



Año 1916

Núm. 3151

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

*Mex. A. B. R. 2*

LOS  
**CORPÚSCULOS DE NEGRI**

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

**JOAQUIN CARLOS BAGA**

Ex-practicante interno del Hospital Juan A. Fernández (1914-16)



"LAS CIENCIAS"  
LIBRERÍA Y CASA EDITORA DE A. GUIDI BUFFARINI  
CÓRDOBA 1877 - BUENOS AIRES

1911

W. H. ...  
...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

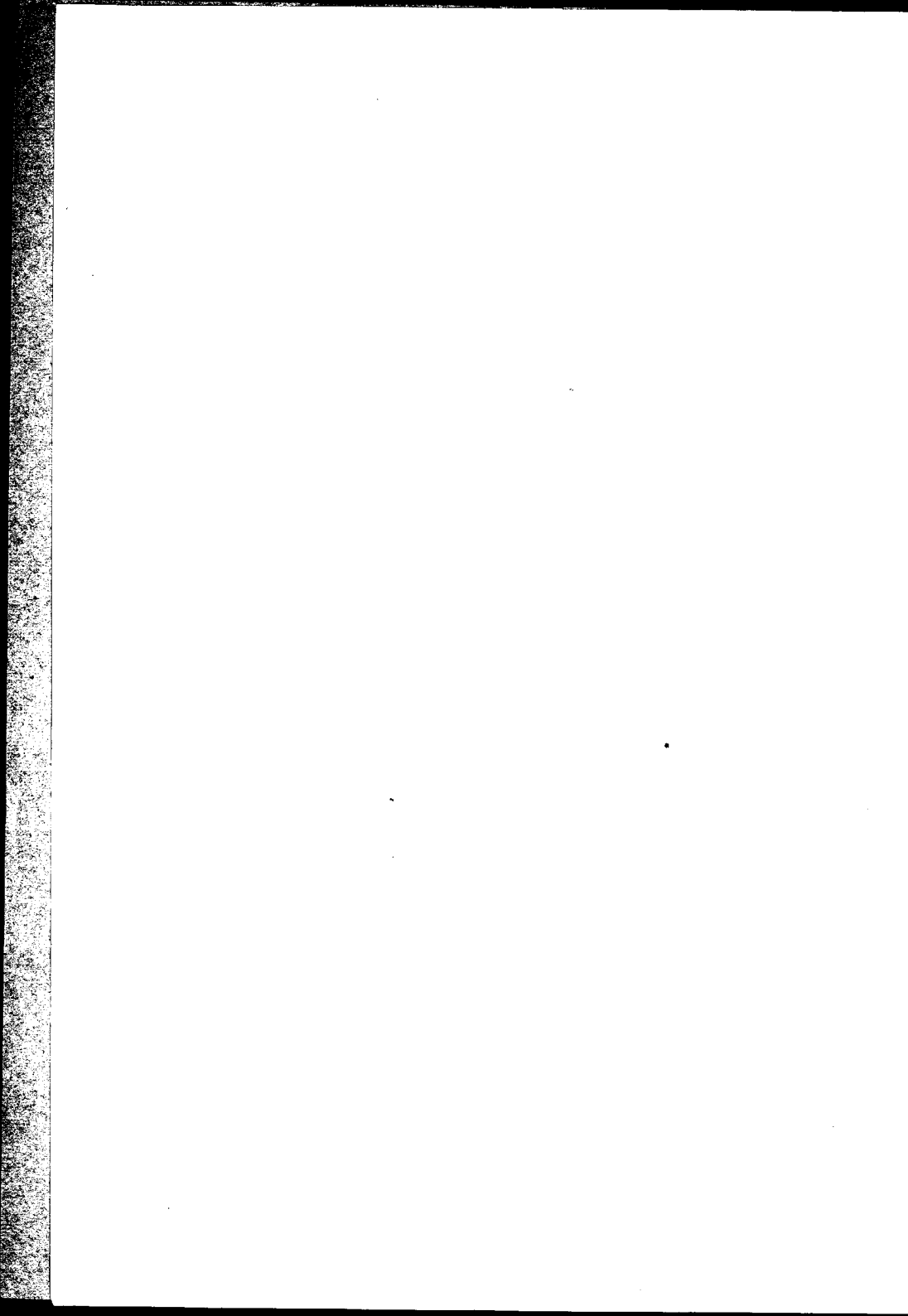
...

...

...

LOS

CORPÚSCULOS DE NEGRI



Año 1916

Núm. 3151

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

---

LOS  
**CORPÚSCULOS DE NEGRI**

---

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

**JOAQUIN CARLOS BAGA**

Ex-practicante interno del Hospital Juan A. Fernández (1914-16)

"LAS CIENCIAS"

LIBRERÍA Y CASA EDITORA DE A. GULDI BUFFARINI  
CÓRDOBA 1877 - BUENOS AIRES

-----  
La Facultad no se hace solidaria de las  
opiniones vertidas en las tesis.

*Artículo 162 del R. de la F*

# FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

## ACADEMIA DE MEDICINA

### Presidente

DR. D. JOSÉ PENNA

### Vice-Presidente

DR. D. DOMINGO CABRED

### Miembros titulares

1.   »   »   EUFFEMIO UBALLES
2.   »   »   PEDRO N. ARATA
3.   »   »   ROBERTO WERNICKE
4.   »   »   PEDRO LAGLBYZE
5.   »   »   JOSÉ PENNA
6.   »   »   LUIS GÜEMES
7.   »   »   ELISEO CANTÓN
8.   »   »   ANTONIO C. GANDOLFO
9.   »   »   ENRIQUE BAZTERRICA
10.  »   »   DANIEL J. CRANWELL
11.  »   »   HORACIO G. PIÑERO
12.  »   »   JUAN A. BOERI
13.  »   »   ANGEL GALLARDO
14.  »   »   CARLOS MALBRAN
15.  »   »   M. HERRERA VEGAS
16.  »   »   ANGEL M. CENTENO
17.  »   »   FRANCISCO A. SICARDI
18.  »   »   DIÓGENES DECOUD
19.  »   »   BALDOMERO SOMMER
20.  »   »   DESIDERIO F. DAVEL
21.  »   »   GREGORIO ARAOZ ALFARO
22.  »   »   DOMINGO CABRED
23.  »   »   ABEL AYERZA
24.  »   »   EDUARDO OBEJERO

### Secretarios

DR. D. DANIEL J. CRANWELL  
» MARCELINO HERRERA VEGAS



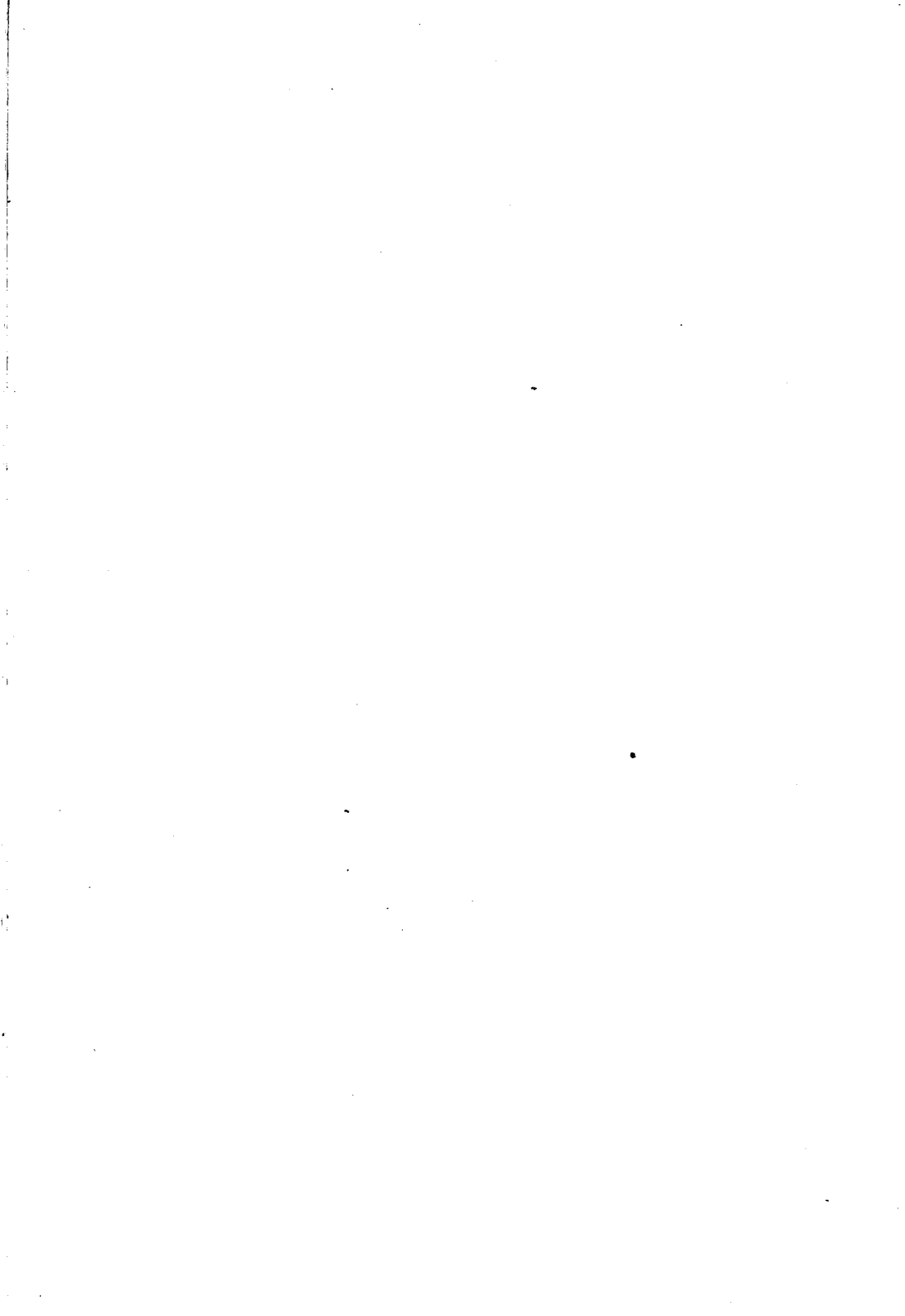
# FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

---

## ACADEMIA DE MEDICINA

### **Miembros Honorarios**

1. DR. D. TELEMAGO SUSINI
2.   »   » EMILIO R. CONI
3.   »   » OLHINTO DE MAGALHAES
4.   »   » FERNANDO WIDAL
5.   »   » OSVALDO CRUZ



# FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

---

## **Decano**

DR. D. E. BAZTERRICA

## **Vice Decano**

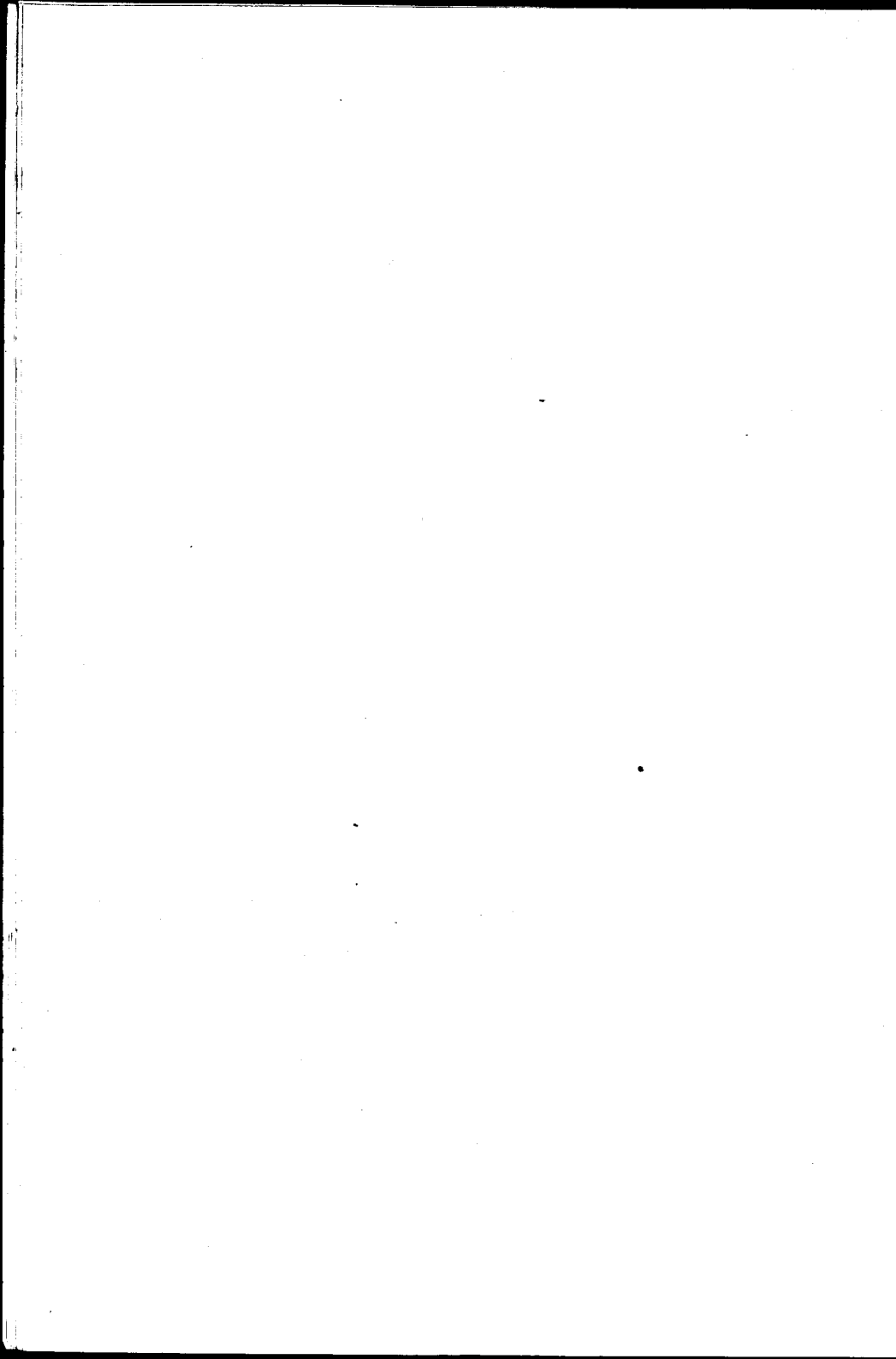
DR. CARLOS MALBRAN

## **Consejeros**

- DR. D. LUIS GÜEMES
- • ENRIQUE BAZTERRICA
  - • ENRIQUE ZÁRATE
  - • PEDRO LACAVERA
  - • ELISEO CANTÓN
  - • ANGEL M. CENTENO
  - • DOMINGO CABRED
  - • MARCIAL V. QUIROGA
  - • JOSÉ ARCE
  - • ABEL AYERZA
  - • EUFEMIO UBALLES (con lic.)
  - • DANIEL J. CRANWELL
  - • CARLOS MALBRÁN
  - • JOSÉ F. MOLINARI
  - • MIGUEL PUIGGARI
  - • ANTONIO C. GANDOLFO (Suplente)

## **Secretarios**

- DR. P. CASTRO ESCALADA (Consejo directivo)
- • JUAN A. GABASTOU (Facultad de Medicina)

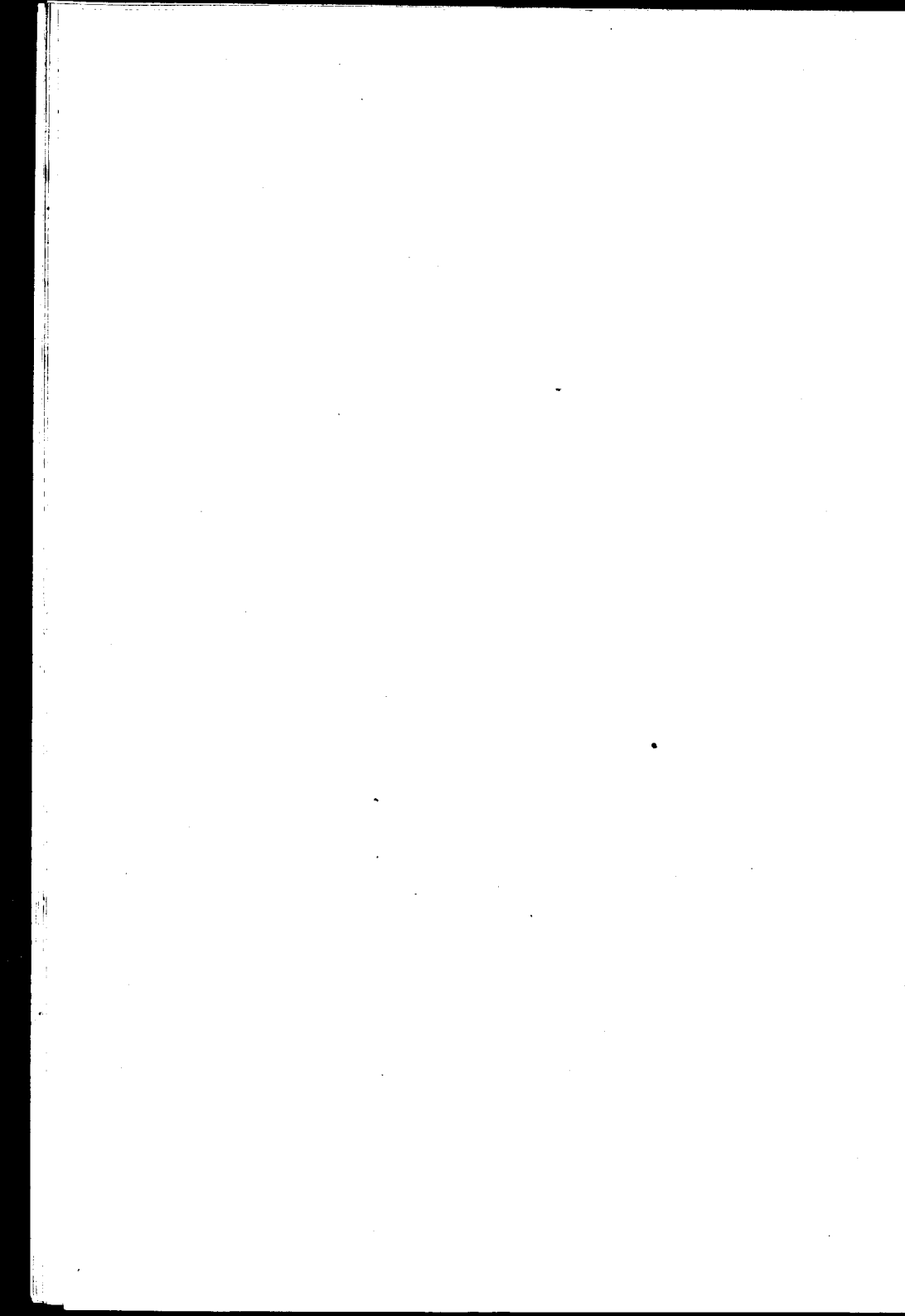


## ESCUELA DE MEDICINA

---

### PROFESORES HONORARIOS

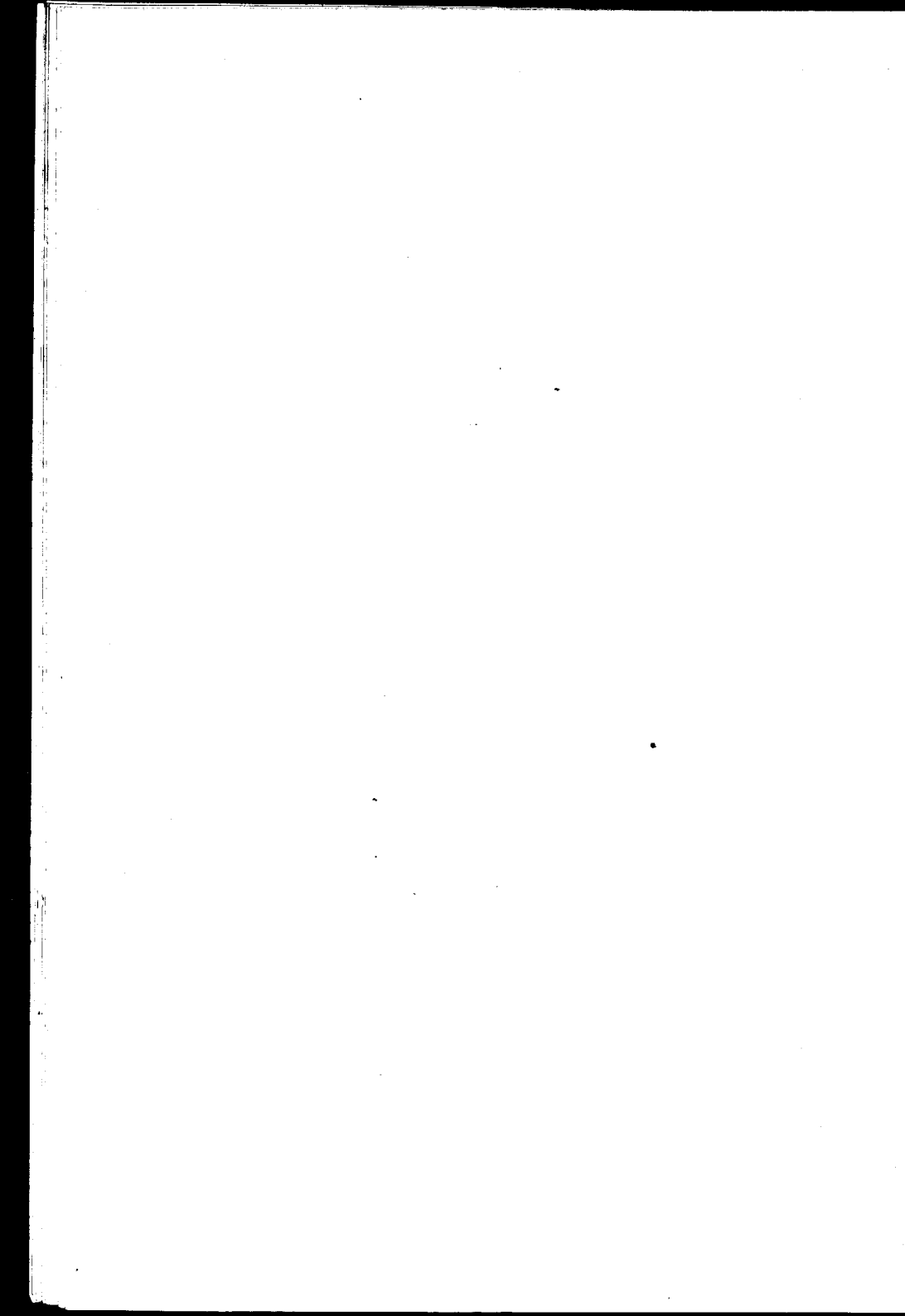
- DR. ROBERTO WERNICKE  
\* JUVENCIO Z. ARCE  
» PEDRO X. ARATA  
\* FRANCISCO DE VEYGA  
\* ELISEO CANTON  
\* JUAN A. BOERI  
» FRANCISCO A. SICARDI



## ESCUELA DE MEDICINA

---

Asignaturas	Catedráticos Titulares
Zoología Médica.....	Dr. PEDRO LACAVERA
Botánica Médica.....	» LUCIO DURAZONA
Anatomía Descriptiva.....	» RICARDO S. GÓMEZ
Anatomía Descriptiva.....	» R. SARMIENTO LASPIUR
Anatomía descriptiva.....	» JOAQUIN LOPEZ FIGUEROA
Anatomía descriptiva.....	» PEDRO BELOU
Química Médica.....	» ATANASIO QUIROGA
Histología.....	» RODOLFO DE GAINZA
Física Médica.....	» ALFREDO LANARI
Fisiología General y Humana.....	» HORACIO G. PIÑERO
Bacteriología.....	» CARLOS MALBRÁN
Química Médica y Biológica.....	» PEDRO J. PANDO
Higiene Pública y Privada.....	» RICARDO SCHATZ
Semiología y ejercicios clínicos.....	» GREGORIO ARAOZ ALFARO
	» DAVID SPERONI
Anatomía Topográfica.....	» AVELINO GUTIERREZ
Anatomía Patológica.....	» TELEMACO SUSINI
Materia Médica y Terapéutica.....	» JUSTINIANO LEDESMA
Patología Externa.....	» DANIEL J. CRANWELL
Medicina Operatoria.....	» LEANDRO VALLE
Clínica Dermato-Sifilográfica.....	» BALDOMERO SOMMER
» Génito-urinarias.....	» PEDRO BENEDIT
Toxicología Experimental.....	» JUAN B. SEÑORANS
Clínica Epidemiológica.....	» JOSE PENNA
» Oto-rino-laringológica.....	» EDUARDO OBEJERO
Patología Interna.....	» MARCIAL V. QUIROGA
Clínica Oftalmológica.....	» PEDRO LAGLEYZE
» Médica.....	» LUIS GUEMES
» Médica.....	» LUIS AGOTE
» Médica.....	» IGNACIO ALLENDE
» Médica.....	» ABEL AYERZA
» Quirúrgica.....	» PASCUAL PALMA
» Quirúrgica.....	» DIÓGENES DECLOUD
» Quirúrgica.....	» ANTONIO C. GANDOLFO
	» MARCELO T. VIÑAS
» Neurológica.....	» JOSE A. ESTEVES
» Psiquiátrica.....	» DOMINGO CABRED
» Obstétrica.....	» ENRIQUE ZARATE
» Obstétrica.....	» SAMUEL MOLINA
» Pediátrica.....	» ANGEL M. CENTENO
Medicina Legal.....	» DOMINGO S. CAVIA
Clínica Ginecológica.....	» ENRIQUE BAZTERRICA

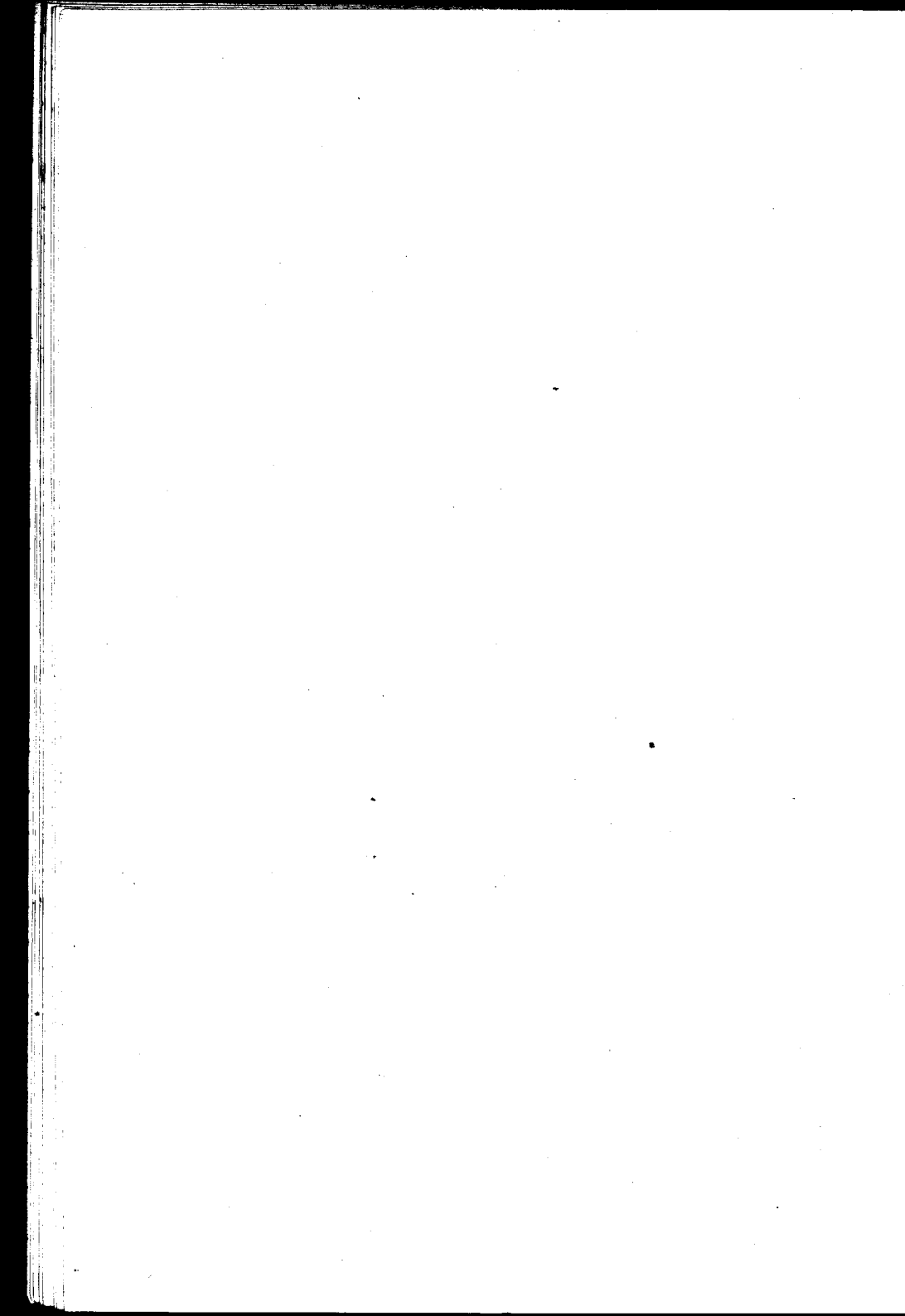


## ESCUELA DE MEDICINA

---

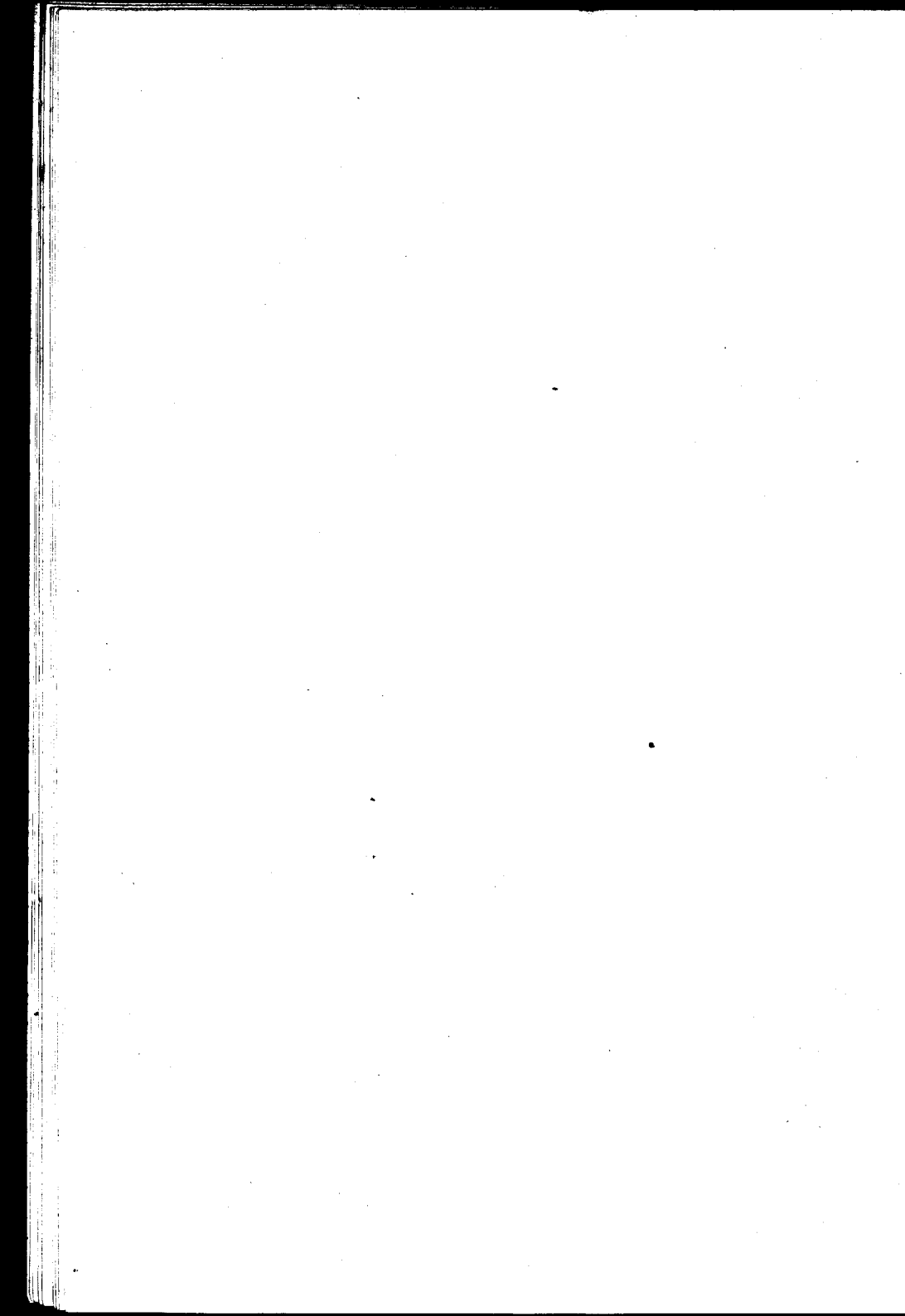
### PROFESORES EXTRAORDINARIOS

Asignaturas	Catedráticos extraordinarios
Zoología médica.....	DR. DANIEL J. GREENWAY
Histología.....	" JULIO G. FERNANDEZ
Física Médica.....	" JUAN JOSÉ GALIANO
Bacteriología.....	" JUAN CARLOS DELFINO
	" LEOPOLDO URIARTE
Anatomía Patológica.....	" JOSÉ BADIA
Clinica Ginecológica.....	" JOSÉ F. MOLINARI
Clinica Médica.....	" PATRICIO FLEMING
Clinica Dermato-sifilográfica.....	" MAXIMILIANO ABERASTURY
" Génito urinaria.....	" BERNARDINO MARAINI
Clinica Neurológica.....	" JOSÉ R. SEMPRUN
	" MARIANO ALURRALDE
Clinica Pediátrica.....	" BENJAMIN T. SOLARI
Clinica Psiquiátrica.....	" ANTONIO F. PIÑERO
	" MANUEL A. SANTAS
Clinica Quirúrgica.....	" FRANCISCO LLOBET
Clinica Quirúrgica.....	" MARCELINO HERRERA VEGAS
Patología interna.....	" RICARDO COLÓN
Clinica oto-rino-laringológica.....	" ELISEO V. SEGURA
» Psiquiátrica.....	" JOSÉ T. BORDA



ESCUELA DE MEDICINA

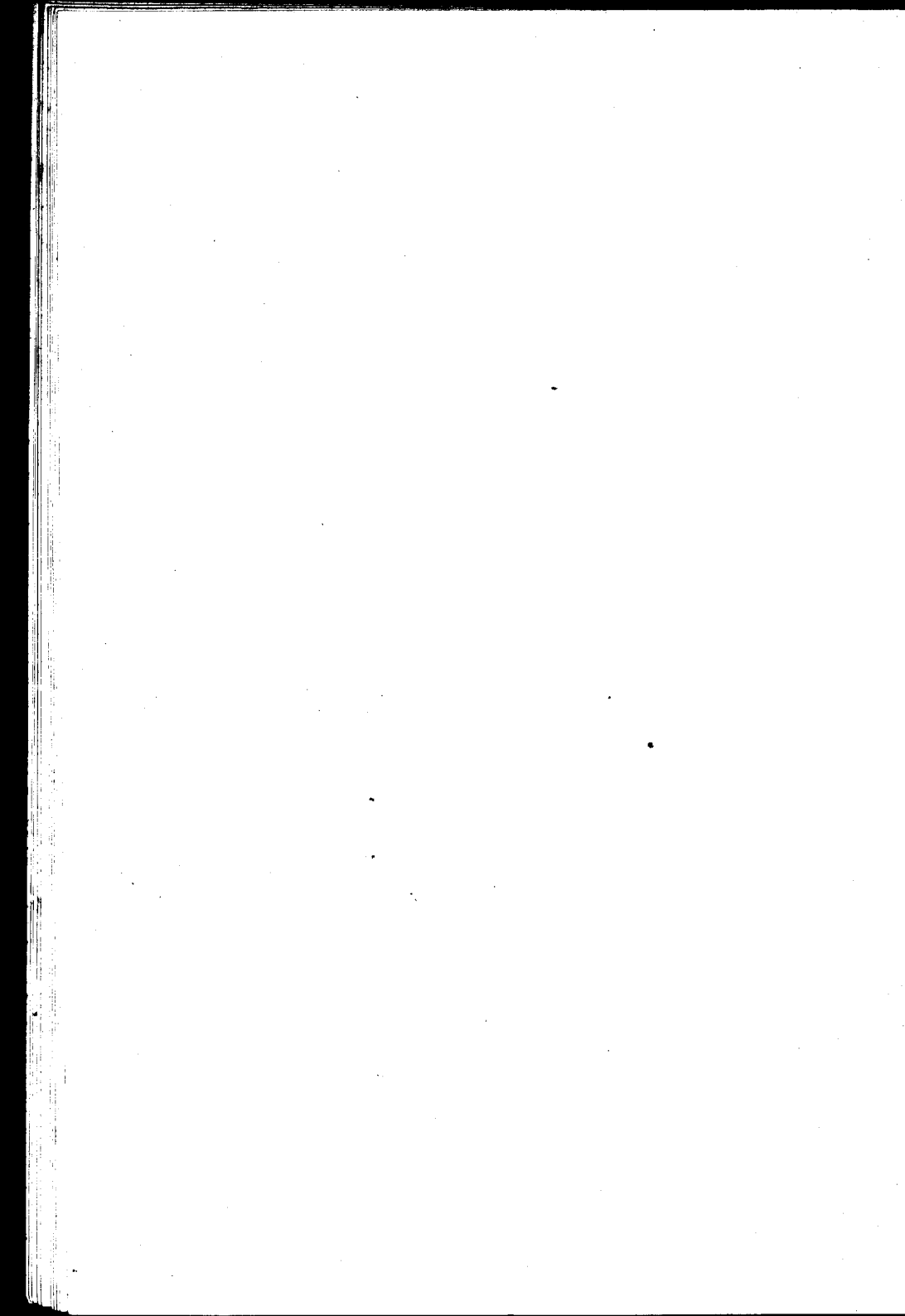
Asignaturas	Catedráticos sustitutos
Botánica Médica.....	DR. RODOLFO ENRIQUEZ
Zoología Médica.....	GUILLERMO SEEBER
Anatomía Descriptiva.....	SILVIO E. PARODI
Fisiología general y humana.....	EUGENIO GALLI
Bacteriología.....	FRANK L. SOLER
Química Biológica.....	BERNARDO HOUSSAY
Higiene Médica.....	RODOLFO RIVAROLA
Semeiología y ejercicios clínicos.....	ALOIS BACHMANN
Anat. Patológica.....	GERMAN ANSCHUTZ
Materia Médica y Terapia.....	BENJAMIN GALARCE
Medicina Operatoria.....	PELLIPE JUSTO
Patología externa.....	MANUEL V. CARBONELL
Clinica Dermato-sifilográfica.....	CARLOS BONORINO UDAONDO
» Epidemiológica.....	ALFREDO VITON
» Oftalmológica.....	JOAQUIN LLAMBIAS
» Oto-rino-laringológica.....	ANGEL H. ROFFO
Patología interna.....	JOSE MORENO
	ENRIQUE FINOCCHIETTO
	CARLOS ROBERTSON
	FRANCISCO P. CASTRO
	CASTELFORT LUGONES
	NICOLAS V. GRIFO
	PEDRO L. BALIÑA
	FERNANDO R. TORRES
	FRANCISCO DESTEFANO
	ANTONINO MARCO DEL PONT
	ENRIQUE B. DEMARIA
	ADOLFO NOCETTI
	JUAN DE LA CRUZ CORREA
	MARTIN CASTRO ESCALADA
	PEDRO LABAQUI
	LEONIDAS JORGE FACIO
	PABLO M. BARLARO
	EDUARDO MARL O
	JOSE ARCE
	ALEMANO R. MAROTTA
	LUIS A. TAMINI
	MIGUEL SUSSINI
	ROBERTO SOLE
	PEDRO CHUTRO
	JOSE M. JORGE (hijo)
	OSCAR COPELLO
	ADOLFO F. LANDIVAR
	VICENTE DIMITRI
	ROMULO H. CHIAPPORI
	JUAN JOSE VITON
	PABLO J. MORSELINE
	RAFAEL A. BULLRICH
	IGNACIO IMAZ
	PEDRO ESCUDERO
	MARIANO R. CASTEX
	PEDRO J. GARCIA
	JOSE DESTEFANO
	JUAN R. GOYENA
	JUAN JACOB SPANGENBERG
	MAMERTO ACUÑA
	GENARO SISTO
	PEDRO DE ELIZALDE
	FERNANDO SCHWEIFER
	JUAN CARLOS NAVARRO
	JAIMÉ SALVADOR
	TORIBIO PICCARDO
	CARLOS R. CIRIO
	OSVALDO L. BOTTARO
	ARTURO ENRIQUEZ
	A. PERALTA RAMOS
	FAUSTINO J. TRONJE
	JUAN B. GONZALEZ
	JUAN C. RISSO DOMINGUEZ
	JUAN A. GABASTOU
	ENRIQUE A. BOERO
	JOAQUIN V. GNESCO
	JAVIER BRANDAN
	ANTONIO PODESTA
Medicina legal.....	



## ESCUELA DE FARMACIA

---

<b>Asignaturas</b>	<b>Catedráticos titulares</b>
Zoología general: Anatomía. Fisiología comparada.....	DR. ANGEL GALLARDO
Botánica y Mineralogía.....	» ADOLFO MUJICA
Química inorgánica aplicada.....	» MIGUEL PUIGGARI
Química orgánica aplicada.....	» FRANCISCO C. BARRAZA
Farmacognosia y posología razonadas... .	SR. JUAN A. DOMINGUEZ
Física Farmacéutica.....	Dr. JULIO J. GATTI
Química Analítica y Toxicológica (primer curso).....	» FRANCISCO P. LAVALLE
Técnica farmacéutica.....	» J. MANUEL IRIZAR
Química analítica y toxicológica (segundo curso) y ensayo y determinación de drogas.....	» FRANCISCO P. LAVALLE
Higiene, legislación y ética farmacéuticas.....	» RICARDO SCHATZ
<b>Asignaturas</b>	<b>Catedráticos sustitutos</b>
Técnica farmacéutica.....	SR. RICARDO ROCCATAGLIATA
Farmacognosia y posología razonadas....	„ PASCUAL CORTI
Física farmacéutica.....	„ OSCAR MIALOCK
Química orgánica.....	DR. TOMÁS J. RUMÍ
Química analítica.....	SR. PEDRO J. MESIGOS
Química inorgánica.....	„ LUIS GUGLIAMELLI
	DR. JUAN A. SANCHEZ
	„ ANGEL SABATINI
	„ EMILIO M. FLORES



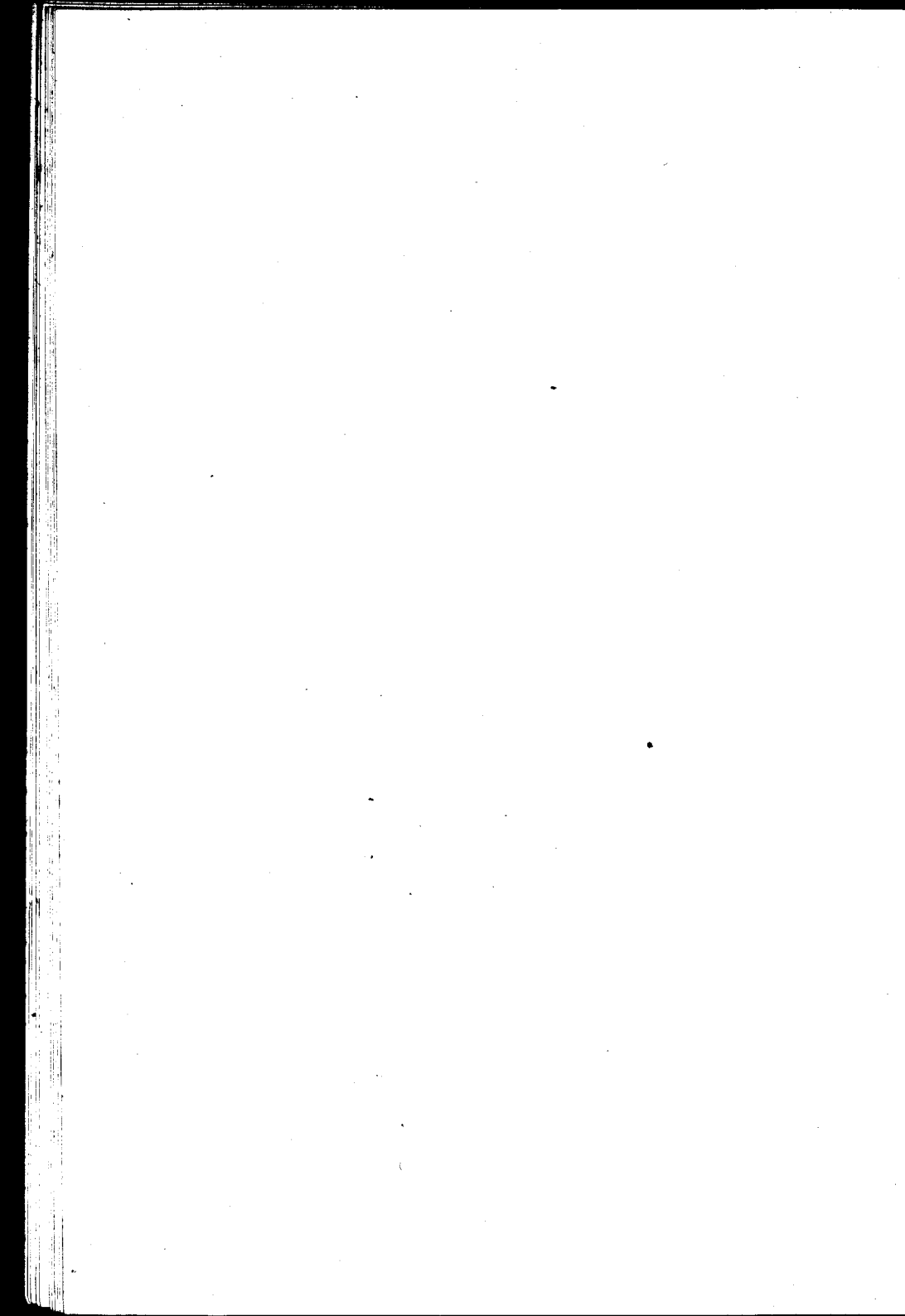
## ESCUELA DE ODONTOLOGIA

---

<b>Asignaturas</b>	<b>Catedráticos titulares</b>
1er. año.....	DR. RODOLFO ERAUZQUIN
2º. año.....	" LEON PEREYRA
3er. año.....	" N. ETCHEPAREBORDA
Protesis Dental.....	Sr. ANTONIO J. GUARDO

### **Catedráticos suplentes**

DR. ALEJANDRO CABANNE  
" TOMÁS S. VARELA (2º año)  
" JUAN U. CARREA (Protesis)

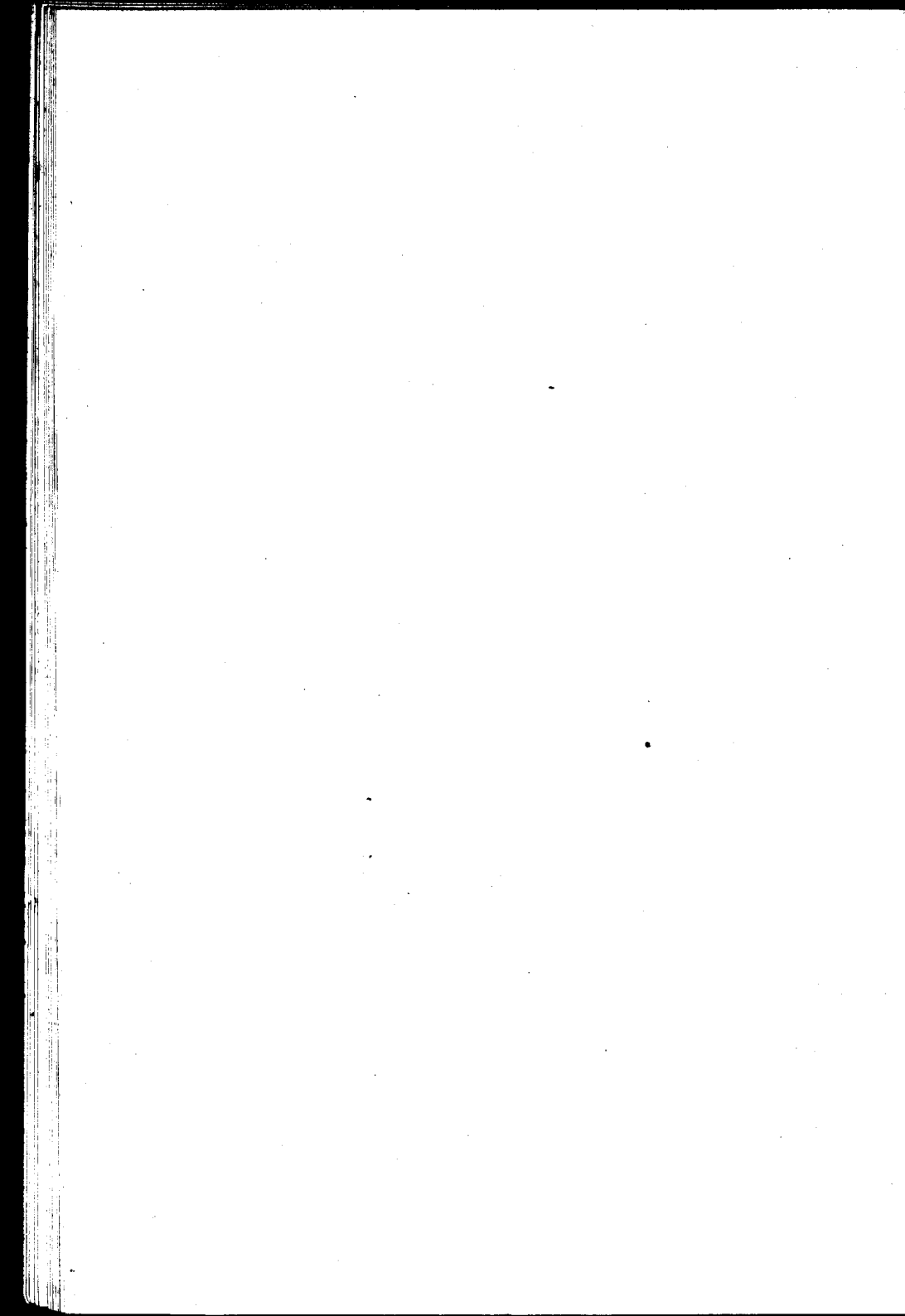


## ESCUELA DE PARTERAS

---

<b>Asignaturas</b>	<b>Catedráticos titulares</b>
<i>Primer año:</i>	
Anatomía, Fisiología, etc.....	DR. J. C. LLAMES MASSINI
<i>Segundo año:</i>	
Parto fisiológico .....	DR. MIGUEL Z. O'FARRELL
<i>Tercer año:</i>	
Clinica obstétrica.....	DR. FANOR VELARDE
Puericultura .....	DR. UBALDO FERNANDEZ

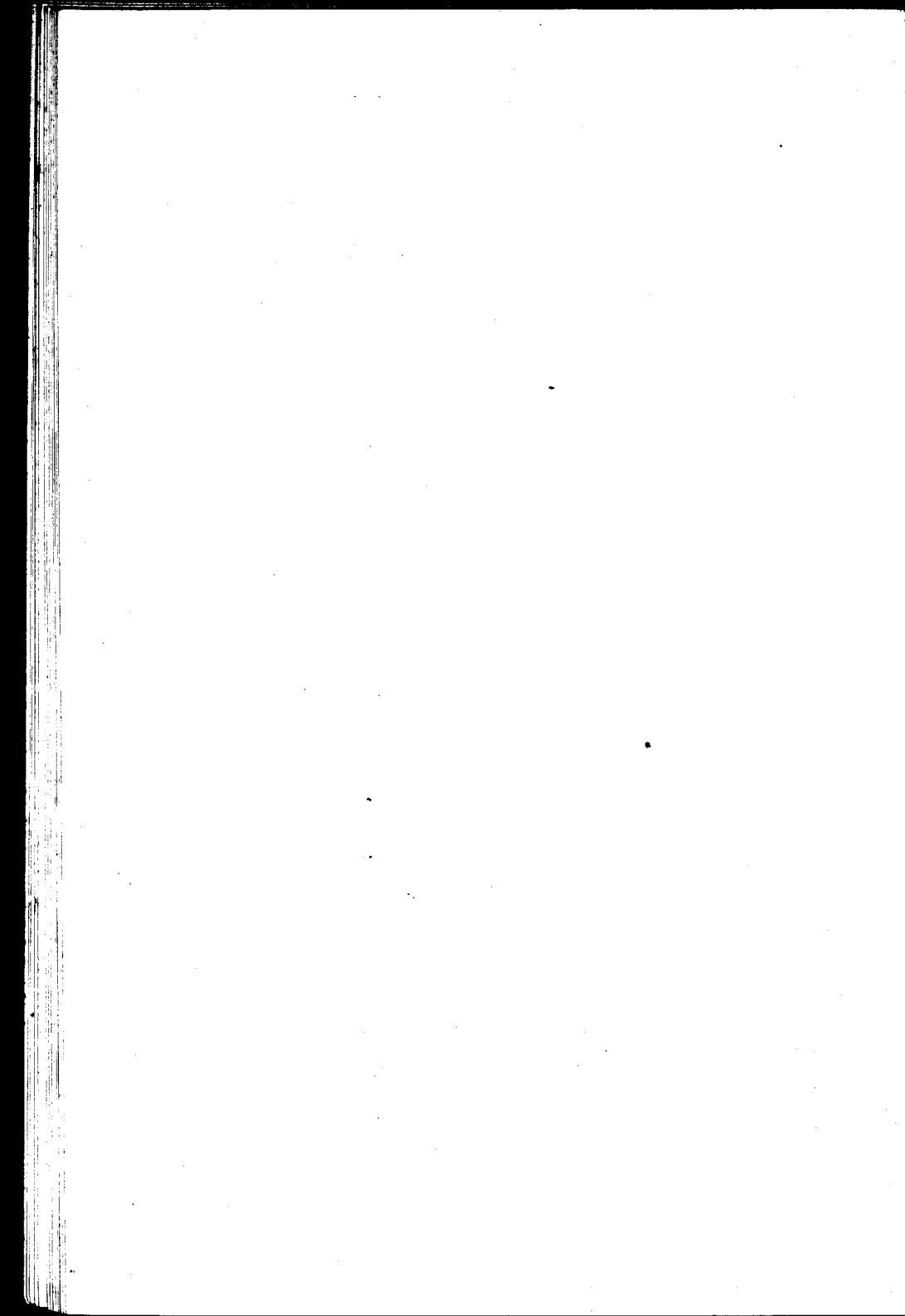
---



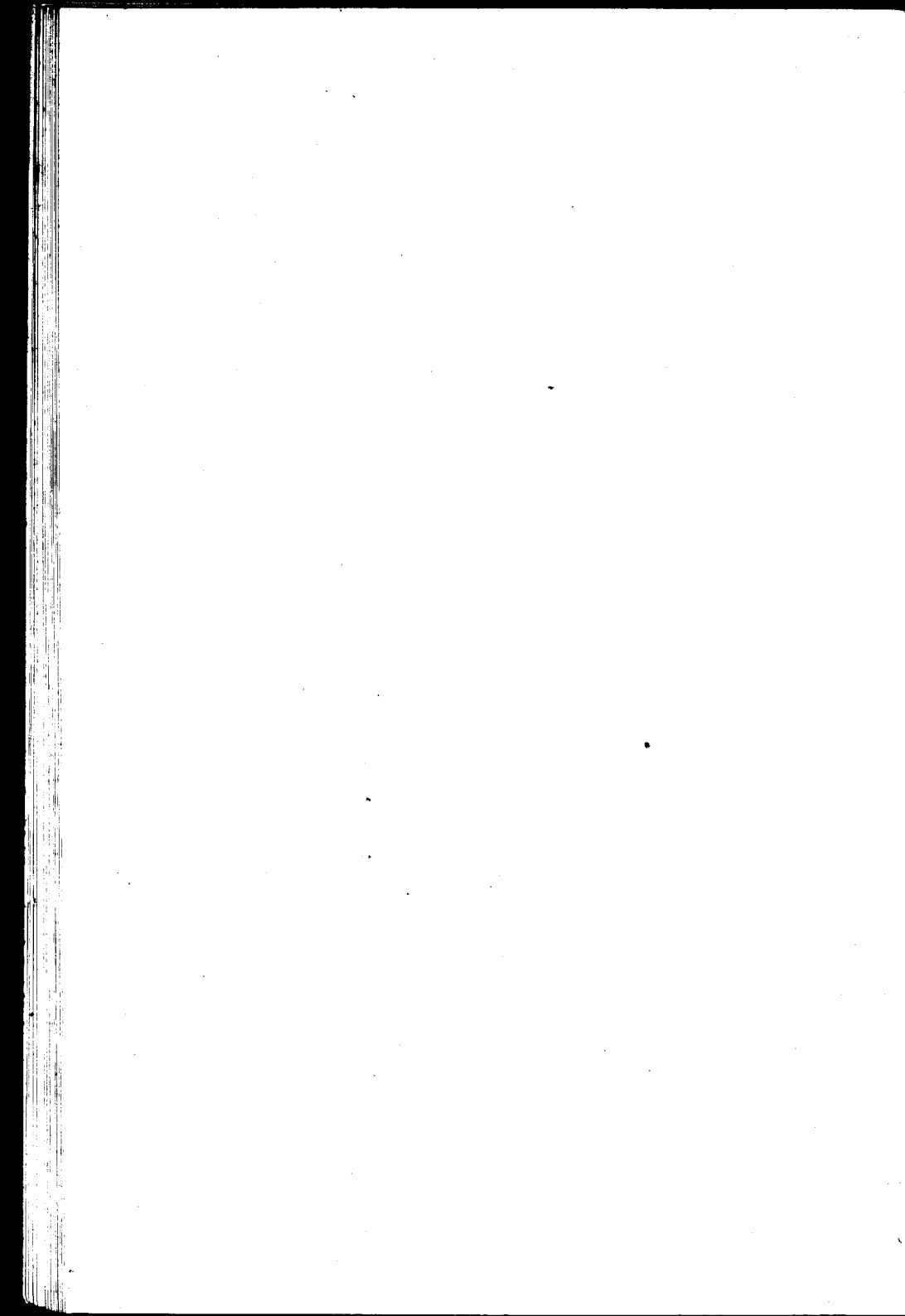
**Padrino de tesis:**

**Doctor ENRIQUE B. DEMARIA**

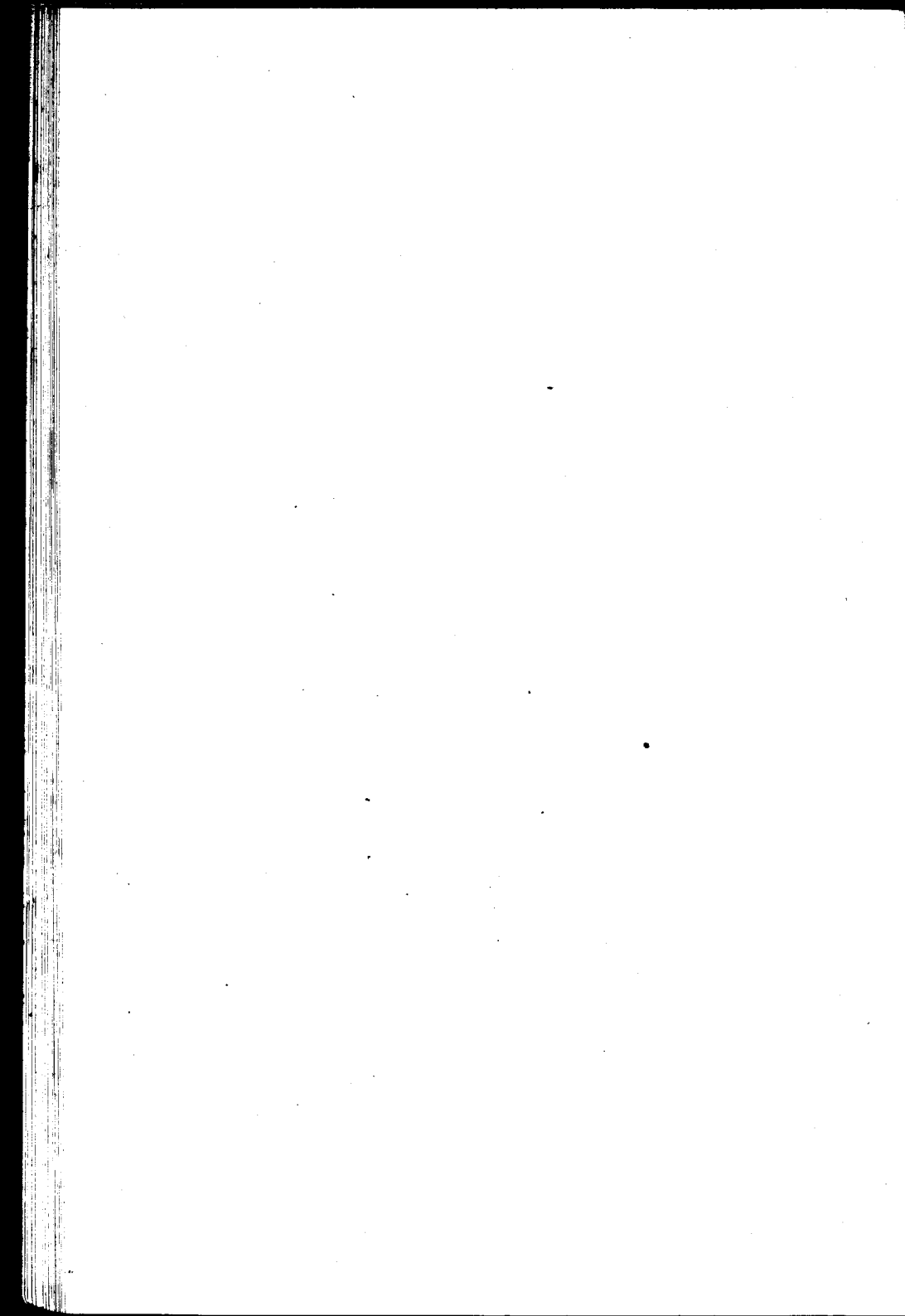
Profesor suplente de Clínica Oftalmológica



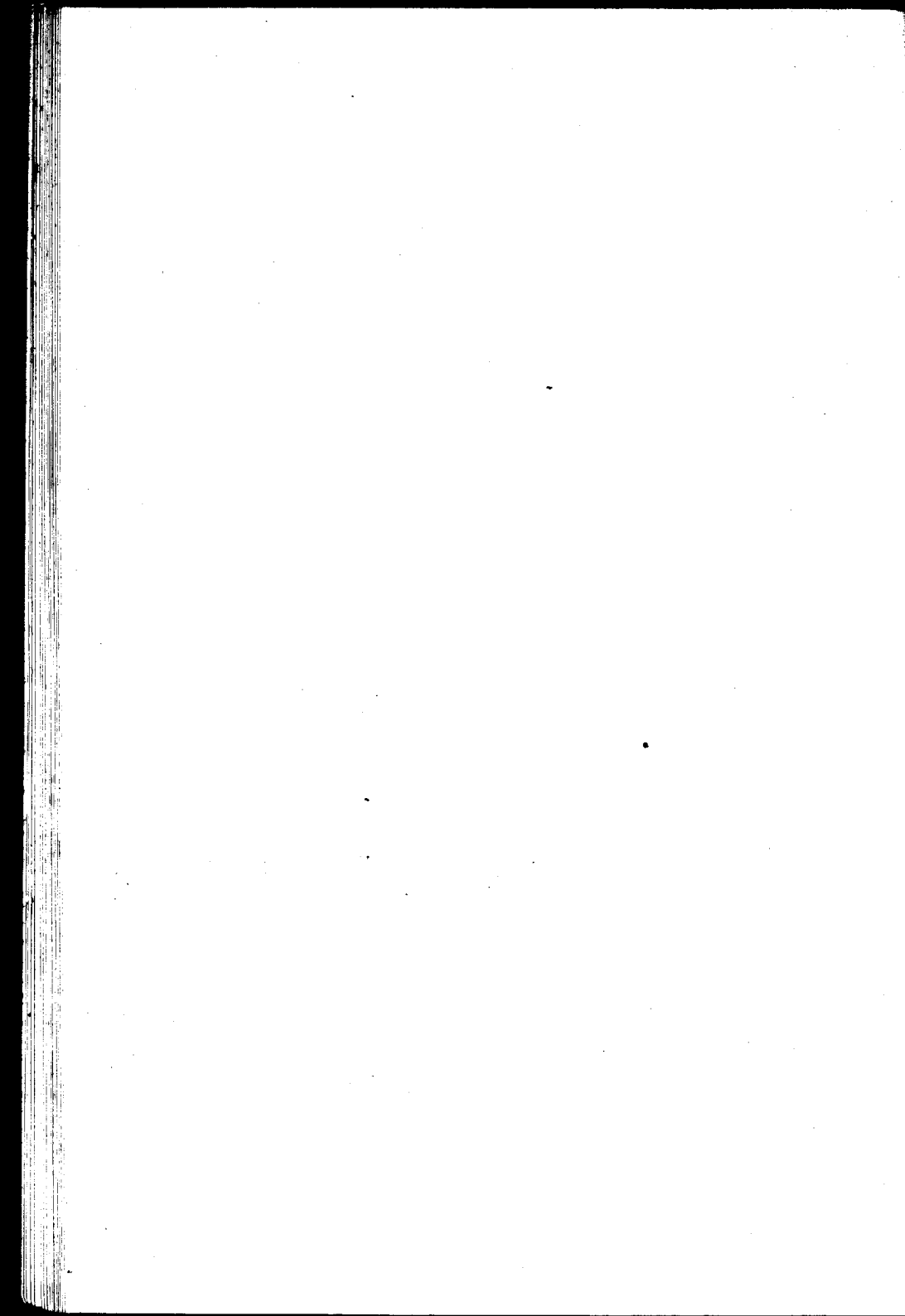
A MIS QUERIDOS PADRES



A MIS HERMANOS



A MIS AMIGOS



Señores Académicos.

Señores Consejeros.

Señores Profesores.

Presento a vuestro ilustrado criterio mi tesis, que versa sobre "Los Corpúsculos de Negri", como prueba final de mi carrera y comienzo de una nueva etapa de mi vida, para optar al título de Doctor en Medicina y Cirujía, cumpliendo así, uno de mis mayores anhelos.

Al salir de esta casa quiero dejar constancia, mi más grande homenaje de afecto, para todo aquellos que fueron mis maestros y que me enseñaron a cultivar la medicina con la observación atenta y la interpretación conciente de los síntomas a la cabecera del enfermo.

Al Doctor Enrique B. Demaría, mi más expresivo agradecimiento, por el honor con que me ha distinguido al acompañarme en este acto.

Al Profesor R. Kraus, Director del Instituto Bacteriológico del Departamento Nacional de Higiene, que tuvo la deferencia de indicarme un te-

ma de tanta actualidad, mi mayor reconocimiento.

Al Doctor Torres Zárate, que ha tenido la amabilidad de aceptarme en su servicio como Médico agregado, le quedo muy agradecido.

Al Doctor Francisco Rosenbuch, que con su reconocida competencia en Bacteriología, me ha dispensado el honor, de guiarme en el curso de las investigaciones requeridas por este trabajo; la expresión sincera de mi íntima gratitud.

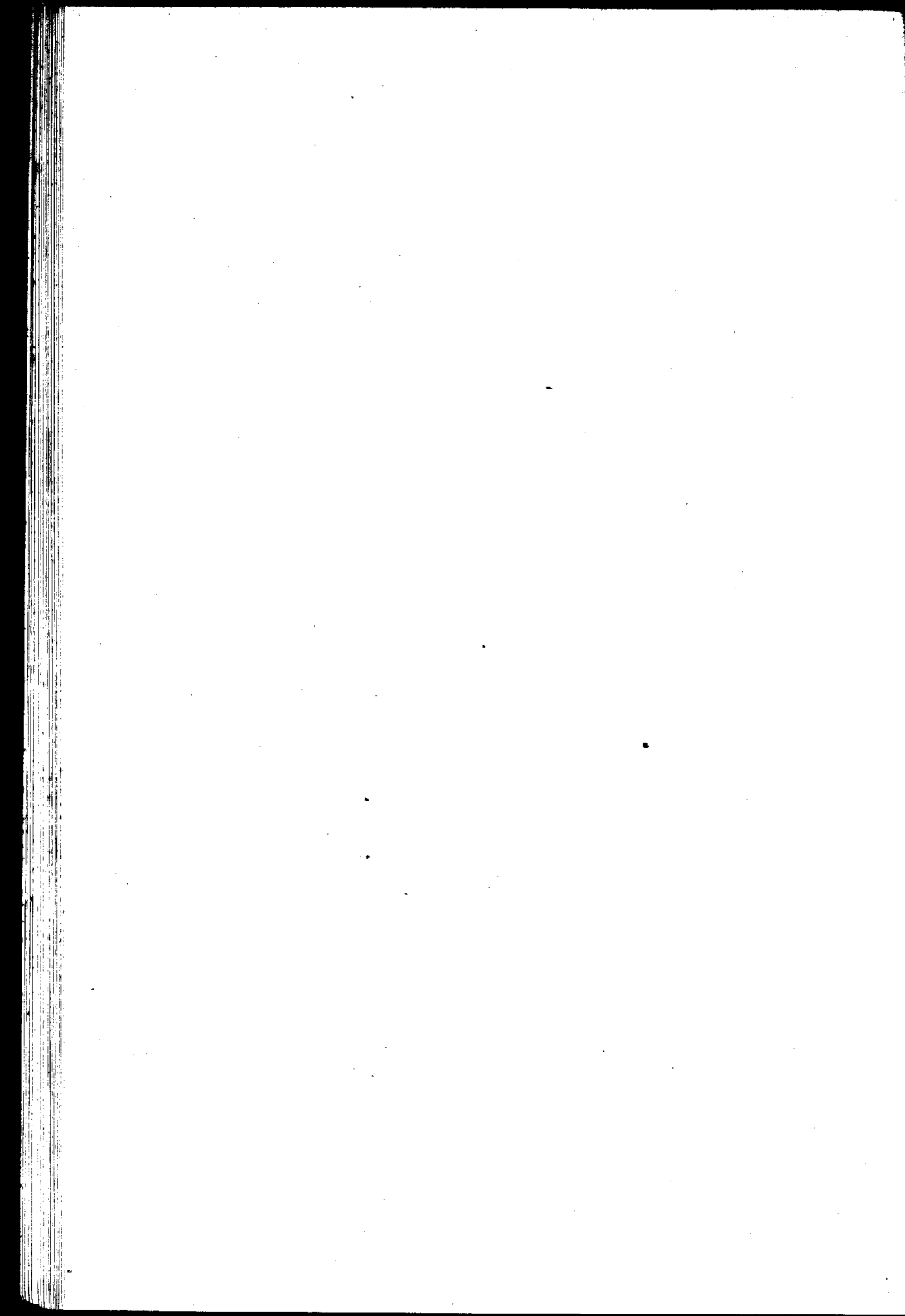
Al Doctor Pedro L. Baliña, mi más profundo respeto y las infinitas gracias por sus sabias lecciones que sobre piel y sífilis me dispensó cuando fui practicante de su servicio.

A los Doctores Juan Carlos Delfino y Manuel V. Carbonell, mi mayor estima por los conocimientos que he adquirido con sus enseñanzas y por el cariño con que siempre me trataron.

A los Doctores Ymaz, Chucco, Martines, Acuña, Escutary, Villaroel y Favario, seáme permitido, mis más reconocidas consideraciones por sus desinteresados consejos recibidos en las diversas salas del Hospital Juan A. Fernández.

Como homenaje de eterna amistad, recordaré a mis compañeros de estudios, Doctores Rómulo Bianchi y Fernando Batlle Besio, cuyo ejemplo de estudiosos fué siempre para mi un estímulo, que ha contribuído eficazmente a la terminación de mi carrera.

A mis compañeros de internado, con quienes he compartido dos años de guardia, el testimonio de mi amistad sincera y que el éxito corone pronto sus esfuerzos.



## CAPITULO I

### Historia

En dos grandes períodos puede agruparse la historia de los corpúsculos de Negri, que han permitido conocer con bastante detalle esta terrible enfermedad.

El primero, que data de la edad antigua y media, se extiende hasta el descubrimiento hecho por Negri el año 1903; el segundo, abarca toda una época de investigaciones etiológicas y científicas que se han realizado en estos últimos años y entre los cuales, los trabajos de Babés que encuentra granulaciones finísimas en las células nerviosas y los trabajos de J. Koch que encuentra formas en cocos.

Aristóteles (322 años antes de Cristo), en su trabajo manifiesta. "Que los perros sufren de la rabia, esto los pone en un estado de locura y todos los animales que ellos muerden se enferman de la rabia exceptuando el hombre".

Más tarde otros autores entre los cuales mencionaré a Epicharmos y Democritus mencionan esta enfermedad y para este último autor se trataría de una inflamación de los nervios muy semejante a la producida por el bacilo de Nicolaier en el tétano.

En esta misma época otros autores también citan la Lyssa, como ser: Asclepiades, Eudemos, Virgilio, Horacio, Plutarco, Plinio, Themison; pero Cornelio Celsus trae datos más estudiados y concretos. “Si una mordedura no es tratada en el momento enérgicamente se produce la hidrofobia, mal muy lamentable y que no da esperanza de salvación. El veneno debe en el acto ser extraído con una ventosa y si el lugar no ofrece peligros ulteriores debe cauterizarse; también puede extraerse sangre”.

Discorides trae una descripción de esta enfermedad cuyos síntomas pueden manifestarse en intervalo de tiempo sumamente variables, hasta los cuarenta días después de medio y hasta un año, no existiendo salvación para el paciente atacado. Este mismo autor hace un estudio sobre la profilaxia y tratamiento de las heridas por diferentes sustancias cauterizantes, por el hierro al rojo, pero también aconseja en ciertos casos extremos la resección y hasta la amputación de acuerdo con el lugar y el grado de la mordedura.

En el segundo centenario de la era de Cristo, Aurelianos y Galenos hacen una publicación con abundancia en detalles de la Lyssa.

Los años siguientes y toda la edad Media hasta llegar al siglo XVIII se ha adelantado muy poco en el conocimiento de esta enfermedad.

Llegan luego los trabajos de Meads y van Swieten (1770) quienes estudian y describen por primera vez la forma paralítica de la Lyssa humana; no tardando en aparecer una publicación hecha por Morgagni, el cual hace un estudio crítico de los principales síntomas de esta enfermedad.

El año 1804, Zinke usando substancia nerviosa consigue por primera vez transmitir experimentalmente del perro a otros animales; iguales resultados obtuvieron Magendie y Brechet; pero aún más interesante que esto, què tiene indudablemente un gran valor científico, es el trabajo hecho en 1829 por Hertwio quien consiguió determinar la transmisibilidad de la rabia por medio de la saliva.

Galtier, Raymond, Dulnoes efectúan estudios experimentales de transmisión indicando este último autor de que la vía de absorción del virus son los nervios. Muchos se ocuparon en esta época de la Lyssa, pero es indudable que, después de los trabajos de Galtier son los estudios de Pasteur, quién trabajó en colaboración con Roux y Chamberland, que consiguen determinar que el sitio o ubicación

constante de la lesiones rábicas era el sistema nervioso central, pues experimentalmente reprodujeron la enfermedad por infección subdural de pequeñas cantidades de cerebro de animales atacados de Lyssa.

Pasteur sigue estudiando y demuestra que el virus procedente del perro por pasajes sucesivos por el conejo, modifica su carácter pues comprobó que se hace mucho más virulento para estos animales y llegando a adquirir un período de incubación constante.

Este mismo autor, fué el que consiguió atenuar el virus por la desecación obteniendo en esta forma un material apropiado para la inmunización. Hace luego experiencias y numerosos ensayos preliminares en el perro para aplicar este procedimiento preventivo en las personas mordidas por perros atacados de rabia.

Por último llegamos a los importantes trabajos de Negri, en el año 1903 que demuestran la existencia de pequeñas formas redondas en las células ganglionares de los animales enfermos; si bien la interpretación de estos corpúsculos considerados como protozoarios por Negri no es exacta, tiene como he manifestado en párrafos anteriores una importancia práctica y científica.

En los nueve décimos de los casos se pueden reconocer la presencia de estos corpúsculos en los animales muertos por la rabia.

## CAPITULO II

### Etiología

Aunque si bién es cierto que las investigaciones de Negri son un producto de un trabajo constante de algunos años; aun tienen que ser ampliados más extensamente, pero este autor en sus resultados obtenidos le permiten abrigar la esperanza de que se ha encontrado el camino que llegará a la solución del problema planteado desde la época de Zinke en el año 1804 (transmisión experimental) del generador específico de la Lyssa.

El fenómeno que especialmente llama la atención del observador, es la presencia de un microorganismo con caracteres particulares en el sistema nervioso de los animales atacados de rabia y lo indujo a la suposición de que había que clasificarlo entre los protozoides.

Según ciertas circunstancias diferentes, la distribución de este microorganismo en las diversas

partes de los centros nerviosos de animales atacados de *Lyssa* puede ser distinta, algunas son aun desconocidas y otras parecen tener relación íntima con el camino de introducción de la infección.

La existencia del parásito en estos órganos es un fenómeno constante dice Negri; él siempre ha conseguido demostrarlo en mamíferos de varias especies ya sea infectados experimentalmente o bien por contagio directo debido a una mordedura de otro animal rabioso; también cita un caso en el hombre.

El material con que ha trabajado y conseguido esos resultados ha sido suministrado por el perro y según este autor es en esta especie de animales donde habrá que desechar toda duda que se formulara con respecto a la verdadera naturaleza del parásito.

Pues bien, es en este animal donde realizó toda una serie de investigaciones si bien no tan extensas como las que ha hecho en conejos, en quienes le fué posible estudiar el punto bajo diferentes faces y con un material muy abundante. En lo que respecta a la demostración de los fenómenos concernientes al sistema nervioso de los conejos, confirmaron las experiencias realizadas en el perro y es también indudable que en estos animales hace declaraciones más precisas que en su último trabajo. Es indiferente que el virus proceda de un animal de la misma especie o si ha sufrido uno o varios pasajes por

el conejo; siendo lo esencial que cause la muerte dentro de un intervalo comprendido entre 14 y 15 días, manifiesta además que no se necesita un procedimiento con una técnica especial para poder conseguir ver el parásito y tanto para la fijación, como para la coloración y todo lo que concierne a la práctica histológica son buenos los métodos ya conocidos y que más adelante voy a detallar.

En cortes finos y con coloraciones dobles se logra percibir el microorganismo en las diferentes piezas de sistema nervioso de los animales infectados subduralmente y sucumbidos a la enfermedad después de dos semanas; numerosas formaciones peculiares y que considerando el conjunto de su característica no se pueden interpretar de otra manera sino como la manifestación de los diferentes ciclos evolutivos de un parásito y vuelve Negri a manifestar que hay que rubricarlos seguramente entre los protozoides.

Manifiesta que el asiento de predilección del microorganismo y siempre hablando de la infección subdural, es casi siempre el Cuerno de Ammón. En esta zona cerebral y en las grandes células nerviosas con varias prolongaciones es donde se halla el parásito en gran cantidad; se ubican en el protoplasma de la célula a veces en las prolongaciones y otras a bastante distancia del cuerpo celular.

Negri dice; que son formaciones organizadas, que sólo se pueden reconocer como seres vivos y provistos de una organización algo superior como los protozoides, todo esto se puede percibir en los cortes dice Negri y se entrega a la esperanza de que sea confirmado también por aquellos investigadores que deseen repetir las presentes investigaciones bajo las mismas condiciones experimentales.

En caso de que respecto a la interpretación de semejante fenómeno, ya en si notable, fuera posible una objeción, estoy seguro que frente a las experiencias que pueden obtenerse de la investigación minuciosa del sistema nervioso de un perro infectado experimentalmente de hidrofobia, aun la última sombra de una duda tiene que desaparecer, en vista de que las investigaciones demuestran de una manera incontestable la naturaleza del parásito, y aun más, dice Negri, que bastan los preparados en fresco de la sustancia gris del Cuerno de Ammón para formarse un concepto exacto de la forma, del aspecto, y de las cualidades del parásito y sobre todo, conocer las particularidades más finas de su estructura interna.

“Pienso que no hay que excluir que la protozona demostrada por mí en las células nerviosas del Cuerno de Ammón del perro rabioso pertenecen a los esporozoides, es decir, a aquella clase que

comprende varias especies parasitarias las más conocidas en el hombre y en los animales”.

“Con el debido respeto al gran interés que indudablemente merecerá la determinación exacta del parásito, me permito observar que ella desde el punto de vista de la patología no representa la cuestión principal”.

“En el parencéfalo de los perros infectados de hidrofobia experimentalmente por inyección subdural de virus de calle, la presencia del parásito es tan constante como en el Cuerno de Amón. También se lo ha observado en el parencéfalo donde se encuentra repartido en bastante cantidad, en las células de Purkinje y en las prolongaciones de ella, y, además, en las células nerviosas de las meninges; como también menciona la ubicación perpetua del parásito en las células piramidales, en el núcleo del puente y en las células nerviosas de la continuación de la médula espinal”.

Los fenómenos mencionados han sido encontrados por Negri en todos los perros que le habían suministrado el correspondiente material de investigación y esta constancia lo indujo a afirmar, que en todos los perros sucumbidos a causa de una infección, existe siempre un protozón que se sitúa en el interior de las células nerviosas o por lo menos entra en relaciones muy íntimas con ellas.

El parásito puede encontrarse en la médula es-

pinal y en los ganglios espinales de perros infectados por virus de calle, mediante la vía subdural; pero las observaciones hechas al respecto son muy escasas, de modo que es necesario repetir las en un buen número de animales para poder recien hacer una afirmación definitiva.

Los resultados mencionados, sólo se refieren al sistema nervioso de aquellos perros que se infectaron experimentalmente; pero, en los perros muertos de hidrofobia de la calle, es un fenómeno constante, sea cual fuere el camino de introducción de la infección. Entre estas observaciones, dice Negri, que ha tenido la oportunidad de investigar el sistema nervioso de 4 perros que le fueron enviados por el Instituto Antirrábico de Florencia, habiendo conseguido en tres de ellos, demostrar el parásito con todas sus características. En el cuarto perro, las investigaciones dieron resultados negativos y las pruebas que el Dr. Daddi realizó bajo el punto de vista experimental, le dió también en este perro resultado negativo.

La protozona descripta por Negri en el sistema nervioso del perro hidrófobo, se encuentra también constantemente en el sistema nervioso de los conejos hechos rabiosos experimentalmente; de modo entonces que siempre es posible demostrarlo, si bien es cierto que en estos mamíferos no alcanza el desarrollo que adquiere en el perro, no permi-

tiendo tampoco percibir la fina estructura del corpúsculo.

Todas estas investigaciones dan el derecho de afirmar que el parásito muestra siempre la misma conducta ya sea la infección producida intraocular o bien por medio de simple vacunación conjuntival, siempre que la muerte no ocurra en un intervalo no menor de 15 días.

Este autor dice que tanto en las infecciones subdurales u oculares se encuentra el parásito y en lo que respecta a los ganglios se observan más frecuentemente en el ganglio de Gasser pero también puede encontrarse en los ganglios de la parte cervical; pero hay que hacer notar, que a medida que se aleja uno del centro de la infección también disminuyen en cantidad, hasta que finalmente se suelen encontrar en los ganglios de la región lumbar aunque en cantidad relativamente pequeña.

Muy escasas son las formas endocelulares en las células nerviosas de la médula espinal; teniendo muchas veces que recorrer docenas de cortes para poder llegar a reconocer un solo parásito colocado en el interior de una célula y aun así se trata generalmente de formas muy pequeñas.

He constatado también el parásito en un gato rabioso y en un caso de Lyssa humana; en piezas de parencéfalo de una anciana de 64 años de edad que había sido mordida por un perro rabioso en el

labio inferior y que a consecuencia de ello había muerto de hidrofobia; igualmente después de varios años realicé investigaciones de estas piezas conservadas logrando constatar en el interior de las células de Purkinje y en las continuaciones de ellas, parásitos aislados en regular cantidad.

Negri dice, que este microorganismo sólo se presenta en los centros nerviosos de los animales que fueron víctimas de la infección rabiosa, pues las investigaciones más pertinaces en animales normales, como también en los que habían sido sometidos a otras infecciones distintas, sin excepción siempre le han dado un resultado negativo y en vista de todas estas experiencias se presenta la pregunta, si existen entre este microorganismo y la enfermedad, relaciones algunas o en otros términos si el microorganismo hay que considerarlo como generador específico de la infección rabiosa, cuya causa hasta ahora no ha sido desconocida.

En efecto, tenemos que admitir dice Negri, que circunstancias muy importantes hablan en favor de la suposición. La presencia continua del microorganismo en los centros nerviosos de animales hidrófobos, es decir, de animales atacados de una enfermedad preferentemente nerviosa como también algunas de sus cualidades características; como ser: la resistencia contra la putrefacción y

el efecto de la glicerina son bastantes adecuados para justificar semejante suposición.

No quiero decir con esto, que no se puedan hacer algunas objeciones y sobre todo como más adelante veremos con respecto a la localización del parásito en los diferentes órganos y centros nerviosos; y por otra parte su perpetuidad en diferentes condiciones; como ser la duración de la enfermedad. No creo dice este autor, que estas objeciones tengan valor; por cuanto en muchas ocasiones no se encuentra el parásito en sus formas características endocelulares, o también en una forma que los medios actualmente en uso no lo puedan hacer perceptible.

No podemos excluir, por el contrario todo nos induce a suponer que el tamaño del parásito en su faz evolutiva sea tan pequeño que hasta pueda confundirse con granitos de secreción o de otras formaciones granulosas de tejido que tengan la particularidad de colorearse de la misma manera.

Y es precisamente por esto que Negri no cree que la rabia pueda ser transmitida por un bacilo. Pero la comprobación directa de esta afirmación sólo podría ser hecha por el aislamiento del parásito en cultivos puros y no sólo esto, sino también la reproducción de la enfermedad.

Se han hecho muchos ensayos en este sentido; pero la perspectiva de éxito es poca, en tanto que

hasta ahora no ha sido factible con ninguno de los microorganismos perteneciente al mismo grupo y donde hay que clasificar también al descripto por Negri; conseguir un cultivo sobre un medio nutritivo artificial.

Pero hay que tener en cuenta todavía otros protozoides parasitarios tanto del hombre como de los animales, que generalmente se conceptúan como generadores etiológicos de enfermedades peculiares, aunque hasta ahora no se ha conseguido obtener un cultivo fuera del organismo.

Babes en su trabajo manifiesta haber obtenido diferentes microbios y por él cultivados, que provenían de los centros nerviosos de animales rabiosos y sacrificados, muchos han insistido sobre la frecuencia de estos microbios y que aun en la tercera generación determinan a veces la rabia.

Babes insiste y emite la opinión de que esos microbios no son los agentes de la rabia, pero que favorecen el desarrollo del verdadero parásito de ella, los cuales se desarrollan en ciertas condiciones cerca de esos microbios, pero que no son visibles con los métodos actuales.

En 1904, las experiencias de Remlinger y de Schüder demostraron que el virus rábico puede pasar por ciertos filtros impermeables para la mayor parte de los microbios, explicando así porque los microbios de la rabia no han podido ser vistos an-

tes. En efecto dice Babes pertenecen a los microbios llamados invisibles; repitió esas experiencias y encontró que el microbio de la rabia puede pasar por ciertos filtros; en cambio es retenido por filtros que dejan pasar pequeños microbios que tienen un diámetro de 0,1 micron; de modo que se puede decir que el virus rábico está constituido por elementos de un diámetro que oscila en 1 micron.

En efecto Babes ha realizado la experiencia de hacer pasar ciertos bacilos extremadamente finos a penas visibles con fuerte aumento, por una bujía de Berkefeld sobre la cual el virus rábico no pasa más.

En una publicación que hizo este autor a la Academia de Rumania (Octubre 1904) ha comunicado este resultado y ha determinado que el microbio de la rabia aun que sea muy pequeño, debe ser visible y es probable que sea justamente el polvo fino coloreado por una coloración muy intensa, con la ayuda de mordientes y que se encuentra en las células degeneradas, que representan a lo menos en parte el parásito de la rabia.

Babes, ha demostrado en numerosos cortes de los centros nerviosos que en el interior de las células modificadas por la rabia existen unas granuleciones particulares; que las puso de manifiesto

por el método de Ramón y Cajal combinado por la coloración intensa por el Romanowsky.

No admite que las lesiones rábicas partan solamente del Cuerno de Ammón o del cerebelo; ni que los cuerpos de Negri puedan representar solos los microbios de la rabia; las lesiones rábicas las más pronunciadas se encuentran en el bulbo y en la médula, regiones que corresponden precisamente a los síntomas rábicos.

Babes, cree que los corpúsculos de Negri son probablemente la expresión de una incapsulación y secuestro del microbio de la rabia en la parte de las células más resistentes contra la acción de estos microbios.

Es entonces lo contrario de lo que suponen la mayoría de los autores.

Cree además, que en la rabia pasa el mismo proceso que ha sido descrito por Methenikoff en la tuberculosis.

Este autor en su trabajo dice, que esas granulaciones no existen ni en las células sanas ni en las que encierran los corpúsculos de Negri; hay ciertas células nerviosas más pequeñas en el Cuerno de Ammón como en el resto de toda la substancia gris de los centros, lo mismo que en los ganglios espinales que encierran esos granos. Ellos son sobre todo numerosos en las células más modificadas, es decir en las células radicales de la médula y del

bulbo; del mismo modo que en las células de los ganglios espinales.

Al principio de la lesión se observan algunos granos entre las neurofibrillas espesadas y la sola objeción dice Babes que se me podría hacer, será la que se refiere a esas finas granulaciones coloreables, que no son más que ciertos productos de la degeneración particular del citoplasma y a mi me parece que esas granulaciones negras que yo no he encontrado en ninguna otra lesión experimental o patológica de los centros o de los ganglios espinales, pueden muy bien pertenecer en propiedad a la rabia; ellas corresponden, como grandor, como coloreabilidad a la idea de que estamos en el derecho de creer de que se trata del microbio de la rabia.

Pero no quiero con esto dejar de admitir la importancia diagnóstica.

La única diferencia que existe entre la opinión de Negri y la de Babes; es que el primero mira esos corpúsculos como protozoarios y como los parásitos incontestables de la rabia, mientras que el segundo, los agrupa en los clamidozoarios, pues la obtenido con filtrado virulento de la substancia rábica centrifugada, corpúsculos análogos que presentan las mismas reacciones.

Los trabajos de Remlinger, de Nobatschbk y otros se unen a sus resultados y no es más que sobre la fiebre premonitoria que se pronuncia nega-

tivamente, no obstante los trabajos que después de una larga serie de experiencias han realizado Lote, Rodi, etc.

Lóte mira ese fenómeno como la manifestación de una rabia crónica o remitente que puede llevar a la rabia mortal.

Madame Negri, en su último trabajo dice que le es muy difícil responder a los argumentos de Babes y dice que es necesario recordar que Negri no ha dicho que los corpúsculos sean todos los parásitos de la rabia, pero que ellos no son más que una parte del parásito. Al lado de los corpúsculos de Negri hay otros que aún no se conocen todavía.

## CAPITULO III

### Material y su conservación

Cuando es posible tener a nuestra disposición la cabeza del animal sospechoso de hidrofobia; tan pronto como llegue el material al laboratorio de trabajo, debe procederse ante todo al examen minucioso del Cuerno de Ammón en estado fresco.

Para poder llegar a esta parte del cerebro es necesario proceder de la siguiente manera: se corta primeramente la piel siguiendo una línea sagital media, que reuna la región frontal con la apofisis bacilar del occipital; se desprende luego el tejido conjuntivo subcutáneo haciéndolo hacia los lados y hacia adelante, se cortan y se desprenden de sus inserciones todos los músculos que se dirigen hacia la bóveda del cráneo. con el auxilio de una pinza osteótoma se levantan los huesos parieto occipitales del cráneo poniendo en esta forma a descubierto el cerebro.

Se corta y se saca la dura madre; luego se separan los dos hemisferios cerebrales cortándose la parte superior de los hemisferios hasta llegar al cuerpo calloso. Se levanta entonces el cuerpo calloso con el trígono y se va en busca de la porción temporal del ventrículo lateral.

De esta manera se consigue que el plano del ventrículo lateral quede al descubierto y entonces nos encontramos con el Cuerno de Ammón, presentando él su aspecto y su forma que le es característica. Con tijeras finas se procede a aislar el Cuerno de Ammón de los tejidos que lo rodean y que lo envuelven y con un bisturí filoso se hace un corte perpendicular a la superficie del Cuerno de Ammón; consiguiendo ponerse así en descubierto toda la sección de éste.

Con una aguja o cureta muy fina se raspa delicadamente una parte de la superficie de sección, tratando de tocar hasta el nivel de la capa gris de la circunvalación. Cuando no es posible efectuar inmediatamente el examen o bien cuando nos ha dado un resultado negativo el examen directo, conviene proceder a la fijación de algunos trozos del órgano en el líquido de Zenker.

Pequeños trozos del Cuerno de Ammón, obtenido del centro de las dos secciones frontales perpendiculares a su eje y paralelos entre ellos; de esta manera se consigue que la superficie de sección

represente un corte frontal que puede abarcar todo el Cuerno de Ammón. El líquido de Zenker está compuesto de la siguiente manera:

Bicromato de potasio. . . . .	2,5 grs.
Sublimado corrosivo . . . . .	5 "
Agua destilada. . . . .	100 "

Antes de usarlo es conveniente agregarle 5 gramos de ácido acético. Cuando las piezas han sido fijadas convenientemente lo que oscila en un término medio de dos a cuatro horas, con los trozos pequeños, se llevan a una corriente de agua durante 10 a 15 minutos. Luego se retiran del agua y se practica el examen por dilaceración, tratándose de buscar el parásito si es que el examen al estado fresco nos ha dado resultado negativo.

Hay que hacer constar que en las piezas fijadas en el líquido de Zenker la investigación del agente etiológico de la hidrofobia es mucho más fácil y sencillo que en las piezas al estado fresco.

Según Negri, este procedimiento permite por lo rápido y por lo cómodo poder establecer el diagnóstico en casi todos los animales atacados de Lysa; en algunos casos es necesario tener que recurrir al examen de los cortes coloreados para poder poner en evidencia el parásito de la rabia. En otros casos y siempre hablando de los métodos que existen desde años anteriores y que se usan en los dife-

rentes Institutos Antirrábicos europeos; se adopta la inclusión en parafina que se puede hacer en algunas horas, deshidratando rápidamente por el alcohol absoluto y aclarando por el cloroformo (una vez en la parafina de 52 a 54 grados se lleva a la estufa durante una hora a 56 grados.

Cortes de 7 micrones y montados sobre porta objetos con albúmina glicerizada y secados luego a la estufa a una temperatura de 36 grados.

En una gran mayoría de los casos el examen por dilaceración es mucha veces suficiente para poder establecer el diagnóstico de la hidrofobia, pudiéndose formular un diagnóstico exacto en pocos minutos cuando el animal está rabioso. Este examen demanda un cierto ejercicio como todos los exámenes microscópicos de material fresco y no coloreados, las dificultades que se encuentran no son superiores a las que vemos en la práctica corriente del laboratorio.

En cuanto al examen al estado fresco y el examen por dilaceración después de fijados dan un resultado negativo. En los frotis la acción mecánica del frotamiento puede hacer salir el parásito de la célula, la demostración es más difícil sobre todo en los casos donde los parásitos son pequeños y poco numerosos.

Además del líquido de Zenker pueden usarse otros fijadores con ser: el líquido de Fleming, Mü-

ller, formol, etc. Ya sabemos que puede conservarse la virulencia del sistema nervioso de los animales hidrófobos a pesar de una putrefacción avanzada; pero cuando queremos conservar material, sobre todo para la infección experimental, lo colocamos en glicerina por cuanto no sufre en este líquido alteración alguna; el microorganismo conserva su vitalidad y todas sus características a pesar de la inmersión prolongada e indefinida en este líquido.

Así podemos encontrar en los cortes conteniendo el parásito, en piezas de tejido nervioso, que se han entregado durante unos días a la putrefacción o que se han conservado durante semanas en glicerina, se puede dar fe constantemente al microorganismo y constatar que permanece inalterable en cuanto a su forma y estructura y que conserva para con los métodos distintos de coloración sus cualidades electivas; pero no es utilizable para el diagnóstico por destruirse sus relaciones celulares.

Negri ha podido constatar hasta los 50 días de inmersión en glicerina; pero estas piezas, en esta forma conservadas, es necesario quitar por medio de un lavaje apropiado toda la glicerina antes de proceder a las manipulaciones ulteriores.

Las preparaciones de extensión de la substancia nerviosa de los animales atacados de Lyssa, no siem-

pre el éxito de ella es seguro con este material; sin embargo, pueden obtenerse con ella y con bastante regularidad resultados excelentes. Es de mucha importancia la extensión del material, pues es necesario una capa muy delgada y uniforme, aún así, vaya a costa de la integridad de la célula nerviosa; además, hay que emplear substancia nerviosa gris, la única en que se encuentran los parásitos. No es demasiado difícil conseguir aisladamente esta substancia, ni siquiera en el Cuerno de Ammón, donde la ordenación mutua de las capas celulares y fibrina es bastante complicada. Basta poner un sector frontal del Cuerno de Ammón bastante grueso obtenidos por dos cortes efectuados paralelamente, entre dos portaobjetos y apretarlos levemente.

Por esto las capas distintas se destacan claramente y después de separar los vidrios no es difícil aislar la substancia gris y proceder entonces a la extensión.

## CAPITULO IV

### Corpúsculos de Negri

Ya he manifestado al hablar de la etiología que el corpúsculo de Negri tiene su asiento de preferencia en el Cuerno de Ammón; y es en esta región precisamente en las células nerviosas más grandes donde puede encontrarse los parásitos en mayor cantidad; ellos se encuentran en el protoplasma de la célula, algunas veces en sus prolongaciones y otras a regular distancia del cuerpo celular; muestran bastante nítidamente formaciones pequeñas y con contornos bien limitados.

Es indudable, como ya he dicho, que es el método de Mann el que permite poner de relieve con mayor claridad los corpúsculos de Negri, por cuanto se destacan del protoplasma que se tiñe de azul y del resto de la preparación, cuyo fondo se colorea intensamente.

El tamaño de estos corpúsculos es sumamente

variable; desde aquellas formas pequeñas, algunas ovaladas, su diámetro oscila desde el tamaño del núcleo de un leucocito: metacromático, eosinófilo, hialino, que paulatinamente pasan al través de unas formas en creciente, llegando a observarse formas de diez, once, doce micrones y en algunas ocasiones pueden llegar a verse formaciones muy grandes, en relación con las primitivas, en forma de elipse o de peras, de 20 a 24 micrones de largo y 4 de ancho.

Estas que acabo de mencionar, tienen su predilección en los grandes troncos del protoplasma, no siendo las más numerosas, y por regla general las dimensiones de los parásitos quedan estacionados en un grado más pequeño, notándose a veces formas triangulares.

Estas últimas existen con preferencia en las células piramidales, en la parte del protoplasma que en un lado está limitada por el núcleo; las formas redondas las adopta el parásito recién cuando está rodeado de protoplasma muy abundante y no existe ninguna condición mecánica que le puedan impedir su evolución en cualquier sentido.

Tenemos todavía por último aquellas formas elípticas que son propias a las prolongaciones del protoplasma, y quedando siempre con su diámetro mayor paralelo al eje de la continuación.

Pasamos ahora a la cantidad de los parásitos contenidos en el interior de una célula nerviosa, no

pudiendo para esto poder establecer números exactos, porque nos podemos encontrar con células que no tienen más que una formación en su interior, como también algunas que tienen tanto en el cuerpo celular como en las prolongaciones 4, 5, 6 y hasta 8, ya siendo éstas regulares en el tamaño o ya con diámetros variados.

Irregular es también la distribución en el interior de las células, pues unas veces ocupan los sitios más distintos del cuerpo celular, ya en contacto directo con el núcleo o bien a una cierta distancia de él. Y otras veces en los confines de las prolongaciones nerviosas.

Paso ahora a describir la estructura íntima del corpúsculo de Negri; demás está decir que es en el perro donde estas formaciones alcanzan todo su esplendor, pero, que también se encuentran en otros mamíferos sucumbidos a la hidrofobia.

En cortes delgados y coloreados por el irremplazable método de Mann, fácilmente se puede constatar con fuertes aumentos que los corpúsculos no son masas sin detalles internos, pues en su interior muestran particularidades finas que con respecto a sus características peculiares hacen tener la certidumbre de que no nos encontramos frente a productos casuales artificiales, en lo que pueda referirse a técnica de preparación, sino de una forma parasitaria organizada con una estructura que le es propia

y hasta qué cierto punto hace recordar la organización de algunos parásitos tanto del hombre como de los animales y contra los cuales no puede hacerse objeciones.

Es una condición indispensable que la técnica de coloración sea bien hecha para poder poner de manifiesto los caracteres íntimos de la estructura del corpúsculo de Negri, en los cortes de los centros nerviosos.

Y bien; con buenas preparaciones se consigue observar en el interior del corpúsculo pequeñas formaciones que adoptan una coloración rosada leve y que por regla general tienen contornos bien definidos, claros y un aspecto brillante. Estas formaciones suelen estar repartidas en el interior del parásito en una forma irregular y cuya cantidad está de acuerdo con su tamaño.

Los corpúsculos mayores, cuyo diámetro ya he dicho que puede oscilar entre 20 y 22 micrones, tienen en su interior un número considerable de estas formaciones, y en algunos casos se puede contar hasta 30 y aún más, y si pasamos de estos voluminosos parásitos a los más pequeños se observa que el número de ellos disminuye constantemente de acuerdo, como ya he dicho, con su volumen, hasta que se llega a las formas pequeñas y que tan solo tienen en su interior dos o tres cuerpecitos y hasta

encontrarnos algunos parásitos con tan sólo una formación.

Tampoco en lo que respecta al tamaño de estos cuerpecitos interiores se pueden establecer reglas fijas; por más pequeños que sean su diámetro oscila entre límites proporcionalmente extensos; además se observan diferencias notables en lo que se refiere a la manera de su unión en grupos, de tal suerte, que a veces ocurre el caso de que en el mismo disco del microscopio se aperciben parásitos; por lo general son las formas más grandes que están repletas de una enorme cantidad de esas granulaciones, del mismo tamaño y del mismo aspecto, y al lado otras en las cuales falta esa uniformidad.

Algunas veces, y siempre siguiendo la técnica de Mann, esas granulaciones toman una coloración azul claro en lugar de colorado; y en esos casos se obtienen figuras muy nítidas que resaltan del fondo del parásito y que confirman más evidentemente lo manifestado en párrafos anteriores.

La uniformidad no perfecta de la estructura de estas granulaciones se pone en evidencia sobre todo cuando adaptan un color azul, recibándose la impresión de estar formada de dos partes: la una central y otra periférica; el todo envuelto en una membrana que a veces muestra un contorno doble. Este es un punto que aún falta estudiar con más detalles.

Estas formaciones interiores, son sobre todo en

la investigación del material fresco cuando llegan a conocerse en su verdadera forma; pues éstas se destacan de una manera tan sorprendente que no será más posible poder obtener una claridad mayor con los métodos usuales de la técnica histológica.

Negri, cree de que esas granulaciones indican un proceso de multiplicación del parásito, pero las experiencias que él ha obtenido no le permiten todavía aún expresarse definitivamente sobre ellas, por cuanto la morfología de estas formaciones aún no se ha terminado.

En las células de Purkinje y en las continuaciones de ella el microorganismo adopta las mismas características, siempre siguiendo el método de Mann, pudiendo alcanzar considerables diámetros extendiéndose al través de una serie de grados de transición; sin embargo, éstos quedan siempre muy atrás de aquellas formas mayores del Cuerno de Ammón; al menos en el parencéfalo no se han encontrado todavía formas gigantesca; lo mismo pasa en las meníngeas.

En el conejo, las formas parasitarias son más pequeñas, pero respecto a su distribución siguen las mismas reglas que en el perro. En la estructura íntima del material suministrado por conejos, Negri ha podido constatar que aquellos cuerpecitos interiores son de un aspecto brillante; ocurre a veces con la aplicación del método de Mann que adoptan

un color azul, y en este caso no es difícil constatar que ellos, en cuanto al número, siguen las mismas leyes que en el perro.

Iguales caracteres adoptan los parásitos en el ganglio de Gasser y en los ganglios espinales.

Debo advertir también, que además de estas granulaciones finas, el corpúsculo está rodeado de una zona clara producida por la penetración del protoplasma encerrando en su interior una especie de vacuola. Los grandes corpúsculos poseen dos cápsulas: una cápsula exterior que forma la parte más grande de los corpúsculos; ésta es homogénea, metacromática; ella se colorea en amarillo o en rosa por el método de Cajal-Giemsa; pasa en otra cápsula más oscura un poco granuloso y delimita una parte clara redonda u ovoide de un diámetro variado.

Babes, buscando el origen de los corpúsculos de Negri ha observado una degeneración hialina, acidófila y segmentada de grandes células. En el interior de esta parte hialina que se continúa sin límites precisos en el citoplasma celular, encontró uno o más cuerpos pálidos centrales encerrando granulaciones o figuras análogas a las que se encuentran en los corpúsculos de Negri.

En un período más avanzado, la parte hialina se desprende del citoplasma y se hace elíptica formando una especie de secuestro en el medio del ci-

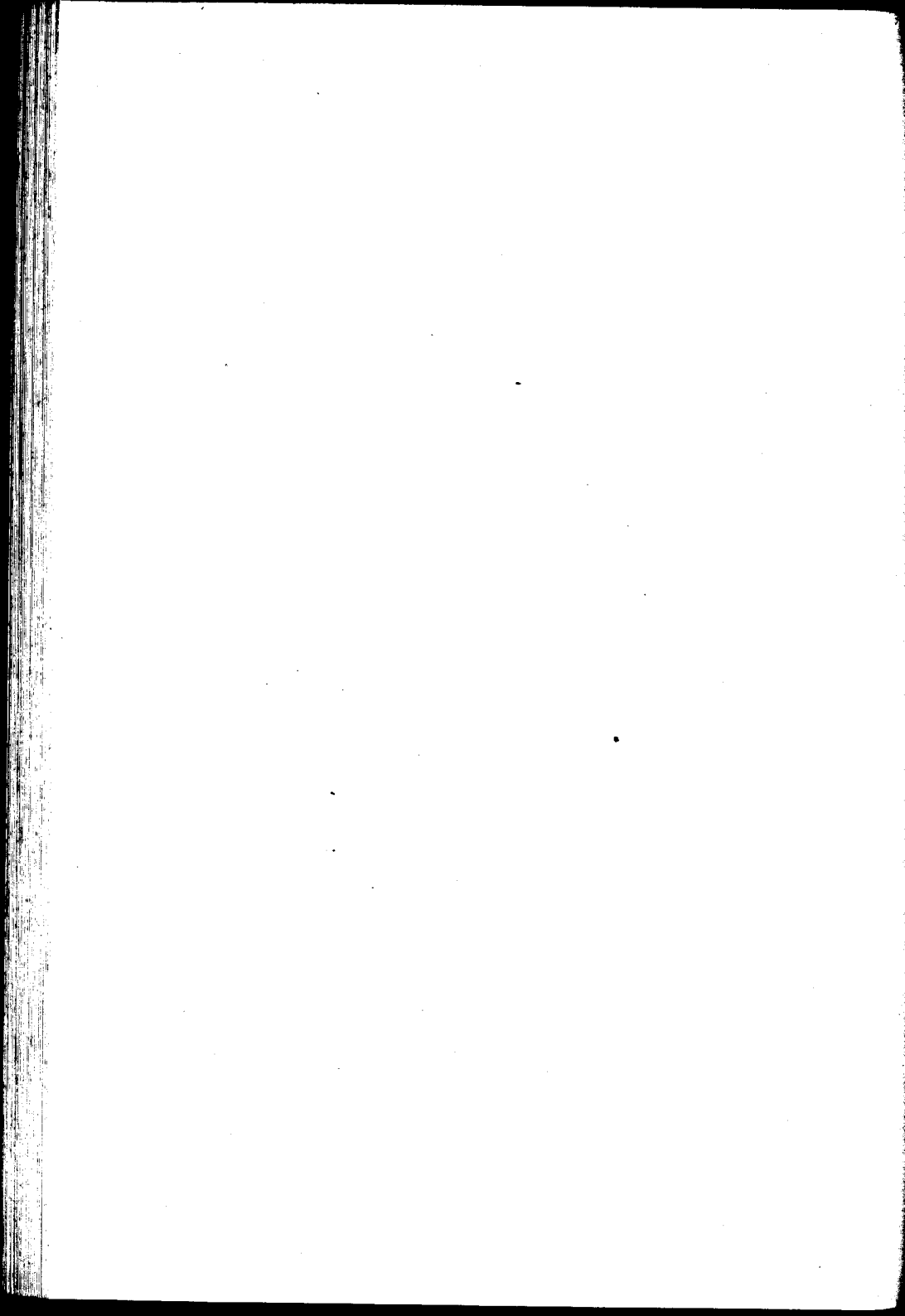
toplasma. Y parece que las células se destruyen por un proceso de secuestación de la masa hialina, que no es más, dice Babes, que un producto de una necrosis de coagulación de una parte de la célula. Esta necrosis es probablemente producida por los pequeños corpúsculos que se observan en el interior de esta masa hialina.

Se podría entonces, manifiesta este mismo autor, interpretar los corpúsculos de Negri como productos de una defensa celular, de una secuestación de corpúsculos específicos que han hecho invasión en esa célula. Esos corpúsculos producen una irritación y una degeneración limitada de la célula; pero ella reacciona contra esta invasión produciendo una cápsula alrededor de esos corpúsculos donde el material está formado por el protoplasma modificado por el mismo.

En el mismo tiempo los corpúsculos se rodean de una cápsula propia y el todo sitúase en una parte de substancia del protoplasma formando un gran corpúsculo de Negri (Babes).

Tampoco podemos excluir, debido a las modificaciones tan profundas que sufren las células nerviosas en los atacados de hidrofobia, que eventuales productos de degeneración del núcleo o del protoplasma, bajo ciertas condiciones posean la capacidad de colorearse electivamente por medio del método de Mann, y tampoco podemos excluir la posi-

bilidad que a consecuencia de ciertas condiciones ocurridas en la célula, se colorea eventualmente en fragmentos del aparato de red interior (aparato reticular interno de Golgi) del cual ahora se ha comprobado que por varios métodos puede ser hecho perceptible.



## CAPITULO V

### Métodos de coloración

Varios son los procedimientos que se han ideado desde épocas remotas para poner de manifiesto los corpúsculos de Negri y poder así estudiar su estructura interna.

Entre los procedimientos que dan mejores resultados hay que mencionar el método de Mann, que es el que yo he seguido y que voy a describir, porque tiene la incontestable ventaja de poder poner en evidencia las formas más pequeñas del parásito y el detalle interno más ínfimo.

Cuando se hace la coloración de Mann para el diagnóstico se obtienen muy buenas preparaciones aún abreviando todos los tiempos en que ella está dividida.

En la solución colorante, los cortes pueden quedar desde los 30 minutos y aún menos, aunque hay autores que los dejan en la solución durante 24 ho-

ras; naturalmente, cuanto más breve sea el tiempo en el líquido colorante más prolija debe ser la diferenciación, sobre todo en el alcohol alcalino.

Hago recordar aquí solamente los puntos esenciales del excelente método de Mann. La solución colorante es la siguiente:

Solución acuosa de eosina al 1 o/o . . . . .	45 c. c.
„ „ „ azul de metileno al	
1 por ciento . . . . .	35 „
Agua destilada . . . . .	100 „

Las soluciones de eosina y azul de metileno pueden muy bien conservarse separadamente, haciendo la mezcla cada vez que sea necesario. Esta se conserva bien durante 4 ó 5 días.

Quando se retiran los cortes del líquido colorante se lavan rápidamente en agua corriente, después se pasan a el alcohol absoluto, durante algunos minutos. Cuando está deshidratado se procede a la diferenciación en el alcohol alcalinizado cuya fórmula más común y usual es la siguiente:

Alcohol absoluto . . . . .	30 c. c.
Solución de soda cáustica al 1 o/o en alcohol absoluto . . . . .	5 gotas

En esta solución el corte se deja hasta que el tejido pierda la coloración azul y adopte un color rojo. Lavar luego rápidamente en alcohol absoluto,

pasarlo inmediatamente al agua corriente y en seguida colocarlo en agua destilada a la cual se le ha agregado algunas gotas de ácido acético al 50 o/o.

En el agua acidificada los cortes se pueden dejar algunos minutos y se observa que paulatinamente van tomando una coloración azul, se pasa luego al alcohol absoluto y se sigue el procedimiento común de la técnica histológica.

Al microscopio se observa que los parásitos resaltan nctamente sobre el protoplasma ligeramente coloreado en azul y sobre el fondo de la preparación de color más obscuro; los núcleos de las células nerviosas están coloreados en azul obscuro, y los nucleolos de las células nerviosas en rojo.

Es este el método que se sigue después de largo tiempo, salvo algunas ligeras modificaciones en todos los institutos antirrábicos, pero no quiero dejar de mencionar el método rápido de Bohne, con el cual se consigue dar el diagnóstico en un término de 3 a 4 horas. Este método no consiste nada más en que usa como fijador la acetona que le da al trozo del Cuerno de Ammón (que no debe ser mayor de medio milímetro de espesor) una consistencia igual a la producida por el alcohol (40 minutos a una estufa a 37 grados), parafina líquida de 55 a 56 grados durante 75 minutos, inclusión, cortar, adherir los cortes con albúmina glicerinada y seguir la técnica.

El método de Mann tiene la ventaja de permitir

efectuar todos los exámenes, ya sea en estado fresco, ya por frotis, o bien en cortes de substancia nerviosa.

No quiero decir con esto que se trata de tres métodos diferentes, sino que son observaciones distintas que se realizan con el mismo material en tres momentos determinados de la preparación. Además, debo recordar que la coloración de Mann, afectuada sobre cortes de piezas, fijados en el líquido de Zenker, permite la diferenciación de las formas parasitarias más pequeñas.

Para las preparaciones de extensión o bien de impresión es conveniente una extensión amplia para tener mayor campo de observación.

Para fijar estas preparaciones se puede usar el alcohol metílico y el alcohol absoluto. Después de secadas a la temperatura ambiente y una vez evaporado el alcohol, pueden ser coloreadas por diferentes métodos: Romanowsky, Giemsa, el indicado por Laveran (eosina, azul, metileno, óxido de plata según Borrel). Aplicando este último método se emplea como para los otros placas de vidrio. En éstas primeramente se prepara la solución colorante y después se colocan las preparaciones. A los 60 minutos se ha efectuado la coloración del parásito sin necesidad de tener que renovar el colorante. Lavaje a corriente de agua. Luego diferenciación con una solución de tanino al 5 0/0; lavaje a corriente de agua, secar con papel de filtro, xilol, bálsamo, etc.

La solución Giemsa, que también se usa, suministra datos menos precisos, en cuanto a la constancia de sus resultados y sobre todo para la diferenciación de la estructura interna del parásito; habiéndose demostrado menos apropiada que la eosina - azul de Borrel. De gran importancia es en este último método la diferenciación en solución de tainino.

En la coloración por el Romanowsky el parásito se presenta coloreado de una manera uniforme más o menos en azul.

Para las coloraciones de impresiones y frotis da también buenos resultados el método de Frothingain, que consiste en colorear en eosina acuosa  $\frac{1}{2}$  a 1 o/o durante 15 minutos, agua, solución Loeffler de azul de metileno 3 a 5 minutos, agua, alcohol a 95 grados y luego se efectúa la diferenciación con alcohol, al cual se le agrega unas gotas de eosina al  $\frac{1}{2}$  o/o, hasta que los cortes sean débilmente rosados y los focos de las células ganglionares aparezcan en azul.

Otro método que da buenos resultados es el de Lentz para preparados fijados en alcohol metílico y que está basado en la técnica siguiente: Colorear en eosina 1 minuto, agua, azul de metileno 1 minuto, agua, mordiente con lugol 1 minuto (yodo 1 gramo, yoduro de potasio 2 gramos, agua 300 gramos), agua, diferenciar en alcohol metílico hasta que desaparezca

el color azul y el preparado tome un tinte ligeramente rosado, agua, colorear en azul de metileno  $\frac{1}{2}$  minuto y luego continuar con la diferenciación alcalina y ácida en igual forma que para los cortes con el método de Mann.

Hay muchos otros métodos que se han ensayado y siguen en los distintos Institutos Antirrábicos pero que no han superado en sus resultados a los que acabo de mencionar.

## CAPITULO VI

### Lesiones histológicas

Examinando los cortes transversales de la médula se encuentran lesiones bastante características más o menos intensas y especialmente localizadas en la substancia gris. Si nosotros examinamos con suma detención estos focos se puede observar que los linfocitos tienen una cierta predilección de acumularse especialmente en el contorno de los vasos y de las células ganglionares, en la substancia blanca se localizan preferentemente en todo el largo de los tabiques conjuntivales radiados.

Las lesiones que más pueden llamar la atención del observador son las que se sitúan en los vasos dilatados repletos de glóbulos rojos; en algunas partes se ven extravasaciones en forma de hemorragias capilares y estas hemorragias con frecuencia se localizan en los cuernos anteriores y posteriores de



la médula y casi siempre en la proximidad del canal central medular.

Las paredes de esos vasos están algo espesadas, los linfáticos vecinos dilatados y llenos de glóbulos blancos con sus células endoteliales tumefactas (Schaffer).

Algunos vasos se suelen encontrar con pequeñas trombosis, y en algunas ocasiones la infiltración de la adventicia puede llegar hasta la capa muscular. Numerosos autores han podido observar la existencia de numerosas masas hialinas en el espesor de las paredes de los vasos dando reacción amiloidea y algunas veces también coloidea.

El examen detallado y minucioso de las células ganglionares, pone de manifiesto en ellas, que el protoplasma adquiere una estructura fibrilar coloreándose con distinta intensidad con la eosina y le imprime un carácter granuloso. Pero no solamente estas formas de degeneración se observan que llevan a la destrucción completa de la célula, sino que también existen degeneraciones hialina celulares y hasta vacuolares.

Schaffer describe estas lesiones que se localizan con preferencia en el sitio donde penetra el nervio y por el cual se supone ha llegado el virus del exterior; pero esta predilección no ha sido confirmada por otros investigadores como ser Babes y Koch. Babes también ha podido observar lesiones histoló-

gicas sumamente idénticas a las descriptas por Schaffer; él hace un estudio detallado sobre la importancia de las infiltraciones perivasculares y pericelulares. Hace también el estudio del diagnóstico microscópico y realiza en efecto investigaciones numerosas en el perro y en el hombre, así como también hace un estudio diferencial de las lesiones que producen otras enfermedades nerviosas como ser el tétano.

En perros jóvenes, en ciertas enfermedades nerviosas (enfermedad de los cachorros.) Las lesiones histológicas tienen ciertas semejanza con las de la rabia, pero es digno de observarse que las lesiones perivasculares son mucho más intensas y difusas en la primer enfermedad ya citada.

Rara vez se encuentra en ella focos pericelulares; pero si infiltraciones en la substancia blanca, en el bulbo y en la substancia gris que rodea al canal central, no existen las lesiones en forma tan grave como aparecen en la hidrofobia y carecen de estos focos de infiltración que son característicos para la Lyssa.

Babes ha tenido ocasión de encontrar en la eclampsia puerperal, y en el tétano del hombre lesiones del sistema nervioso central muy semejantes a las producidas por la Lyssa, pero carecían de esas infiltraciones pericelulares como se observan con tanta frecuencia en la rabia. Otros autores han po-

dido observar estas lesiones en otras especies de animales que pueden contraer esta infección.

Golgi ha efectuado estudios citológicos de las diferentes células nerviosas del bulbo, médula y cerebelo en los conejos infectados con virus de pasaje y pudo constatar en primer término lo referente a la estructura nuclear; el núcleo tiene la propiedad de perder su forma vesiculosa y la substancia cromática va aumentando gradualmente de volumen hasta transformarse en granulaciones, perdiendo poco a poco sus límites bien definidos y llegar a producirse el fenómeno de la cariólisis completa; al mismo tiempo se puede observar, que el cuerpo celular empieza a sufrir una retracción y toma todo el carácter de una atrofia.

Las diferentes células nerviosas pueden modificarse disminuyendo poco a poco su volumen o bien perdiendo sus propiedades de coloreabilidad, se observa la formación de vacuolas en el espesor mismo de su protoplasma pudiendo llegar a dilatarse tres a cinco veces el volumen primitivo de la célula, rechazando el núcleo hacia un extremo de la misma.

Empleado su método de coloración constató que las lesiones celulares se encuentran también en las prolongaciones dendríticas de las células, esto se presentan tumefacciones difusas o circunscriptas retracciones por pérdida de substancia. Las ramificaciones de las diversas células ganglionares van per-

diendo su homogeneidad hasta hacerse granulosas, pudiendo observarse en ellas una tumefacción difusa. En pequeños focos diseminados se encuentran estas lesiones celulares en las diferentes partes de los centros nerviosos.

Como una lesión más avanzada que puede llevar a la destrucción celular determina Golgi la degeneración gránulo grasosa de las células nerviosas. Igual degeneración observa en las células de la neuroglia en algunas partes del sistema nervioso.

En los ganglios intervertebrales además de observarse las infiltraciones linfocitarias y dilatación de vasos, las células nerviosas sufren la degeneración vascular que dan el carácter vesiculoso a la célula consiguiendo desviar el núcleo hacia la parte periférica de ella.

Nagy hace un estudio de las modificaciones que sufren los corpúsculos de Nissl o la cromatina del protoplasma de las células ganglionares y puede notar que a los cuatro o cinco días de la infección cuando la fiebre se inicia escasas células ganglionares sufren la degeneración cromatolítica de la red de Nissl. Ya en el período de la excitación de la enfermedad esta degeneración llega a poder atacar las células en una forma difusa, pero recién se hacen ellas más intensas cuando se llega al estado paralítico.

Van Gehuchten y Nelis han llamado la atención sobre una lesión muy característica y propia de los

ganglios cerebro espinales del nervio simpático, especialmente del plexo nodoso del vago y de los ganglios cervicales superiores que son tan característicos para la hidrofobia.

En estos ganglios mencionados se produce una destrucción de numerosas células nobles y que vienen a estar sustituidas por una intensa infiltración a pequeñas células, igualmente se pueden observar algunas células nerviosas con cierto grado de atrofia. Estas lesiones son más intensas en el perro que en todos los otros animales.

J. Koch hace un estudio de las lesiones iniciales del sistema nervioso en la infección del perro.

El infectaba a los animales por inyecciones de pequeñas cantidades de cerebro a los lados de la columna vertebral. A los dos días de efectuada la inyección, se podía observar pequeñas modificaciones en los vasos y una infiltración edematosa de los tejidos. Ya las células ganglionares presentan algunas lesiones, como ser dilataciones de los espacios celulares iniciándose los procesos cromatolíticos de destrucción de los núcleos.

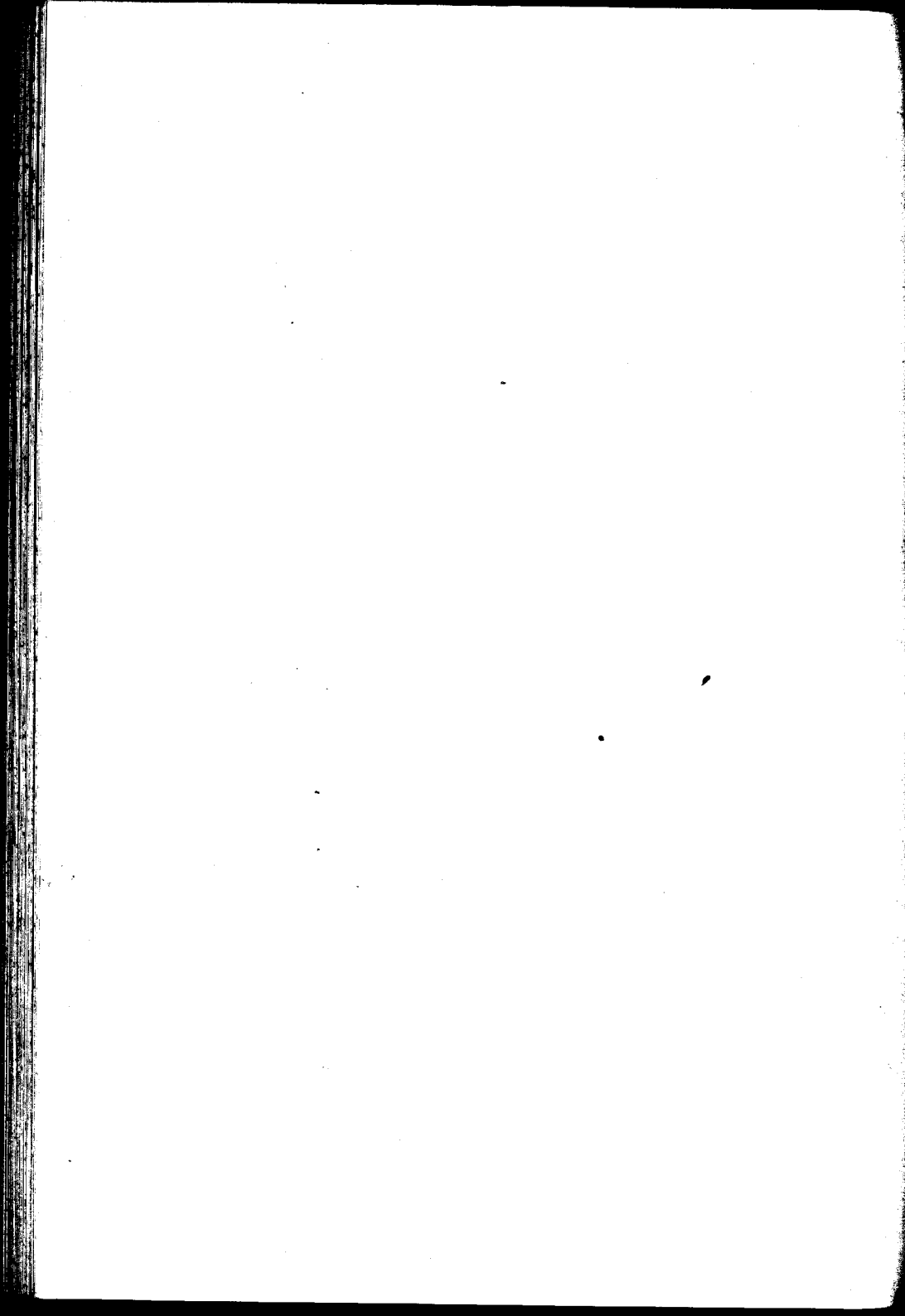
En algunos se observa ligera infiltración en todo el contorno del canal vertebral. Los subsiguientes días el proceso o mejor dicho los procesos descritos más arriba son mucho más intensos. Koch indica con esto que el agente etiológico de la hidrofobia muy pronto de producida la infección es conducido

al sistema nervioso para poder producir en él las lesiones características; admite que son los capilares de toda la substancia gris los que conducen el virus a esos puntos y consiguen diseminarlo en todas las células ganglionares.

En apoyo de esta difusión hace una descripción Koch en un caso en que los primeros días los vasos de la médula estaban llenos de sangre y contenían numerosa cantidad de los cocos ya aislados o en diplo descriptos por Babes y Koch.

Lentz describió en las células piramidales del Cuerno de Ammón de conejo corpúsculos de Negri y por esto los designó con el nombre de corpúsculos de rabia de pasaje y que él designa como característicos de esta enfermedad. Estos corpúsculos son fusiformes, rara vez redondos y su localización predilecta es en las cadenas de las células ganglionares del Cuerno de Ammón vecinas al ventrículo, situado entre las células nerviosas normales, más grandes que los corpúsculos de Negri. Con la coloración de eosina azul de metileno de Lentz son rojas con inclusiones azules homogéneas.

Lentz admite que ellos tienen su origen en el núcleo de las grandes células ganglionares; a menudo se consigue observar el esquema de la célula nerviosa; para Pinzani son leucocitos degenerados; no considera que puedan ser formas específicas y es precisamente por eso que han podido ser vistos en conejos que han sufrido una intoxicación diftérica.



## CAPITULO VII

### **Lesiones macroscópicas e histológicas en las cápsulas suprarrenales**

La literatura de la anatomía patológica de las cápsulas suprarrenales en esta enfermedad es relativamente escasa, pues no se conocen más que los trabajos de Nicolás, Bonnamour, Sélinoff, y Moschini todos muy recientes. Dede mencionarse también el estudio de Bombici realizado el año 1890, y que se encargó con especialidad de exaltar la virulencia de las cápsulas suprarrenales en los animales hidrófobos, y pudo llegar a cerciorarse de que estas eran virulentas, en los conejos, todo lo contrario de lo que Babes había afirmado en su trabajo.

Bonnamour examinando las suprarrenales de varios conejos infectados con virus de pasajes; pudo observar un cierto grado de congestión, muy parecido al que provoca el bacilo de Loeffler y al mismo tiempo pequeñas alteraciones celulares. Pe-

ro lo que más le llamó la atención fué la presencia de figuras kariokinéticas especialmente en la glomerular pudiendo existir también en la reticulada y en la medular en número más pequeño.

Moschini ha trabajado también con material mucho más abundante, pues ha tenido dos casos de hidrofobia humana y un número considerable de mamíferos rábicos.

Lo que más llama la atención en las suprarrenales humanas es la infiltración linfocitaria, repartida de una manera uniforme en el tejido conjuntivo. No hay nada más notable en lo que respecta a las lesiones celulares. Los gatos, los perros y las vacas no presentan lesión y si ellas existen son muy banales e insignificantes, pues son las de conejos y cobayos las que muestran lesiones más características.

Moschini manifiesta que el aumento de volúmen del órgano no es siempre constante y además no ha podido observar congestiones como se encuentran en la difteria. En el examen microscópico lo que se observa es una hiperplasia a veces muy considerable, que se puede poner de manifiesto por una proliferación kariokinética tanto en la fasciculada como en las zonas internas. El proceso hiperplásico es sobre todo más neto cuando el período de incubación es más largo y es indiferente que la calidad del virus sea fijo o de calle. Durante la incubación las lesio-

nes no aparecen, hasta solamente un día antes en que se notan los primeros síntomas de la enfermedad. No ha sido posible encontrar los cuerpos de Negri en las cápsulas suprarrenales; y como no es posible encontrarlos fácilmente en la parte glandular del órgano debido a las confusiones posibles con los productos de secreción, se ha tratado de buscarlos en la células ganglionares que pueden encontrarse en el órgano pero el resultado de su investigación dió siempre resultado negativo.

Moschini explica las lesiones de las suprarrenales en la rabia por la existencia de una intoxicación general del organismo y de una reacción de las cápsulas, reacción que varía según el individuo y según la especie, por cuanto en la literatura se citan lesiones semejantes en los casos de intoxicaciones.

Sélinoff ha encontrado en el conejo un desarrollo más grande de la corteza que envuelve a la médula pues las células corticales estaban aumentadas de volumen en particular en la glomerular. Por otro lado se notan fenómenos degenerativos; especialmente en la fasciculada, reticulada así como también una degeneración grasosa y necrosis. En la medular hay a veces hemorragias y masas de leucocitos diseminados por todo.

En los perros se ven las células de la glomerular con los límites mal pronunciados, núcleos poco marcados y pobres en cromatina la cual se deposita en

la periferia, vacuolas y a veces la disgregación de algunas células y necrosis consecutiva.

Pirone en su trabajo menciona lesiones histológicas en la hipófisis y no en las suprarrenales; él describe la congestión, las hemorragias, las infiltraciones linfocitarias, lesiones celulares con degeneración difusa del protoplasma, necrosis de coagulación y alteraciones nucleares. Interpreta estos fenómenos como un proceso vulgar de reproducción de las células ganglionares si bien las lesiones son más marcadas en los perros, es en cambio en los conejos donde se observan estos fenómenos con mayor frecuencia.

En general la rabia no produce alteraciones macroscópicas en las suprarrenales; mientras tanto en el cobayo se ha podido notar un aumento de volumen muy neta y un aspecto congestivo. Al microscopio se pueden distinguir las lesiones gruesas histológicas y aquellas más finas citológicas.

La congestión no es siempre constante y por regla general ella está limitada a una región del órgano; las hemorragias no son muy frecuentes ni importantes, por más que se citan casos muy semejantes a los que produce la difteria. Las infiltraciones linfocitarias son extremadamente abundantes tienen su asiento de predilección en la médula, y algunas veces los elementos de infiltración reemplazan toda la porción medular, encerrando los cordones medu-

lares del parénquima siendo los que dan a la médula ese aspecto tan característico contrastando con ella la corteza. Muchas veces la porción medular está repleta de células pequeñas muy aglomeradas, con núcleos pequeños, los unos muy pronunciados, los otros claros o a núcleos polimorfos; algunos de estos pertenecen a células donde el protoplasma está sembrado de granulaciones eosinófilas.

Al nivel de la corteza la infiltración no existe o bien ella es muy pequeña mientras tanto lo que es digno de mención es la enorme infiltración y su localización tan neta en la porción medular. En el perro y en el conejo las lesiones citoplasmáticas de las células corticales son mínimas y en algunas ocasiones pueden faltar como sucede en el perro.

Se pueden distinguir varios tipos celulares en las suprarrenales de animales rabiosos; primero, células a protoplasma claro que son las más numerosas conteniendo finas granulaciones adiposas; estas granulaciones son fácilmente solubles en los reactivos quedando una especie de retículo celular muy fino. Otras células tienen un aspecto normal y la cantidad de líquido es también normal; segundo, células a protoplasma sombrío cuya cantidad de grasa es muy variable.

Este es un punto que aún no está bien estudiado y muchos autores se preguntan: ¿Se trata de un proceso degenerativo? No tendría nada de particu-

lar y en efecto, no es raro encontrar células en degeneración hialina, reducida a una masa más o menos esférica u ovoide uniformemente acidófila y encontrándose el núcleo en cromatolisis.

Las células medulares presentan también alteraciones en el citoplasma. En el perro existe en el seno de un citoplasma que parece retraído ¿acción del reactivo? una infinidad de pequeñas granulaciones que se colorean en gris con la hematoxilina férrica, en azul verdoso por el método de Unna y en azul por el método de Mann. Estas granulaciones son muy variables y su significación aun dudosa.

En las células medulares se han encontrado también particularidades que llaman la atención. Se trata de formaciones de forma redondeadas, lo más común esféricas a veces ovalares, la talla inferior a un micrón encontrándose aun de 8 y 10 micrones y a veces más. El número es muy variable y en cuanto a la situación se notan en el interior de las células medulares.

Las glándulas suprarrenales son virulentas como lo ha establecido Bombici para aquellas de conejos. El hecho de la virulencia de estas cápsulas suprarrenales parece un argumento bien en favor de la naturaleza parasitaria del corpúsculo de Negri.

En los conejos inoculados con virus fijo lo que más llama la atención es la abundancia de figuras de

mitosis; ellas son particularmente frecuentes en la fasciculada y en un caso sobre todo en la zona interna. En lo que se refiere a las lesiones degenerativas son más marcadas aun en el cobayo, pues los núcleos normales de las células córtico suprarrenales tienen una forma esférica y un diámetro que oscila entre 4 y 7 micrones.

¿Cómo interpretar estas figuras de mitosis? Las anomalías de la kariokinesis es hoy día un hecho bien conocido; se le observa sobre todo en los tumores y Hansenmann ha hecho un estudio que nos ha servido de guía para su clasificación. Existen mitosis hipo e hipereromáticas; es decir, mitosis donde el número de cromosomas es inferior o superior al normal; existen mitosis atípicas por multiplicidad del plano de división, mitosis tripolares, multipolares, etc.

Otras células poseen una masa acidófila rodeada de una membrana; algunas veces esta masa se vacuoliza, otras veces ella se acompaña de fenómenos de cromatolisis. Estas vacuolas pueden existir en el núcleo.

Reasumiendo este capítulo llegamos a la interpretación de los hechos y a las conclusiones. Veamos entonces primero como actúa la rabia sobre los otros órganos y tejidos del organismo y en segundo término como reaccionan las suprarrenales a los diversos agentes mórbidos. Sabemos según los es-

tudios de Lustig que el virus rábico comienza por ejercer un estímulo progresivo que conduce a procesos destructivos y a la parálisis de los elementos celulares.

Muchas de las alteraciones producidas en los parénquimas por las enfermedades infecciosas tienen cierto parecido con las que se observan en las cápsulas suprarrenales, pues sabemos muy bien por los trabajos de Federici que las suprarrenales reaccionan a las infecciones como cualquier otro órgano. Se sabe que los órganos glandulares sufren del hecho de una infección, alteraciones del estroma conjuntivo y de los vasos, lesiones de los elementos nobles. Los primeros son: la congestión, la hiperemia, las hemorragias, las infiltraciones, los nódulos con o sin formación de abscesos, embolias, etc.; y en los casos crónicos hipertrofia del tejido conjuntivo, esclerosis, etc. Lesiones vasculares acompañan las alteraciones del estroma.

Las células epiteliales están atacadas en la mayoría de los casos por lesiones degenerativas y se vé la metamórfosis albuminosa, hialina, coloide, amiloide, grasa, necrosis, etc.

Las lesiones producidas por la difteria muy constantes son las más conocidas; hemorragias y congestiones muy intensas. Los trabajos experimentales sea por infección o por intoxicación conducen a los resultados más precisos. Martinotti ha observa-

do que los venenos ejercen un estímulo de actividad e hipertrofia, otras veces una depresión de la actividad y la atrofia. El mismo veneno puede provocar los dos órdenes de fenómenos; así el aceite alcanforado al comienzo provoca la hipertrofia y se encuentran muchas figuras mitósicas; después se ven procesos regresivos muy rápidos.

Bernard y Bigart estudiando la acción de los venenos minerales sobre las suprarrenales han observado el aumento del número de espongeocitos, formaciones ergatoplasmáticas (cuerpos siderófilos) y de la cantidad de pigmento; los trabajos de Foa confirman los de Martinotti y recientemente Mosehini ha estudiado las alteraciones de las suprarrenales en las quemaduras de piel de cobayo donde encuentra una autointoxicación.

Además de lesiones degenerativas encuentra fenómenos muy netos y muy frecuentes de hipertrofia, que se manifiesta por una gran abundancia de figuras kariokinéticas.

Ante todo es evidente que la rabia no provoca siempre modificaciones en las suprarrenales y hasta puede producir cambios poco importantes.

El cobayo es un excelente animal de estudio; el conejo es menos favorable.

Lo que podemos comprobar es que la rabia produce en las suprarrenales lesiones comunes a las diversas enfermedades infecciosas y otras que no lo

son. No citaré las hemorragias y las hiperhemias, etc.; y en lo que respecta a las infiltraciones, no se encuentran nada más que en la porción medular y se ignora hasta que punto el origen nervioso de esta porción pueda contribuir a esta localización.

Ya he dicho que un gran número de los elementos constitutivos de esta infiltración son linfocitos entre los cuales predominan los eosinófilos, pero se observan un pequeño número de células a núcleo pequeño claro, que parecen no ser linfocitos y sobre la significación de los cuales aun todavía no se han realizado estudios.

## CAPITULO VIII

### Diagnóstico microscópico y experimental

El diagnóstico microscópico está basado en el examen del material del Cuerno de Ammón y del bulbo, sitios habituales de las lesiones rábicas, porque no hay que poner en duda, según los numerosos trabajos que se han publicado en estos últimos años, que el diagnóstico del virus de calle ha experimentado un enriquecimiento notable por la presencia de los corpúsculos de Negri y como orden secundario se examinan los nódulos de infiltración.

Los cuerpos de Negri son característicos según el criterio general, y como Frosch resume en su trabajo se encuentran estos corpúsculos en un 98 o/o de los casos. Ahora debemos considerar si existiendo estos cuerpos se puede asegurar en una forma definitiva que provienen de un animal atacado de rabia.

Las comprobaciones de todos los Institutos

Antirrábicos demuestran la especificidad del corpúsculo de Negri en la rabia; pero el porcentaje de la frecuencia de este corpúsculo desgraciadamente no es absoluta; por cuanto en la literatura se registran cantidades variables en los diferentes institutos, como ser: el de Florencia, de Varna, de Suiza, Berlín, etc.

Hay que tener en cuenta para el diagnóstico microscópico y experimental el estado del material con que se trabaja, y así tenemos, por ejemplo, muchos cerebros que ya se hallan en putrefacción muy avanzada y que por este motivo no se prestan más a investigaciones microscópicas; en segundo término tenemos cerebros en los cuales todavía se puede trabajar y en que sólo una parte de ellos pueden mostrar cuerpos de Negri; todos los otros se desechan porque un resultado negativo de la investigación microscópica necesita siempre un examen por medio de vacunación animal, porque es indudable que trabajando con cerebros frescos se puede en varias ocasiones hacer un diagnóstico rápido, no sólo con el material fresco sino también procediendo a las inclusiones con el método Henke, Zeller.

No dando resultado el diagnóstico microscópico se procede a la inoculación. El método en uso más corriente es la inyección subdural o intramuscular de emulsiones cerebrales en varios conejos. Tratándose de material aséptico recientemente ex-

traído se usa el primer método que he mencionado, es decir la infección subdural; porque hay que tener en cuenta la sensibilidad de los conejos para con las bacterias de putrefacción que muchas veces pueden ocasionar la muerte del animal ya dentro de la incubación, de una, eventualmente ocurrida, infección de Lyssa y que con esto ponen un fin prematuro para la investigación.

Por eso es que José Koch recomienda para cuando el material está algo putrefacto preferir la inyección intramuscular en los músculos del lomo a ambos lados de la columna vertebral en una emulsión (1 en 3 de fisiológica) y en el caso de que el material esté en estado de putrefacción se hace una trituración y emulsión de la masa cerebral en una solución de ácido fénico al 1 0/0; aunque éste es un procedimiento cuya inocuidad para el virus rábico aún todavía no está suficientemente comprobado y que sólo en casos excepcionales debe ser empleado.

El largo tiempo de incubación, que tiene una gran importancia práctica, dada la inclinación de muchos enfermos a esperar el comienzo de su tratamiento hasta la terminación de la investigación que le suministre el material del presunto perro rabioso que es enviado a los Institutos, que con este fin existen en numerosas ciudades del mundo.

En los animales inoculados subduralmente es recién al fin de la tercera semana que empiezan a

notarse los síntomas claros de la enfermedad cuando no recién en la cuarta o quinta semana; además, lo complicado que es el diagnóstico experimental por cuanto muchas veces se debe enfrentar por inoculación de varios animales, como lo hace la estación antirrábica de Berlín, en donde se infectan por lo menos tres conejos, dos subduralmente y uno intramuscular, y en el caso de que los cerebros estén mal conservados se infectan los tres por vía intramuscular.

En la Estación antirrábica de Breslau se han empeñado en mejorar las métodos que existen para el diagnóstico experimental.

Muchos autores han pretendido abreviar el período de incubación por otras vías de infección: inoculación intracspinal, intravenosa, intraocular y hasta ensayaron la vía endovenosa para el virus rábico pero con ninguno de estos métodos consiguieron el éxito que tiene la infección por vía subdural. En cambio, se han ensayado el empleo de otros animales que hasta ahora habían sido poco probados.

Koch y Heymann recomiendan la inyección en la rata overa, pues éstas son más resistentes a los bacterios de la putrefacción, pero el resultado negativo de la inyección no excluye en una forma absoluta la rabia en el material original si bien son casos excepcionales.

Schindler declara la laucha inapta para el uso

práctico, debido a que numerosos animales sucumbieron de asepsia en los primeros días después de la inoculación; tan es así, que en muchos casos las experiencias de este autor hubieran fracasado completamente el diagnóstico si la investigación microscópica precedente no hubiesen comprobado los corpúsculos de Negri o bien si simultáneamente no se hubiera inoculado un conejo. Pronto se hubieran abandonado las lauchas en un todo y se continuaban las investigaciones exclusivamente con ratas.

Aunque Schindler reconoce la superioridad del experimento con ratas no realizó ensayos en mayor escala, porque también en estos animales los síntomas de la enfermedad no son siempre muy marcados, y por otra parte, el lapso de tiempo de incubación en general es más largo que en los conejos.

Más tarde otros autores se convencen por previos ensayos de la sensibilidad de la Lyssa en las ratas y se orientan con respecto a la técnica de la inoculación. Heymann, de 54 ratas que fueron vacunadas con 20 distintos cerebros de virus de calle murieron 42 de rabia y 3 de asepsia, quedando vivas las 9 restantes. En los 43 casos de muerte el diagnóstico de la enfermedad se pudo establecer con toda exactitud.

En un término más o menos de 14 días empiezan los síntomas de la enfermedad; pero la actitud de un animal para el diagnóstico no sólo depende

de la claridad de los síntomas de la afección y de la rapidez del curso de ella, sino más bien de su sensibilidad general, para con la infección específica y de su resistencia contra otros daños inevitables en las prácticas (actos operatorias, incorporación de otros generadores de enfermedades y sobre todo de asepsia). Se ha demostrado que las ratas inoculadas subcutáneamente no dan el mismo número de manifestaciones positivas, que los conejos inoculados intramuscularmente. Parece recomendable por eso emplear también en las ratas la inyección intramuscular o la subdural.

Galli manifiesta que en estos animales tan pequeños no es posible los ensayos intracraneales, la inyección intramuscular nunca se puede efectuar con absoluta seguridad local. Además, los ensayos comparativos efectuados por Schindler hablan en favor de la vía subcutánea.

Para llegar a un juicio categórica sobre el valor de la rata en el diagnóstico de la hidrofobia las experiencias recogidas hasta ahora pueden resumirse en éstas: Que debido a su cierta sensibilidad de Lyssa no pueden reemplazar al conejo aunque al lado de esta objeción hay que tener en cuenta la menor duración de su enfermedad en lo que respecta a su período de incubación.

Schffimann relata un caso de rabia humana, en que el diagnóstico de rabia por las inyecciones.

de animales no pudo realizarse con material del Cuerno de Ammón y corteza cerebral, en cambio, dieron resultados positivos los animales que se habían inyectado con substancia medular.

Luciani, recopilando las investigaciones efectuadas por distintos experimentadores hasta el año 1905, en un total de 477 cerebros, reconociéndose 257 positivos por inoculación y sólo en 9 animales no encuentra los corpúsculos específicos.

Krajušchkin, de 34 casos 4 fueron negativos. Nicolás en 61 casos encuentra 7 negativos. Nelis de 61 casos, 2 negativos. Bohme de 110 casos, 9 negativos. El Instituto de enfermedades infecciosas de Berlín de 428 cerebros encuentra los corpúsculos de Negri en 370: 86 o/o; negativos 58, o/o.

Esta estadística se refiere a los años 1905 y 1906.

En 1908 a 1909: 86 o/o. De 1909 a 1910: 78 o/o. De 1910 a 1911: 87 o/o. Iguales resultados obtuvo Babes: 80 o/o de los casos.

Heymann, de 9 casos, sólo en cuatro da la investigación resultados positivos.

Lentz describe confirmando observaciones de Standfuss que los corpúsculos de la enfermedad de los cachorros son cuerpos pequeños redondos u ovalados, que se producen por la acción del virus de la enfermedad de los cachorros destruyendo la plasti-

na de las células nerviosas y aglomerándose la sustancia cromática.

Estos corpúsculos se distinguen de los cuerpos de Negri, por presentarse siempre situados fuera de las células nerviosas o bien en células que sufren una intensa degeneración y que carecen de cuerpos internos.

Por último, terminaré este capítulo diciendo que el fracaso del diagnóstico por inoculación posiblemente depende de varias circunstancias, entre las cuales citaré la localización irregular del virus, falta de virulencia, etc.

## Conclusiones

En las investigaciones que he podido realizar en el Instituto Bacteriológico del Departamento Nacional de Higiene; con el material suministrado por el Instituto Pasteur de esta Capital; sobre un total de once cerebros de perros, presuntos rabiosos unos, enviados de distintos puntos de la República por haber mordido a personas y sobre otros que han muerto de hidrofobia en el mismo Instituto Pasteur, sólo he podido poner de manifiesto el corpúsculo de Negri en tres de los casos, ya sea en preparados por extensión como también en cortes del Cuerno de Ammón, de cerebelo y de médula.

Como se puede ver, los resultados que yo he obtenido no concuerdan con los altos porcentajes que obtienen los Institutos Antirrábicos europeos, que oscila en un término medio de 79 a 95 o/o.

Esta diferencia se puede imputar a varias circunstancias entre las cuales citaré en primer térmi-

no: la falta absoluta de datos en lo que se refiere a la evolución de la enfermedad; según se trate de casos donde la enfermedad se inicia o bien que ha llegado a su evolución terminal.

También puede depender de la distinta distribución del virus en las diferentes partes de los centros nerviosos.

En lo que se refiere a la especificidad del corpúsculo de Negri, se puede aceptar su frecuencia exclusiva en la rabia siempre que se se trate de elementos ubicados en el interior de las células nerviosas.

También debo mencionar que las infiltraciones perivasculares y pericelulares de linfocitos es un dato que habla muy en favor de la infección de la Lyssa.

En la enfermedad de los perros jóvenes la infiltración se limita a las zonas perivasculares y éstas son poco intensas.

## Bibliografía

- Murillo.*—Nota a propósito de los cuerpos de Negri  
Bol. del Ins. de Suerot., 'Vacunat. y Bacler.  
de Alfonso XIII, tomo 2, núm. 5.—1906.
- Stazzi.*—Il corpúsculo di Negri e la diagnosi rápida  
della rabbia. La 'Clin. veter. Anno 27.—1904.
- Schiffmann.* — Die Histologie der Hühnerpest.  
Centr. f. Bakter., Originale, Bd XLV.—1907.
- Pirone.*—I corpi di Negri nella rabbia. Pathologica,  
anno III, núm. 67, 1911. Arch. . de med. exper.  
et d'anat. pathol. tomo XIII.—1912.
- Rosenthal.*—Ueber die Beziehungen zwischen Hüh-  
nerpest und Lyssa. Centr. f. Bakter. Origina-  
le, Bd XI.—1905.
- Lentz.* — Ein Beitrag zur Färbung der Negrischen  
Körperchen. Centr. f. Bakter. Originale Bd.  
XLIV.—1910.
- Luzzani.*—La dimostrazione del parassita specifico  
in un caso de rabbia nell'uomo. Arch. p. le.

- Scienze med., Vol. XXVIII.—1904. Centralbl. f. Bakter., Originale.—1904.
- Heymann.*—Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am Hygienischen Institut der Universität Breslau vom 1 April 1907 bis 31 März 1908. Klinisch. Jahrbuch, Bd XXI.—1909.
- Annales de l'Institut. Pasteur, núm. 12. — 1912.  
Etude des corpuscules de Negri et des formations spéciales à la rage à virus fixe.
- Martini.*—Un nuovo método práctico per la ricerca rapida dei corpi di Negri. Rif. Med., núm. 23.—1911.
- Moon.*—Microscopic diagnosis of rabies. Journ. of the Amer. Med. Assoc. Vol. LVII, núm. 9.—1911.
- Babes.*—Les corpuscules de Negri et le parasite de la rage. La Presse Médicale, 20 Oct. 1906.
- Bardier y Bonne.*—Sur les modifications produites dans la structure des surrénales par la tetanisation musculaire. Journ. de l'Anat. et de la Physiol, núm. 5.—1903.
- P. Frosch, Lyssa.*—In Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle y Wassermann. I Ergänzungsband, pág. 626.
- Ostermann.*—Bericht über die Tätigkeit der Wutschutzabteilung am Hygienischen Institut Breslau, Klin, Jahr, Bd XX.—1908.

- Harris.*—A method for the staining of Negri bodies. The Journ. of Journ. of Infections Diseases, Vol. V.—1908.
- Frothingham.*—The rapid diagnosis of rabies. The Journ. of med., Research, Vol. IX.—1906.
- Athias.*—Le traitement antirabique a l'Institut Royal de Bacteriologie de Camara Pestana. Arch. do real Inst. bacteriol. Camara pestana, t. II.—1909.
- Bohne.*—Die Negrischen Korperchen und ihre Bedeutung für die Diagnose der Tollwut. Zeitschr. f. Infektionskrankh., etc., Bd II, H 2-3.
- Daddi.*—Sull'etiologia dell'idrofobia. Riv. Crit. Clin. Med., Anno IV, núm. 22.—1903.
- Ferré et Bonnard.* — Contribution a l'etude des corps de Negri. C. R. Soc. Biol., Bordeaux, tomo LXV.—1908.
- Negri.*—Contributo allo studio dell'etiologia della rabbia. Boll. Soc. Med. Chir., Pavia.—1903. Zeitschr. f. Hygiene. Bd XLIII.—1903.
- Negri.* — Sull'etiologia della rabbia. La dimostrazione del parassita specifico nell'infezione rabica degli uccelli. Bot. Med. Chir., Pavia.—1904.
- Negri.*—Sull'etiologia della rabbia. Note sulla morfologia e sul ciclo evolutivo del parassita specifico. Boll. Soc. Med. Chir., Pavia.—1904.
- Negri.*—Sulla morfologia e sul ciclo evolutivo del

- parassita de la rabbia. Rend. R. Accad. Lincei, Vol. XVI, serie V. f. 9.
- Pace.*—Osservazioni e ricerche sulla rabbia. Atli. Cong. Med. Int. Padova.—1903.
- Manouelian.*—Note sur l'existence de produits de degenerescence cellulaire rappelant les corps de Negri. Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, tomo CXLVI.—1908.
- Marzocchi.*—Contributo alla questions della specificità dei corpi di Negri. Arch. p. le Scienze Med., Vol. XXVIII.—1904.
- Canalis.*—Contribution a l'etude du developpement et de la pathologie des capsules surrénales. Internat. Monat. f. Anatomie, Bd. IV, Hf. 7-8.—1887.
- Volpino.*—Sulla diagnosi istologica della rabbia. Riv. Igiene e San. publ.—1903. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. LXV.—1910.
- Lazzani et Macchi.*—Sulla diagnosi della rabbia. Gaz. Med. Ital.—1904.
- Kotzewalow.*—Die Negrischen. Tollwutkoperchen. Med. Journ. von Charkow, Bd. V.—1908.
- Mazzei.*—Sulla diagnosi istologica della rabbia. Giorn. Soc. Ital. F. Igiene, núm. 3.—1908.
- Katz (von).*—Die pathologisch anatomische und pathologisch-histologische Diagnose der Tollwut. Neunter intern. tierarztl. Congress in Hagg.—1909.

Buenos Aires, Junio 15 de 1916.

Nómbrese al señor Consejero Dr. Carlos Malbrán, al profesor extraordinario Dr. Juan C. Delgado y al profesor suplente Dr. Germán Anschütz, para que, constituidos en comisión revisora, dictaminen respecto de la admisibilidad de la presente tesis, de acuerdo con el Art. 4.º de la "Ordenanza sobre exámenes".

E. BAZTERRICA

*J. A. Gabastou*  
Secretario.

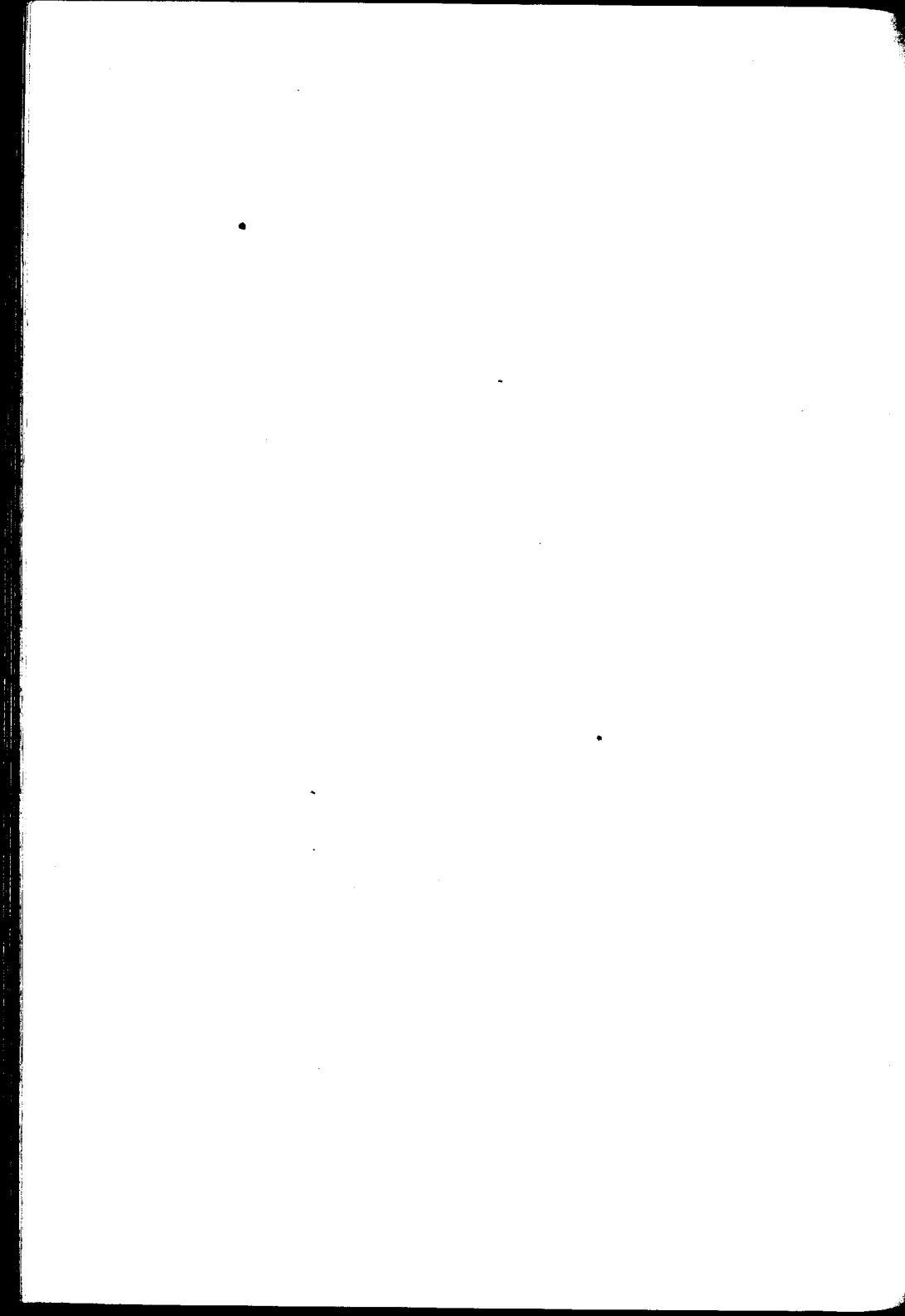
Buenos Aires, Junio 26 de 1916.

Habiendo la comisión precedente aconsejado la aceptación de la presente tesis, según consta en el acta N.º 3151 del libro respectivo, entréguese al interesado para su impresión, de acuerdo con la Ordenanza vigente.

E. BAZTERRICA

*J. A. Gabastou*  
Secretario.

30723



## PROPOSICIONES ACCESORIAS

---

### I

Propiedades biológicas conocidas de los virus filtrantes.

*Carlos Malbrán.*

### II

Seroterapia de la rabia.

*Juan C. Delfino.*

### III

¿Qué puerta de entrada o vía elige el virus de la rabia?

*Germán Anshütz.*

