M.V.Z. RAYMUNDO ITURBE R.

M.V.Z. GERARDO ELIAS D.

MEXICO, D. F.

1983



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNAM  
1983  
H493  
e.j.b  
P-t-83-56b



CHARACTERISTICS OF THE DEPT. OF...

MEMORANDUM FOR THE...

TO THE...

FROM THE...

SUBJECT...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

A MIS PADRES

A MIS HERMANOS

A MIS COMPANEROS Y

AMIGOS

*El más sincero agradecimiento a las siguientes  
personas por su valiosa colaboración:*

*MVZ. AURORA VELAZQUEZ E.*

*MVZ. RAYMUNDO ITURBE R.*

*MVZ. GERARDO ELIAS D.*

*MVZ. JUAN ZARAGOZA A.*

*Y a todas las personas que laboran en el Departa  
mento de Inmunología y Virología.*

*Gracias.*

I N D I C E

	Pág.
I. INTRODUCCION	1
II. MATERIAL Y METODOS	6
III. RESULTADOS	8
IV. DISCUSION	20
V. CONCLUSIONES	24
VI. LITERATURA CITADA	25

CARACTERISTICAS DE UNA CEPA DE VIRUS RABICO AISLADA DE  
UN BROTE DE RABIA EQUINA EN EL HIPODROMO DE LAS AMERI-  
CAS EN 1981.

*Hernández Zaragoza Gregorio*

Asesores: M.V.Z. Aurora Velázquez E.  
M.V.Z. Raymundo Iturbe R.  
M.V.Z. Gerardo Elías D.

RESUMEN:

Se inocularon intracerebralmente aves, ratones, cuyes, hamsters y conejos de 1 y 21 días de edad, con un virus rábico aislado de equino. Los hamsters, cuyes, conejos y ratones inoculados de un día de edad, manifestaron signos nerviosos entre los 11 a 21 días post-inoculación, período en el cual murió el 95% de los animales. Al hacer de 3 a 5 pases en las mismas especies, solo el 75% presentaron signos nerviosos, pero no murieron. En ratones, cuyes y conejos inoculados i.c. de 21 días de edad, solo el 35% presentaron signos nerviosos entre 15 a 20 días post-inoculación, los cuales desaparecieron gradualmente 7 a 12 días después de iniciados. Las aves de un día de edad inoculadas por vía i.c., presentaron los primeros signos nerviosos a los 36 días post-inoculación, desapareciendo 14 a 28 días después de su inicio, reincidiendo cada 28 a 42 días. En aves de 6 días de edad inoculadas i.c., no se detectaron signos nerviosos durante 420 días de observación. Los animales inoculados de 1, 6 y 21 días de edad, se sacrificaron periódicamente durante 420 días con ó sin signos nerviosos y resultaron positivos a la identificación del antígeno rábico por el método de Anticuerpos Fluorescentes y aislamiento viral en ra-

tones de un día. El 73.3% del total de los animales inoculados fueron resistentes al desafío posterior con virus rábico fijo, a pesar de que no se detectaron anticuerpos antirrábicos en su suero. La Histopatología de Sistema Nervioso Central de animales sacrificados con y sin signos nerviosos, no mostró cambios patológicos significativos. Por lo cual el virus rábico aislado posee una virulencia modificada natural ó experimentalmente ya que produjo una infección rábica persistente ó tolerante en los animales inoculados.

## INTRODUCCION:

La Rabia es una enfermedad viral del Sistema Nervioso Central (SNC), que afecta a todos los animales homeotérmicos (6, 21, 32, 42, 44, 55). El virus ha sido clasificado como un Rhabdovirus RNA, género Lyssavirus (6, 21, 32, 44). Se transmite a los animales y al hombre por la mordedura de un animal enfermo (1, 6, 21, 32, 44). Una vez dentro del organismo, el virus se desplaza a lo largo de los nervios, hasta alcanzar el SNC (12, 17, 21, 23); donde al lisis las células nerviosas, inicia una encefalitis no supurativa que se manifiesta clínicamente con un cambio de conducta, posteriormente hay irritabilidad, parálisis y finalmente muerte (6, 26, 32, 35, 39, 42, 44, 55), la que es inevitable después de que se manifiestan los signos clínicos (1, 6, 21, 26, 32, 42, 44).

Existen reportes de una forma rábica abortiva ó subletal, en la que el enfermo se "recupera" de la infección y se vuelve portador asintomático ó reservorio del virus (1-4, 10-12, 16-20, 22, 25, 28, 30, 33-37, 40, 41, 43, 46, 48-51, 53, 55), como es el caso de los murciélagos y otros mamíferos, entre ellos: zorrillos, zorras, mapaches, coyotes, lobos y algunos perros salvajes que son capaces de eliminar el virus por la saliva por tiempo prolongado, permaneciendo como portadores del virus (1-4, 7, 8, 10-12, 16-20, 22, 25, 26, 28, 34, 37, 40, 41, 43, 45, 46, 48-51, 53, 55).

Este hecho tiene importancia epizootica y epidemiológica, ya que estos animales son considerados el medio en el cual el

virus rábico se mantiene en la naturaleza (1-3, 8, 10-12, 16-20, 22, 25, 35, 36, 41, 48, 49, 51, 55).

Los murciélagos, albergan al virus rábico en la grasa interescapular y al igual que los zorrillos lo transmiten a sus desendientes a través de la leche (1, 8, 12, 17, 18, 35, 41, 48, 49, 51, 55); siendo su comportamiento invariablemente normal, pero en situaciones favorables al virus puede desencadenarse la enfermedad (1, 8, 48, 51). Cerca de la tercera parte de la población total de los murciélagos que viven en México, aparecen como huéspedes naturales de esta enfermedad (1, 8, 17, 18, 35, 41, 48, 51). Los reservorios más importantes son los murciélagos hematófagos ó verdaderos vampiros, entre los que se encuentran las especies: *Desmodus rotundus*, *Diaemus youngii* y *Diphilla ecaudata*, siendo la especie *Desmodus* la más común y abundante en nuestro país, causando grandes pérdidas en la ganadería nacional (1, 12, 17, 35, 41, 51).

Existen algunas cepas de virus rábico de baja virulencia para los animales de laboratorio (1, 4, 7, 10, 11, 13, 14, 16-20, 25-30, 33, 34, 36, 37, 40, 43, 45, 46, 50, 52, 54), estas cepas pueden causar problemas en el diagnóstico, se trata de virus con características especiales, como es el caso de un brote de Rabia equina que ocurrió en el Hipódromo de las Américas en 1971, en el cual se diagnosticó Rabia por el método de Anticuerpos Fluorescentes (A.F.) y aislamiento viral en ratones de un día de edad (4). Este virus mostró un comportamiento diferente al citado por la literatura, ya que no mataba ratones de

21 días, solamente ratones y aves de un día de edad, además de incrementar su virulencia en el primer pase intracerebral en - ratón de un día. Así mismo fué posible aislar virus rábico de animales de 21 días que no murieron (4).

\* Diez años después de este hecho (1981), en el mismo lugar y bajo condiciones similares ocurrió un brote de Rabia equina, - confirmada por el método de A.F., sin que se tenga conocimiento acerca de la fuente de infección para estos animales. Sin - embargo, al inocular este virus intracerebralmente (i.c.) a ratones de 21 días, después de 30 días de observación, la muerte no ocurrió pero al sacrificarse 90 días post-inoculación se identificó y aisló virus rábico en ratones de un día de edad.\*

Esto hace pensar en que se establece un estado de Tolerancia inmunológica, el que se presenta con dosis muy pequeñas ó elevadas de antígeno, sobre todo en individuos muy jóvenes (9, 15, 19, 21, 23, 32, 40, 44, 45), ó que el agente durante su ciclo replicativo ha quedado en las células como:

1. Provirus, sin que se afecte el metabolismo y la réplica celular (2, 9, 15, 21, 28, 30, 32, 44, 45, 47).
2. Estado estacionario fluente (2, 20, 21, 28, 30, 32, 44, 47).
3. Virus incompleto (s) ó defectivo (s), que interfieren en la réplica del virus infeccioso y se conocen como partículas defectivas de interferencia (DI) (6, 9, 14, 15, 18, 22, 23, 27, 29, 30, 32, 38, 39, 42, 44, 45, 47, 56).
4. Infección persistente, que se presenta comunmente en Paramyx, Toga, Rhabdo, Arena y Retrovirus (6, 9, 19, 21, 27, 28, 30

32, 44, 45, 47, 52). Esta infección se puede presentar por:

a) Que el virus no es citopatógeno, dando como resultado la réplica simultánea de células y viriones (6, 9, 13, 15, 21, 27, 29, 30, 32, 44, 45, 47, 52, 56).

b) La presencia de un gran número de partículas DI, que com piten con la réplica del virus infeccioso, reduciendo su multi plicación lo suficiente como para que la célula no sea destrui da (5, 6, 9, 14, 15, 21, 32, 44, 45, 47, 52, 56).

c) La formación de mutantes virales sensibles a la temperatura (5, 6, 9, 13, 15, 21, 23, 27, 29, 30, 32, 44, 45, 47, 52).

d) Que las células del huésped sean heterogéneas con respec to a la suceptibilidad de infección ó a la capacidad de produ cir antígeno viral (6, 9, 15, 21, 23, 30, 32, 33, 39, 45, 47, 52).

e) Que las células infectadas puedan sintetizar interferón y así inhibir la réplica viral previniendo la destrucción celu lar (6, 9, 15, 21, 32, 44, 45, 46, 52).

f) Incapacidad intrínseca del virus para replicarse en las células, debido a un medio ambiente adverso: pH ácido, temperatura, oxígeno (5, 6, 9, 15, 21, 23, 32, 45, 47, 54, 55).

5. Infección inaparente, común en algunos virus patógenos y de bido a esta propiedad confieren inmunidad al huésped (3- 6, 9, 13-15, 18, 21, 27, 29, 30, 32, 33, 44, 45, 50, 52). Esta infe cción puede ser causada por virus de virulencia modificada na tural ó experimentalmente (6, 21, 27, 29, 30, 32, 33, 44, 52).

Así el virus puede persistir en las células infectadas por largos períodos, sin alteración del metabolismo y réplica celu

lar ó bién puede haber liberación de partículas virales continuamente, con la destrucción de las células del huésped (14, 15, 23, 32, 40, 42-44, 48, 52-54).

Como se puede notar, no se conocen aún todos los factores que contribuyen a la presentación de una infección rábica aberrante y la dinámica de la defensa por parte del huésped, que producen una modificación de la virulencia del virus para una especie en particular, logrando que la infección viral sea abortada por el organismo en los primeros estadios ó defectiva y que no se manifieste.

Esto contradice el patrón establecido de que la Rabia es una enfermedad invariablemente fatal. Ya que existen gran cantidad de partículas virales, que se seleccionaran de acuerdo a las condiciones que prevalezcan al momento de la infección, se obtendrán partículas con diferente patogenicidad para los animales, la que se manifestará por una alteración en el período de incubación, de la sintomatología de la enfermedad y produciéndose en ocasiones un cuadro no letal de la enfermedad.

El objetivo del presente trabajo fué estudiar las características de un virus rábico aislado de equino del Hipódromo de las Américas en 1981.

## MATERIAL Y METODOS:

A partir del encéfalo de equino procedente del Hipódromo de las Américas con un cuadro encefalítico, se realizó la prueba de Anticuerpos Fluorescentes (A.F.) para diagnóstico de Rabia, siguiendo la técnica descrita por Larghi (31). Se preparó una suspensión al 10% en PBS suplementada con suero fetal equino - al 2%, más antibióticos y se utilizó como inóculo.

### 1. REPLICACION DEL VIRUS:

Se inocularon por vía intracerebral (i.c.) con aguja del # 27, 0.03 ml. de la suspensión al 10%; 3 camadas de ratones a 1 binos de un día, 25 ratones de 21 días y 25 aves de un día de edad. Se observaron diariamente durante 420 días, se registró su comportamiento y estado en general. Se tomaron muestras de los animales que presentaron signos nerviosos ó murieron confirmándose la presencia del virus por el método de A.F.

### 2. IDENTIFICACION DEL VIRUS:

Se hizo de acuerdo a la técnica de Índice de Neutralización (I.N.), descrita por Kaplan y Koprowsky (24).

### 3. CARACTERIZACION DEL VIRUS:

Se realizó de acuerdo al Comité de Expertos de la O.M.S. en Rabia. Se inocularon por vía i.c. con 0.03 ml. de la suspensión al 10% de encéfalo de equino, diferentes especies de laboratorio, entre ellas: 50 aves de un día, 5 camadas de ratones de un día, 45 ratones de 21 días, 15 cuyes de 21 días, 2 camadas de conejos de un día, 15 conejos de 21 días, 2 camadas de hamsters de un día y 15 aves de 6 días de edad. Se cosecharon

los encéfalos de los animales que murieron para confirmación -- del antígeno viral por el método de A.F.

Como la muerte no ocurrió en el 80% de los animales inoculados, se realizó:

a) Prueba de A.F., a partir de lóbulo temporal, glándulas salivales, impronta corneal y saliva.

b) Pases ciegos (3 a 5) para aislamiento del virus en ratón de un día a partir de glándulas salivales, biopsia de lóbulo temporal, nervios ciático, faríngeo, braquial, médula espinal y saliva.

c) Determinación de anticuerpos antirrábicos en suero, siguiendo las técnicas de Precipitación, Contraimmunoelectroforesis, Seroneutralización e Inhibición de la Fluorescencia, descritas por Kaplan y Koprowsky (24).

d) Se enviaron muestras de tejido nervioso al laboratorio de Histopatología, de los animales inoculados que sobrevivieron presentaran ó no signos nerviosos, para tratar de observar cambios ó lesiones celulares que sugirieran ó indicaran la presencia de infección viral en el huésped. Así mismo se desafiaron con 50 DLRL 50% de CVS., por vía intramuscular (i.m.) e i.c. a los animales sobrevivientes.

## RESULTADOS:

Fué posible detectar antígeno rábico en la muestra de equino recibida, la mayor cantidad de antígeno se localizó en cerebelo.

Las manifestaciones clínicas de Rabia en las especies inoculadas, variaron de acuerdo a la especie y edad.

Los hamsters, conejos, cuyes y ratones de un día de edad manifestaron sintomatología nerviosa entre los días 11 a 17 post inoculación, período en el cual murió la mayoría (95%) de los animales (cuadro # 1). Sin embargo, al hacer de 3 a 5 pases en las mismas especies, solo el 78% aproximadamente de los animales inoculados presentaron signos nerviosos pero no murieron.

Entre los días 12 al 48 post-inoculación, el 35% de los ratones, cuyes y conejos de 21 días de edad, presentaron incoordinación, hiperexcitabilidad, pelo hirsuto, lordosis, postración y parálisis. Estos signos fueron desapareciendo paulatinamente hasta volver a la aparente normalidad 7 a 12 días después de iniciados los signos. Durante el período de parálisis y después de 84 días post-inoculación, se sacrificaron 3 animales de cada especie para la identificación y aislamiento viral siendo el resultado positivo (cuadro # 2).

A partir del día 36 post-inoculación, se observaron los primeros signos nerviosos en las aves inoculadas de un día de edad y que consistieron en: incoordinación, flacidez del cuello agresividad, tortícolis, opistótonos, epistótonos, bradistótonos.

nos, indiferencia al medio ambiente, parálisis de los miembros movimientos de carrera y postración. Posteriormente los animales se recuperaron gradualmente hasta volver a la aparente normalidad entre 14 a 28 días, reincidiendo la sintomatología nerviosa cada 28 a 42 días.

El 40% de aves inoculadas enfermaron entre los días 49 y 70 post-inoculación. Las aves sacrificadas independientemente de si presentaban signos nerviosos ó no, se logró aislar el virus hasta 420 días post-inoculación (cuadros # 2, 3 y 8).

Durante los 420 días, no se detectó la presencia de anticuerpos antirrábicos en el suero de las diferentes especies inoculadas (cuadro # 5). El aislamiento viral a partir de glándulas salivales, biopsia de lóbulo temporal y saliva fué negativo, al igual que el método de A.F. hecho a partir de impresión corneal, glándulas salivales y saliva (cuadro # 4).

En los animales recuperados y desafiados con CVS, se encontró un 15% de mortalidad (cuadro # 6), por lo que se sacrificaron en forma periódica para la detección y aislamiento viral a partir de SNC, nervios periféricos, glándulas salivales y saliva, encontrándose antígeno rábico solo en tejido nervioso (cuadros # 8 y 9).

En el exámen Histopatológico 5 de 6 encéfalos de ave presentaron congestión, espongiosis e infiltración linfocitaria perivascular. Un solo caso presentó además gliosis focal, neuronofagia, desmielinización, degeneración axonal y meningitis no -  
supurativa

supurativa. En 4 encéfalos de ratón estudiados se encontraron hemorragias y meningitis no supurativa. Las lesiones histológicas se observaron independientemente si existían ó no signos nerviosos.

El cuadro # 7 muestra la caracterización del virus rábico \_ aislado en diferentes especies inoculadas i.c.

CUADRO # 1.

SUCEPTIBILIDAD AL VIRUS RABICO EN LAS DIFERENTES ESPECIES INOCULADAS INTRACEREBRALMENTE.

ESPECIE Y EDAD	DIAS EN LOS QUE APARECIERON LOS PRIMEROS SIGNOS NERVIOSOS.	<u>ANIMALES SACRIFICADOS POSITIVOS</u> <sup>1*</sup> TOTAL DE INOCULADOS
Ratón de un día	11 a 15 días	10/10
Conejo de un día	14 días	4/10
Hamster de un día	14 días	10/10
Pollo de un día	36 a 58 días	20/50
Cuye de 3 días	14 a 17 días	3/10
Pollo de 6 días	No se detectaron signos nerviosos durante 420 días de observación.	0/10
Ratón de 21 días	12 a 21 días	4/10
Conejo de 21 días	20 a 48 días	0/5 <sup>2**</sup>
Cuye de 21 días	12 a 48 días	2/8

\* 1. Positivos por el método de A. F. y aislamiento en ratón.

\*\* 2. Después de 280 días postinoculación.

CUADRO # 2.

DETECCION DEL ANTIGENO RABICO EN EL ENCEFALO DE LOS ANIMALES INOCULADOS Y SACRIFICADOS PERIODICAMENTE - UTILIZANDO EL METODO DE ANTICUERPOS FLUORESCENTES.

ESTADO CLINICO AL SACRIFICIO	DIAS POSTINOCULACION AL SACRIFICIO	ANIMALES SACRIFICADOS (+).
A) RATON DE UN DIA.		
Normal	15	2
Con signos nerviosos	20	6
Con signos nerviosos	25	3
Normal	30	3
Normal	35	4
Normal	50	4
Normal	90	3
B) RATON DE 21 DIAS.		
Normal	15	4
Normal	21	2
Con signos nerviosos	28	4
Con signos nerviosos	35	6
Normal	45	2
Normal	60	3
Normal	90	3
C) POLLOS DE UN DIA.		
Normal	30	2
Con signos nerviosos	36	10
Con signos nerviosos	42	3
Con signos nerviosos	49	1
Normal	56	1
Normal	85	1
Normal	100	1
Normal	115	1
Normal	130	4
Normal	150	1

Total de animales inoculados por especie: 25.

CUADRO # 3.

IDENTIFICACION DEL VIRUS AISLADO POR EL METODO DE  
INDICE DE NEUTRALIZACION (I.N.)\*

El logaritmo del 50% de mortalidad en las diluciones  
con suero NORMAL fué de  $10^{4.38}$

El logaritmo del 50% de mortalidad en las diluciones  
con suero HIPERINMUNE fué de  $10^{1.62}$

Al existir una diferencia de 2.76 logaritmos entre -  
los sueros, se confirma que se trata de un virus rá-  
co.

\* De acuerdo al método descrito por Kaplan y Koprowsky  
(24).

CUADRO # 4.

DETECCION DE ANTIGENO RABICO POR EL METODO DE ANTICUERPOS FLUORES--  
CENTES EN POLLOS DE UN DIA DE EDAD APARENTEMENTE RECUPERADOS.

DIAS POSTINOCULACION CON VIRUS <u>E</u> QUINO	BIOPSIA DE LOBULO TEMPORAL	GLANDULAS SALIVALES	IMPRESION CORNEAL	No. DE ANIMALES MUESTREADOS
42	(-)	(-)	(-)	5
56	(-)	(-)	(-)	4
70	(-)	(-)	(-)	3
84	(-)	(-)	(-)	4
105	(-)	(-)	(-)	3
140	(-)	(-)	(-)	2
175	(-)	(-)	(-)	3
210	(-)	(-)	(-)	3
280	(-)	(-)	(-)	4
350	(-)	(-)	(-)	4

CUADRO # 5.

DETECCION DE ANTICUERPOS ANTIRRABICOS DE UNA MEZCLA DE SUEROS OBTENIDOS DE ANIMALES SOBREVIVIENTES DURANTE Y DESPUES DE LA PRESENTACION DE SIGNOS NERVIOSOS\*.

ESPECIE	DIAS POST INOCULACION	SN <sup>1</sup>	CIE <sup>2</sup>	PREC <sup>3</sup>	IAF <sup>4</sup>
AVES	42 a 420	(-)	(-)	(-)	(-)
RATONES	56 a 112	(-)	(-)	(-)	(-)
CUYES	42 a 420	(-)	(-)	(-)	(-)
CONEJOS	42 a 420	(-)	(-)	(-)	(-)

\* Las pruebas se realizaron cada 28 días.

1. Prueba de Seroneutralización (24), ..
2. Prueba de Contrainmunolectroforesis (24).
3. Prueba de Precipitación en agar (24).
4. Prueba de Inhibición de los Anticuerpos Fluorescentes con la mezcla de los diferentes sueros provenientes de los animales sobrevivientes.

CUADRO # 6.

RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS ANIMALES SOBREVIVIENTES AL DESAFIO CON 50 DLRL 50% DE CVS.\*

ESPECIE	DIAS POSTINOCULACION AL DESAFIO	VIA DE-DESAFIO	No. DE ANIMALES MUERTOS <sup>†</sup>	CONTROL	A. F. <sup>1</sup> Y A. V. <sup>1</sup>
AVE	315	IM <sup>2</sup>	0/15	(+)	(+)
RATON	280	IC <sup>3</sup>	5/5	(+)	(+)
		IM	9/30	(+)	(+)
CUYE	280	IM	0/5	(+)	(+)
CONEJO	280	IM	1/1	(+)	(+)

\* CVS. Virus rábico de confrontación, con un título DLRL 50% de  $10^{6.0}/0.03$  ml.

† No. de animales muertos, sobre el total de animales desafiados.

1. Método de Anticuerpos Fluorescentes y Aislamiento Viral en ratón de un día de edad (34).
2. Vía intramuscular.
3. Vía intracerebral

CUADRO # 7.

CARACTERISTICAS DEL VIRUS RABICO AISLADO DE EQUINO EN LAS DIFERENTES ESPECIES INOCULADAS.

ESPECIE	VIA DE INOCULACION	TIEMPO DE PRESENTACION --- DE LOS SIGNOS NERVIOSOS	No. DE ANIMALES MUERTOS*	EDAD AL SACRIFICIO-- DE LOS ANIMALES	METODO DE AFY AV <sup>+</sup>
POLLO DE UN DIA	IC <sup>1</sup>	39 a 69 Días	20/50	480 Días	(+)
POLLO DE 6 DIAS	IC	NO PRESENTARON SIGNOS NERVIOSOS		480 Días	(+)
RATON DE UN DIA	IC	12 a 17 Días	20/25	112 Días	(+)
RATON DE 21 DIAS	IC	13 a 22 Días	28/45	350 Días	(+)
CUYE DE- 21 DIAS	IC	15 a 21 Días	5/15	420 Días	(+)
CONEJO DE UN DIA	IC	13 a 15 Días	14/15	280 Días	(+)
CONEJO DE 21 DIAS	IC	17 a 21 Días	5/15	280 Días	(+)
HAMSTER DE UN DIA	IC	14 a 16 Días	24/24		(+)

\* No. de animales muertos, sobre el total de animales inoculados.

+ Método de Anticuerpos Fluorescentes y Aislamiento Viral en ratón de un día (24).

1. Vía Intracerebral.

CUADRO # 8.

DETECCION DE ANTIGENO RABICO POR EL METODO DE ANTI--  
CUERPOS FLUORESCENTES EN ANIMALES SOBREVIVIENTES AL-  
DESAFIO CON CVS.

DIAS AL SA- CRIFICIO -- POSTDESAFIO	No. DE ANI- MALES MUES TREADOS	CER <sup>1</sup>	GS <sup>2</sup>	SNP <sup>3</sup>	MEC <sup>4</sup>	MEL <sup>5</sup>	SALIVA
A) POLLOS:							
15	2	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
25	1	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
35	2	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
45	1	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
55	2	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
65	4	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
75	4	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
85	2	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
95	3	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
105	2	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
115	2	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)
B) CUYES:							
15	1	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
30	2	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
45	1	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
60	3	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
90	2	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
C) RATONES:							
15	4	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
30	4	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
45	4	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
90	4	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)

1. Cerebro.

2. Glándulas Salivales.

3. Sistema Nervioso Periférico: nervio faríngeo, bra----  
quial y ciático.

4. Médula Espinal Cervical.

5. Médula Espinal Lumbar.

CUADRO # 9.

AISLAMIENTO VIRAL EN RATON DE UN DIA A PARTIR DE ANIMALES SACRIFICADOS QUE SOBREVIVIERON AL DESAFIO CON CVS.

ESPECIE	CEREBRO	NERVIOS PERIFERICOS *	MEDULA ESPINAL	SALIVA	GLANDULAS SALIVALES
AVE	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
CUYE	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
RATON	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
CONEJO	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)

\* Nervios braquial, faríngeo y ciático.

## DISCUSION:

Los resultados obtenidos en este trabajo, hacen suponer que los animales inoculados con el virus aislado padecieron una -- forma de infección rábica no usual persistente ó tolerante. La presencia de virus en SNC, en nervios periféricos y la ausen-- cia de anticuerpos neutralizantes en suero, difieren de lo -- observado por Afshar, Bell, Arko, Baer, etc. (2, 3, 7, 10, 11, 16, 20, 22, 25, 34, 36, 37, 49, 50) en sus trabajos de Rabia Abortiva, pues ellos detectaron anticuerpos antirrábicos en suero y líquido cefalorraquídeo, pero no aislaron el virus.

La presencia de signos nerviosos en pollos de un día de e-- dad a los 36 días post-inoculación, coinciden con los resulta-- dos obtenidos por Leach y Johnson (33), al inocular virus de calle (Flury) en pollos de un día. Como lo muestran los resul-- tados (cuadro # 1 y 7), el virus aislado tuvo un período de in-- cubación variable y solo fué patógeno para el ratón y hamster-- de un día, comportamiento similar al reportado por Koprowsky y Cox en 1953 para la cepa Flury HEP, solo que ellos necesitaron de 182 pases seriados (30).

La aparente recuperación, después de 14 a 28 días del ini-- cio de los signos nerviosos, sugiere que los animales lograron un control sobre el efecto patógeno del virus. Sin embargo, la prueba de A.F. demostró la presencia del virus rábico en va-- rias áreas del encéfalo, médula espinal y nervios periféricos, esto de ninguna manera indica que la infección haya sido con-- trolada ó secuestrada en un sitio (s) en particular.

Los ratones inoculados i.c. logaban sobrevivir a pesar de presentar signos nerviosos y lesiones características. En estos animales se logró aislar e identificar el virus hasta 140 días post-inoculación. Estos resultados son similares a los descritos por Webster (52) y Koprowsky (27, 30) inoculando i.c. ratones con virus atenuado.

El resultado negativo de la prueba de A.F. en las biopsias de lóbulo temporal, glándula salival, epitelio corneal y saliva, después de la aparente recuperación de algunas aves y ratones, puede atribuirse a la pequeña porción de tejido examinado por esta técnica, ó a que el virus rábico puede permanecer como genoma viral en las células nerviosas del huésped (32, 40, 43). Sin embargo, al sacrificarse los animales con ó sin signos nerviosos y hacer el aislamiento viral en ratones de un día a partir del encéfalo, se reprodujo la enfermedad. Aún en casos de Rabia aguda, el virus puede estar topográficamente limitado a algunas partes del encéfalo durante algún tiempo (8, 40, 43).

El 85% de las aves, ratones, cuyes y conejos "recuperados" y desafiados con CVS sobrevivieron. En estos animales no se detectaron anticuerpos antirrábicos en suero, sin embargo al irse sacrificando periódicamente con ó sin signos nerviosos, el método de A.F. y aislamiento del virus resultó positivo a partir de nervios periféricos. Confirmando la presencia de un estado activo de infección en estos animales, lo cual indica que el virus aislado tiene la capacidad de producir una infección persistente ó tolerante como lo reportan Larski y Sashi

(32, 44). Se cita que la resistencia genética del huésped (9, 15, 21, 23, 30, 32, 33, 39, 45, 47, 52), la acción del Interferón (6, 9, 15, 21, 32, 44-46, 52), las partículas virales defectivas de interferencia (5, 6, 9, 14, 15, 21, 23, 32, 44, 45, 47, 52, 56), las mutantes sensibles a la temperatura (5, 6, 9, 13, 15, 21, 23, 27, 29, 30, 32, 44, 45, 47, 52), las partículas defectivas supresoras del efecto citopatogénico (6, 9, 15, 21, 32, 44, 45, 52) y la tolerancia inmunológica (6, 9, 15, 21, 32, 39, 44) pueden asociarse ó ser responsables del establecimiento de infecciones persistentes ó tolerantes, logrando un equilibrio entre el virus y el huésped, estableciendo así un estado portador del virus.

En una camada de 5 conejos de un día, inoculados i.c. con este virus murieron 4 por Rabia después de 14 días post-inoculación. El animal restante, mostró signos nerviosos y parálisis, pero se recuperó gradualmente hasta la aparente normalidad. Sin embargo, 280 días después al desafío i.m. con CVS, murió en un período de 56 hrs., tiempo que no corresponde a un virus fijo (CVS), al igual que la distribución del antígeno rábico observado por el método de A.F. Se considera que el desafío con CVS, activó la infección persistente ó tolerante presente en SNC. Se cita que este tipo de infecciones pueden ser reactivadas por el sinergismo causado por la infección con un segundo virus de la misma ó diferente familia (6, 21, 32, 47), que no toma parte en la enfermedad subsecuente y solo actúa como un disparador de la infección, como en los casos del virus del Papiloma de los conejos y el virus de la Dermatitis de las

ovejas (6, 21, 32, 44).

El exámen Histopatológico de 10 muestras de tejido nervioso provenientes de animales inoculados con y sin signos nerviosos solo uno reveló cambios patológicos significativos. Datos similares reportaron Mims (38) y Perl (42, 43) para aquellos virus con capacidad de producir infecciones persistentes.

La forma en que una infección inaparente natural ó experimentalmente ocurre en un individuo, aún no ha sido bién esclarecida. Sin embargo, estas infecciones son importantes desde el punto de vista epidemiológico, ya que como aquí se muestra la replicación del virus rábico puede continuar durante cursos clínicos largos ó aún durante una recuperación clínica aparente de la enfermedad, con la posibilidad de recaer y ser fatal. Los datos encontrados en este trabajo, indican que el virus rábico es capaz de producir una infección persistente ó tolerante.



### CONCLUSIONES:

1. El virus aislado, solo mató hamsters y ratones de un día de edad.
2. Este virus, tiene la capacidad de producir una infección persistente ó tolerante en pollos, ratones, conejos y cuyes de más de un día de edad.
3. Este virus confirió un 73.3 % de protección a los animales inoculados y desafiados posteriormente.
4. Al hacer de 3 a 5 pases de este virus, en ratones y hamsters de un día de edad en forma intracerebral, un 85% de los animales presentan signos nerviosos, pero no mueren.
5. El virus inoculado a pollos de un día de edad intracerebralmente, les produce signos nerviosos y parálisis en forma transitoria después de 30 días, pero no los mata, recuperándose el virus.

Esto indica que el virus aislado, posee una virulencia modificada natural ó experimentalmente.

## LITERATURA CITADA

1. Acha, F.: Epidemiología de la Rabia bovina paralítica y de la Rabia del murciélago. Primer Seminario Internacional sobre Rabia en las Américas, Buenos Aires. 1967. Centro Panamericano de Zoonosis. *Publicación Científica de la OSP.*, 169: 103-132 (1969).
2. Afshar, A. and Bahmanyar, M.: Non fatal rabies virus infections. *Vet. Bull.*, 48: 553-559 (1978).
3. Afshar, A., Bahmanyar, M. and Fayaz, A.: A contribution to the detection of inapparent rabies in stray dogs. Occurrence of precipitating antibodies in sera and antigens in salivary glands and saliva. *Vet. Rec.*, 91: 562-565 (1972).
4. Aguilar, de S., J.: Caracterización de una cepa de virus rábico aislada de tejido nervioso de equino, Tesis de licenciatura. *Fac. de Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México. México, D. F., 1973.
5. Akihiko, K. and Seiichi, M.: Production of spikeles particles of the rabies virus under conditions of low pH. *Virology* 108: 267-276 (1981).
6. Andrews, C., Pereira, H. G. and Wildy, P.: Viruses of vertebrates. 4th ed. *Baillière, Tindall*, London, 1978.
7. Arko, R. J., Schneider, L. G. and Baer, G. M.: Non fatal canine rabies. *Am. J. Vet. Res.*, 34: 937-938 (1973).
8. Baer, G. M.: Rabies in Non-Hematophagous Bats, The Natural History of Rabies, 79-97. *Acad. Press.*, N. Y., 1975.

9. Baron, S.: Mechanism of recovery from viral infection. *Adv Vir. Res.*, 10: 39-64 (1963).
10. Bell, J. F.: Abortive rabies. International Symposium on Rabies. Talloires, 1965. *Symp. Ser. Immunobiol. Stand.*, 1: 167-168 (1966).
11. Bell, J. F.: Latency and Abortive Rabies, The Natural History of Rabies. Edited by: Baer, G. M., 331-350, *Acad. Press. N. Y.*, 1975.
12. Burns, K. F.: Insectivorous bats naturally infected with rabies in South Westerns. USA. *J. of Pub. Heal.*, 46: 1089-1097 (1965).
13. Clark, H. E. and Koprowsky, H.: Isolation of temperature sensitive conditional lethal mutants of "fixed" rabies virus. *J. of Virol.*, 7: 295-300 (1971).
14. Clark, H. E., Parks, N. F. and Wunner, W. H.: Defective interfering particles of rabies virus: Lack of correlation with attenuation or Auto-interference in mice. *J. Gen. Virol.*, 52: 245-258 (1981).
15. Daniels, C. A.: Mechanisms of viral neutralization, *Viral Immunol. and Immunopathol.* Edited by: Notkins, A. L., 79-97 *Acad. Press. N. Y.*, 1975.
16. Diaz, de A., M. O., Fuenzalida, E. and Bell, J. F.: Non fatal rabies in dogs and cats. *Ann. Microbiol.*, 126: 503-509 (1975).
17. Diego, de A. I., y Valotta, J. R.: Rabia transmitida por -

murciélagos. *Rev. de Med. Vet.*, 53: 275-295 (1973).

18. Diaz, A. M. and Varela, D. V. M.: Persistence and variation of mangosta street rabies virus antigens during adaptation in to mice. *Pan. Am. Zoon. Cent., Pan. Am. Heal. Org. WHO.*, 171: 73-78 (1980).
19. Fekadu, M.: Atypical rabies in dogs in Ethiopia, The Natural History of Rabies. Edited by: Baer, G. M., 346-349, - *Acad. Press. N. Y.*, 1975.
20. Fekadu, M., Shaddock, J. M. and Baer, G. M.: Intermittent excretion of rabies virus in the saliva of a dog two and six months after it had recovered from experimental rabies *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 30: 1113-1115 (1981).
21. Fenner, F. and White, D. C.: *Medical Virology*. 2nd ed. *Acad. Press. N. Y.*, 1976.
22. Fischman, H. R. and Strandberg, D. J.: Inapparent rabies virus infection of the central nervous system. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 163: 1050-1055 (1973).
23. Iwasaki, Y., Gerhard, W. and Clark, H. F.: Role of host immune response in the development of either encephalitis or paralytic disease after experimental rabies infection in mice. *Infect. and Immun.*, 18: 220-225 (1977).
24. Kaplan, M. M. y Koprowsky, H.: *La Rabia. Técnicas de laboratorio*. 3a ed. OMS. Ginebra, 1976.
25. Kitzelman, C. H.: Recovery of a rat. From experimentaly induced rabies. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 144: 1113-1114 (1964).

26. Kliegler, I. J. and Bernkopf, H.: The pathology of dissemination of rabies virus in the body of normal and immunized mice. *Brit. J. Exp. Path.*, 24: 15-21 (1943).
27. Koprowsky, H.: Biological modification of rabies virus as a result of its adaptation to chicks and developing chick-embryos. *Bull. of The WHO.*, 10: 709-724 (1954).
28. Koprowsky, H.: Latent or dormant viral infections. *Ann. Acad. Sci.*, 54: 963-976 (1952).
29. Koprowsky, H. and Black, J.: Studies on chick-embryo. Adaptation rabies virus, IV. Immunization of Guinea-pigs and -description of a potency control test. *J. Immunol.*, 42: 79-84 (1953).
30. Koprowsky, H., Black, J. and Nelsen, D. J.: Studies on chick-embryo-adapted-rabies virus, VI. Further changes in pathogenic properties following prolonged cultivation in the developing chick embryo. *J. Immunol.*, 72: 94-106 (1953).
31. Larghi, O. P.: Prueba de Anticuerpos Fluorescentes para Rabia. Centro Panamericano de Zoonosis. *Nota técnica No. 8 de la OSP.*, 2: 5-24 (1975).
32. Larski, Z.: Veterinary Virology. Published for The U. S. - Department of Agriculture and The National Science Foundation, Washington, D. C. by The Foreign Scientific Publications Department of The National Center for Scientific, - Technical and Economic Information, Warsaw, Poland 1980.
33. Leach, C. N. and Johnson, H. N.: Rabies vaccine modified -

- virus avianized is produced in chicks embryos from Flury - strain of rabies virus isolated by Leach and Johnson. *Am. J. Trop. Med.*, 20: 355-363 (1940).
34. Lodmell, D. L., Bell, J. F., Moore, J. G. and Raymond, G. H.: Comparative study of abortive and no abortive rabies - in mice. *J. Infect. Dis.*, 119: 569-580 (1969).
  35. Málaga, A. A.: El vampiro portador de la Rabia. *Bol. de la OPS.*, 37: 53-65 (1953).
  36. Markus, H. L., Jubim, G. O. and Bobin, B. G.: Cura espontânea da raiva e un cao experimentalmente infectao. Estudo de un caso. *Bol. de la OPS.*, 67: 101-107 (1969).
  37. Martin, L.A.: Infection rabique et rage curable. *Maróc. - Med.*, 42: 467-473 (1973).
  38. Mims, C. A.: Immunology, Virology and Ultraestructure. -- *Prog. Med. Virol.*, 18: 1-25 (1974).
  39. Murphy, F. A., Bauer, S. P., Harrison, A.K. and Winn, W. C.: Comparative pathogenesis of rabies and rabies-like viruses. Viral infection and transit from inoculation site to the - Central Nervous System. *Lab. Invest.*, 28: 361-376 (1973).
  40. Murphy, F. A., Bell, F. J., Bauer, S. P., Gardner, J. J., Moore, G. J., Harrison, A. K. and Coe, J. E.: Experimental chronic rabies in the cat. *Lab. Invest.*, 43: 231-241 (1980).
  41. Pawan, J. L.: Rabies in the vampire bat of Trinidad with special reference to the clinical course and latency of - infection. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 30: 401-422 (1936).

42. Perl, D. P.: The pathology of rabies in the central nervous system, *The Natural History of Rabies*. Edited by: -- Baer, G. M., 235-272, *Acad. Press*. N. Y., 1975.
43. Perl, D. P., Bell, J. F., Moore, G. J., Steward, S. J.: Chronic recrudescient rabies in cat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 155: 540-556 (1977).
44. Sashi, B. M. and Sukanta, K. D.: *Veterinary Virology*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1981.
45. Sekellick, M. J. and Marcus, P. I.: Persistent infections by rhabdoviruses, *Rhabdoviruses*. Edited by: Bishop, D. H., 67-97, *CRC Press*. Florida, 1980.
46. Smith, S. H.: Mouse model for abortive rabies infection - of the central nervous system. *Infect. and Immunit.*, 31: 297-308 (1980).
47. Smith, W.: Mechanism of virus infection. General considerations, *Mechanisms of Virus Infection*. Edited by: Smith, W., 451-489, *Acad. Press*. N. Y., 1963.
48. Sulkin, E.: Studies on the pathogenesis of rabies in insectivorous bats. *J. Exp. Med.*, 110: 369-388 (1959).
49. Torres, S. y Queiroz, L.E.: A raiva e los morcegos hematofagos. Morcegos que resisten a infeccao e tornam portadores ó eliminadores de virus. *Rev. Dep. Nac. Prod. Anim.*, 3: 165-178 (1936).
50. Vekadu, M.: Asymptomatic non fatal canine rabies. *Lancet*. 1: 569-576 (1975).

51. Villa, R. B. y Jiménez, R. G.: Acerca de la posición taxonómica de *Mormoups megalophilla seniculata rhen* y la presencia del virus rábico en estos murciélagos insectívoros. *An. Inst. Biol.*, 31: 501-509 (1961).
52. Webster, L. T.: Epidemiologic and immunologic experiments on rabies. *N. Engl. J. Med.*, 217: 687-694 (1937).
53. Wiktor, T. J., Koprowsky, H. and Rorke, N. B.: Localized rabies infection in mice. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, - 140: 759-764 (1972).
54. Wiktor, T. J., Kowert, E. and Koprowsky, H.: Immune lysis of rabies infected cells. *J. Immunol.*, 101: 1271-1282 -- (1968).
55. Wilsnack, R. E. and Parker, R. L.: Pathogenesis of skunks rabies virus. Rabies inhibiting substance as related to rabies virus diagnosis. *Am. J. Vet. Res.*, 27: 39-42 (1966).
56. Wunner, W. H. and Clark, H. F.: Regeneration of DI particles of virulens and attenuated rabies virus. Genoma characterization with virulence phenotype. *J. Gen. Virol.*, - 51: 69-81 (1980).

**ESTE TRABAJO SE IMPRIMIO EN LOS TALLERES  
GRAFICOS DE GUADARRAMA IMPRESORES, S. A.  
AV. CUAUHEMOC 1201, COL. VERTIZ NARVARTE  
MEXICO 13, D. F. TEL. 569 22 77 CON TRES LINEAS**



