

Álvaro Aguilar Setién, Cenia Almazán Marín y Nidia Aréchiga Ceballos

Aportaciones veterinarias a la virología

La medicina veterinaria ha tenido un papel preponderante en el desarrollo de la virología. Muchos virus de importancia médica se descubrieron primero en otras especies animales, con lo cual se ha promovido el conocimiento sobre los patógenos que afectan a las personas. Asimismo, las vacunas veterinarias han sentado las bases para aquellas que se utilizan en la medicina humana.

Nacimiento y desarrollo de la virología médica

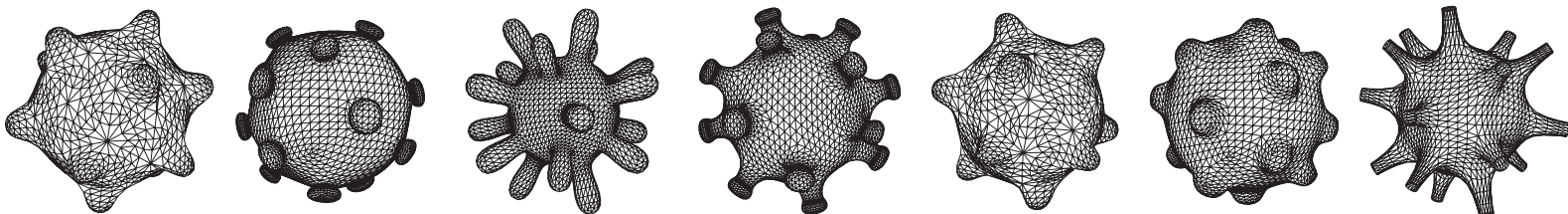
Después del trabajo de Louis Pasteur, una vez aceptado y comprobado el origen microbiano de las enfermedades infecciosas, a finales del siglo XIX, se desarrolló la tecnología de ultrafiltración para eliminar a las bacterias presentes en los fluidos de organismos enfermos mediante ultrafiltros fabricados con porcelana (filtros de Chamberland) y con tierra de **diatomeas** (filtros de Berkefeldt). A partir de estos logros tecnológicos se abrió la puerta para identificar a diversos microorganismos patógenos más pequeños que las bacterias.

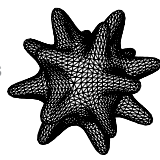
Entre 1888 y 1890, gracias a estos ultrafiltros, los médicos Emile Roux y Alexandre Yersin descubrieron la existencia de las toxinas bacterianas al demostrar que los filtrados de *Corynebacterium diphtheriae* o bacilo de Klebs-Löffler (que provoca difteria) poseían virulencia, aunque ya no contuvieran ninguna bacteria. En la misma época, el médico Emil von Behring logró purificar la toxina.

Con estos antecedentes, el biólogo Dimitri Ivanowsky encontró que las plantas sanas de tabaco enfermaban al inocularles extractos de plantas enfermas con el

Diatomeas

Algas unicelulares que viven en el mar, en el agua dulce o en la tierra húmeda, y que tienen un caparazón silíceo formado por dos valvas de tamaño desigual.





mosaico del tabaco; los extractos se obtenían al pasar las plantas por los ultrafiltros. Ivanowsky concluyó que el material obtenido podía contener una toxina (como la descrita por Roux, Yersin y von Behring) o una bacteria pequeñísima que era filtrable, pues la patogenicidad de los filtrados permanecía y podía aumentar al hacer pases sucesivos planta-filtrado-planta. Casi al mismo tiempo, en Alemania, el botánico Martinus Beijerinck repitió los experimentos de Ivanowsky con el mosaico del tabaco y concluyó que el fluido obtenido conservaba su poder infeccioso, aunque no se podía detectar ningún microorganismo; lo bautizó como *contagium vivum fluidum* o fluido vivo contagioso. No obstante, Beijerinck no pensaba que hubiera partículas en sus filtrados.

En 1886, en Alemania, con el estudio de una enfermedad de interés veterinario (fiebre aftosa o glosopeda), los bacteriólogos Friedrich Loeffler y Paul Frosch descubrieron al virus que la provoca y le otorgaron su verdadera naturaleza particulada. Este virus fue el primero de interés médico descubierto en el mundo. A partir de la investigación sobre las enfermedades veterinarias, idearon una vacuna contra la fiebre aftosa: primero mezclaron virus procedentes de filtrados de las lesiones de los animales enfermos y suero sanguíneo obtenido de animales recuperados de la enfermedad, después debían inocular esta mezcla a los animales que querían proteger.

El segundo virus de importancia médica fue el de la mixomatosis de los conejos, un **poxvirus** que produce tumores cutáneos en los conejos domésticos. El médico Giuseppe Sanarelli lo descubrió mediante la tecnología de ultrafiltración. Este virus fue el primer agente que se utilizó de manera científica como un arma biológica para luchar contra la plaga de conejos que se había instalado en Australia en la década de 1950.

La Figura 1 muestra los primeros descubrimientos de los virus de interés médico. La mayor parte de ellos, 19/25 (76%), se logró con el estudio de enfermedades veterinarias y sólo 6/25 (24%), con el estudio de infecciones humanas. A principios del siglo XX, gracias a los antecedentes mencionados, se señalaron las características que distinguen a los virus de otros microorganismos conocidos: filtrabilidad, invisibilidad e imposibilidad de cultivarlos fuera de un organismo vivo.

Sin embargo, el verdadero avance de la virología se logró en el siglo XX, gracias al desarrollo de nuevos métodos para aislar y cultivar los virus. Fue también con un virus de interés veterinario (virus de la viruela de los pavos, *fowlpox*) con el cual se ideó la utilización de los **huevos embrionados** para el aislamiento y la propagación de este tipo de agentes infecciosos. Este método fue un hito en el avance de la virología, ya que permitió el aislamiento y estudio de numerosos virus de interés médico, como mixomatosis de los conejos, virus herpes simplex, influenza A y B, viruela, rabia, encefalitis equina del este, paperas y peste bovina, por mencionar algunos ejemplos.

Otro paso importante para la virología fue el desarrollo de la técnica de cultivo de tejidos animales *in vitro*. El cultivo de células animales se inició a principios del siglo XX como parte de los estudios de zoología publicados en el *Journal of Experimental Zoology*. Ross Granville Harrison empezó a cultivar *in vitro* el tejido nervioso embrionario de las ranas para observar su desarrollo; para ello, utilizaba como nutriente la linfa obtenida de estos animales. En 1913, Edna Steinhardt Harde, Clara Israeli y Robert Lambert cultivaron el virus vaccinia en explantes de córnea de cobayo y de conejo. En 1929, Alexis Carrel, junto con Hugh y Mary Maitland, idearon la producción de virus a partir de fragmentos de riñón embrionario de pollo mantenidos en suspensión en un medio nutritivo con sales y suero de pollo. A partir de ahí se diversificó el número de tejidos de animales y de humanos cultivados *in vitro* y se desarrollaron medios nutritivos cada vez más completos para su mantenimiento. Finalmente, el advenimiento del microscopio electrónico en los años treinta eliminó el carácter de invisibilidad de los virus. Estos hechos permitieron el desarrollo de la virología como la conocemos ahora, lo cual no hubiera sido posible sin la participación de los animales estudiados y de las personas que se ocupan de ellos.

Desarrollo de las vacunas virales

Durante las epidemias de viruela en Inglaterra en el siglo XVIII, era una creencia popular que las personas que tenían contacto directo con bovinos eran

Huevos embrionados

Huevos de ave fertilizados, utilizados para la identificación y titulación viral, así como la producción de algunas vacunas.

Poxvirus

Virus de forma ovalada que posee un genoma de ADN de doble hebra. Ocasionan enfermedades en los seres humanos y muchos otros tipos de animales, caracterizadas por lesiones, nódulos cutáneos o erupciones cutáneas diseminadas.

Aportaciones de los albitares a la virología médica y el concepto de una sola medicina.

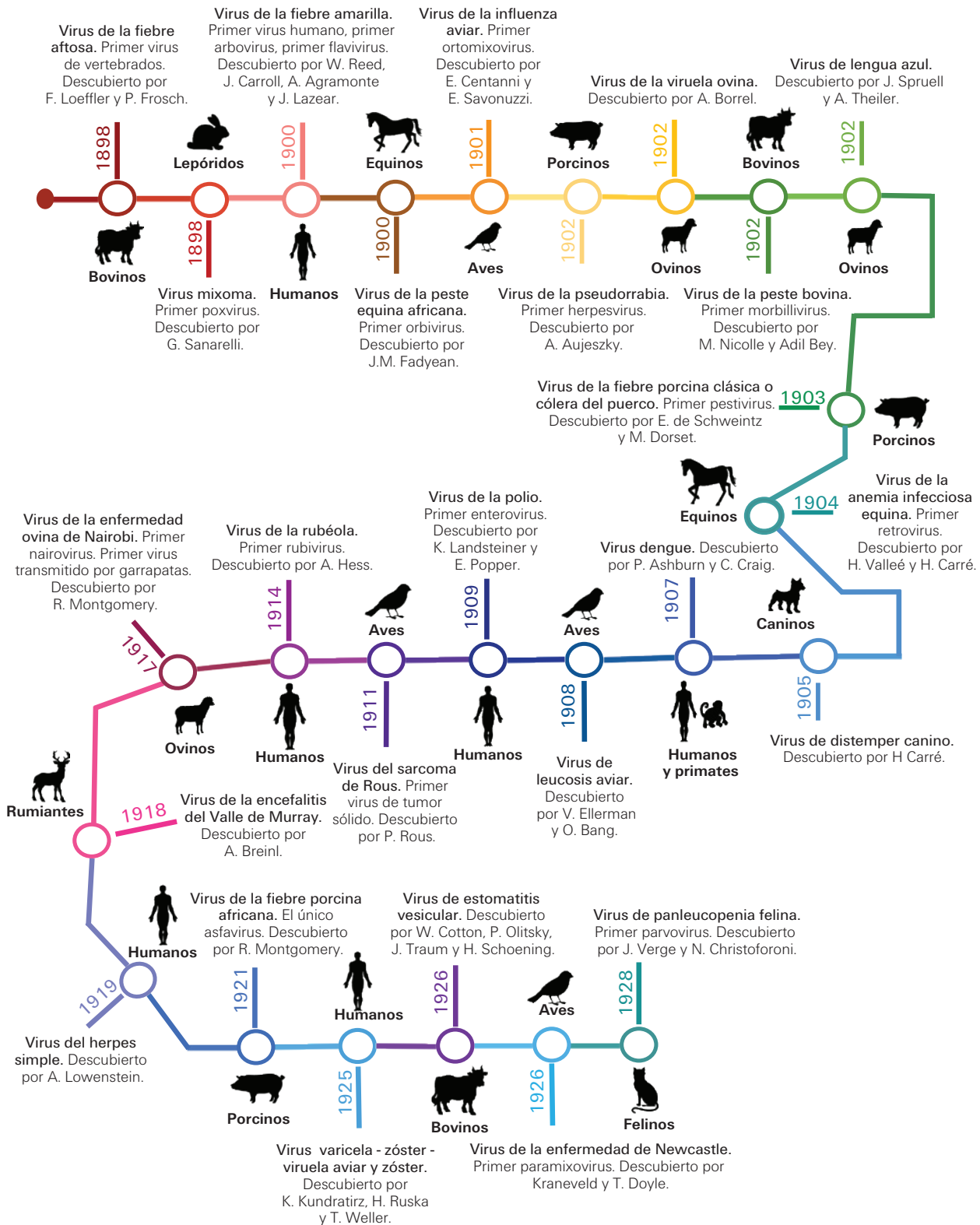
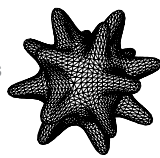


Figura 1. Principales contribuciones a la virología médica. Se muestra cada virus, quién lo descubrió, en qué año y el animal afectado.



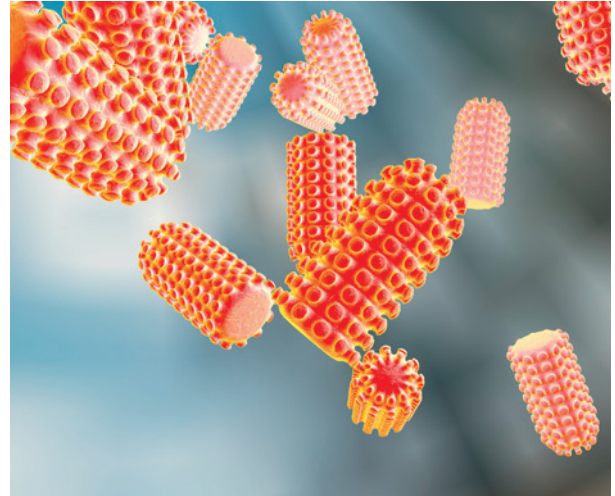
Albéitar

Palabra que antecedió a la de *veterinario* y que se usó para designar a las personas que entendían de las enfermedades de los animales, ya sea empírica o profesionalmente.

inmunes a la enfermedad y se consideraba que, sobre todo quienes los ordeñaban, podían ocuparse de los humanos enfermos de viruela sin temor a contagiarse. En 1744, el **albéitar** Benjamin Jesty fue una de las primeras personas que, para proteger a los suyos de la viruela, los inoculó con material obtenido de las lesiones que el virus *pox vacuno* produce en estos animales. Jesty fue muy criticado en su época, al grado de ser abucheado y golpeado cuando recorría lugares públicos, ya que la gente veía “inhumano” introducir enfermedades de los animales en las personas. Años más tarde, en 1802 y 1807, Edward Jenner, ya famoso por descubrir y promover la vacunación, recibiría reconocimientos por hacer lo mismo; el gran mérito de Jenner consistió en retomar los conocimientos populares y otras experiencias registradas, como la de Jesty, para llevar a cabo sus experimentos controlados, por ejemplo, con el virus patógeno de la viruela humana. No obstante, en la época en que Jenner recibió sus reconocimientos, dos personas que conocían las experiencias previas de Jesty (George Pearson, fundador de la original Vaccine Pock Institution de Londres, y el reverendo Andrew Bell, vecino del albéitar) pugnaron por un reconocimiento a Jesty, quien finalmente también lo obtuvo en 1805.

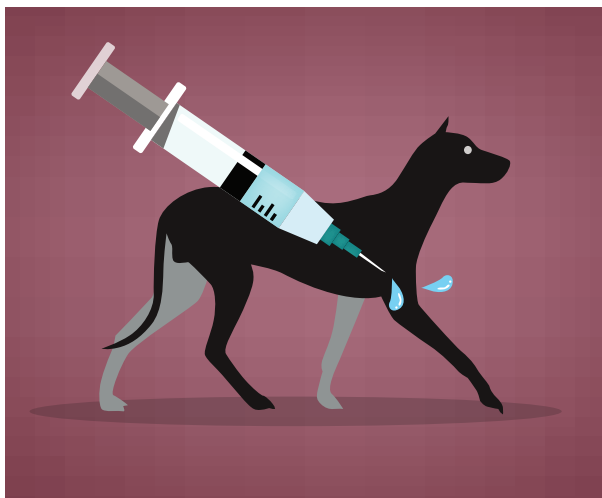
En 1879, Pierre-Victor Galtier, profesor de la Escuela Veterinaria de Lyon, en Francia, utilizó al conejo como modelo para el estudio de la rabia. Este médico veterinario fue el primer investigador en demostrar científicamente la naturaleza infecciosa de esta enfermedad, mediante la transmisión del virus de un perro enfermo a otro sano, y de éste a un conejo; esto lo replicó en otros conejos varias veces para reproducir la enfermedad. Además, Galtier logró inmunizar ovinos contra la rabia al inyectarles virus por vía intravenosa (vía poco infecciosa para el virus). Por estos experimentos, recibió muchos honores y fue nominado para el premio Nobel en 1908, pero desafortunadamente falleció antes de que la decisión del Comité del Nobel tuviera lugar.

Por su parte, Louis Pasteur conocía bien los trabajos de Galtier antes de iniciar sus experimentos de vacunación contra la rabia en 1880, a raíz de que un amigo en común, el veterinario y fisiólogo Jean-Bap-



tiste Auguste Chauveau, los presentara durante una visita de Pasteur a la Escuela Veterinaria de Lyon. El 6 de julio de 1885, Pasteur aplicó la primera vacuna antirrábica a Joseph Meister, lo cual lo salvó de una muerte segura. Rápidamente la noticia se extendió y a Meister le siguieron muchos pacientes, procedentes de varios países, mordidos por animales rabiosos. No hay duda de la influencia de los trabajos de Galtier en los exitosos experimentos de Pasteur para la vacunación contra la rabia, quien con su genio fue capaz de interpretar y aprovechar en toda su valía los trabajos del veterinario. Actualmente Pasteur es conocido como el padre de la vacunación antirrábica, pero hay que reconocer que logró esto, en parte, gracias a los trabajos fundamentales de Galtier.

En México, el médico Eduardo Liceaga estaba bien informado de los trabajos de Pasteur. Durante un viaje a Europa en 1887 lo visitó y obtuvo como donación el cerebro de un conejo inoculado con el virus que serviría para elaborar la vacuna contra la rabia. En 1888, Liceaga llegó con el virus a México, en donde el médico veterinario José de la Luz Gómez (director de la Escuela de Agricultura y Veterinaria) en menos de tres meses logró obtener las primeras vacunas antirrábicas. Fue así como el 23 de abril de 1888, el niño Isidro Delgadillo recibió la primera vacunación antirrábica en el país. Gracias al trabajo coordinado entre Eduardo Liceaga y José de la Luz Gómez, México tiene actualmente el honor de haber sido uno de los primeros países en



el mundo en poner en práctica la vacunación antirrábica posterior a la exposición.

Historia de las vacunas antirrábicas

En la historia del desarrollo de las vacunas contra las enfermedades virales, el caso de la rabia es paradigmático por la variedad de vacunas que se han generado contra esta enfermedad. De esta manera, es posible trazar la evolución de las vacunas virales observando la historia de las vacunas antirrábicas, pues muchas han servido de prototipo para el desarrollo de vacunas contra otras enfermedades virales humanas.

La rabia es la zoonosis por antonomasia: una gran variedad de animales domésticos y silvestres pueden servir como reservorios y transmitirla al humano. Así, las prácticas de vacunación antirrábica han cubierto a humanos, animales domésticos y especies silvestres. La vacuna mencionada de Pasteur (basada en los hallazgos de Galtier) se utilizó para el tratamiento de humanos después de la exposición al virus y consistía en suspensiones de médulas de conejos infectados con el virus de la rabia que era inactivado gradualmente por la desecación del tejido nervioso del animal. Con este precedente, se produjeron diversas vacunas antirrábicas a partir del uso de otros animales para replicar el virus, como cabritos y corderos. En este caso, ya no se inactivaba el virus por desecación, sino mediante

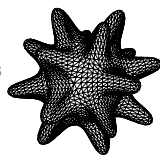
sustancias químicas como formol y fenol (vacunas tipo Semple).

Estas vacunas producidas en animales de laboratorio eran eficaces, pero no estaban exentas de peligros, ya que las suspensiones de tejido nervioso contenían otros contaminantes procedentes del tejido, como la **mielina**. Tras la inoculación, algunos individuos producían anticuerpos antimielina, lo cual implica un ataque a la mielina del individuo vacunado y produce afecciones nerviosas paralíticas, como el síndrome de Guillain-Barré. En Chile, el médico veterinario Eduardo Fuenzalida y el médico cirujano Raúl Palacios idearon un método de producción de la vacuna antirrábica en el que empleaban ratones lactantes, que por su inmadurez no están completamente mielinizados; así, se evita la producción de anticuerpos antimielina y las reacciones adversas de índole neurológico en los individuos vacunados. La vacuna tuvo éxito por su facilidad de producción y se utilizó alrededor del mundo durante la mayor parte del siglo XX para el tratamiento posterior a la exposición de las personas mordidas por animales rabiosos o en casos sospechosos. Es difícil encontrar en Latinoamérica, y particularmente en México, alguna persona mayor de 40 años que no conozca a alguien o que ella misma haya sido tratada con la famosa vacuna Fuenzalida-Palacios, cuya aplicación era: 15 dosis consecutivas, subcutáneas en la región ventral, después de una agresión por un perro rabioso o sospechoso.

Al mismo tiempo, con la evolución de la virología, surgió una gran variedad de vacunas antirrábicas de uso veterinario, tanto atenuadas como inactivadas. Los investigadores se dieron cuenta de que era más eficaz detener a la enfermedad en su principal transmisor de aquella época (perros y gatos) que tratar a los seres humanos. Así, surgieron vacunas producidas en huevos embrionados, como las vacunas Flury, de altos y bajos pases en cultivo, para la vacunación de perros y gatos. El virus utilizado para la producción de la vacuna Flury fue aislado de una mujer que murió de rabia tras haber sido infectada por un perro, cuyo nombre era Flury. Siguió las vacunas producidas en cultivos de tejidos, como la SAD y la ERA, hechas con virus de rabia pro-

Mielina

Lipoproteína que constituye la vaina de las fibras nerviosas.



cedentes de perro, cultivados y atenuados mediante pases en cultivos de líneas celulares obtenidas de cerdo o de hámster. Los virus aislados originalmente por Pasteur, conocidos como cepa de virus para desafío (CVS, por sus siglas en inglés) y virus Pasteur (PV), también fueron adaptados a cultivos celulares para la producción de vacunas veterinarias. Estos virus procedían de un bovino que fue infectado por un perro.

En la década de 1970, bajo la premisa de que un virus procedente de una especie protege mejor contra la mordedura de la misma especie de la que fue aislado, veterinarios mexicanos obtuvieron la primera y única vacuna producida en cultivos celulares que utiliza como base un virus rábico aislado del murciélago hematófago o vampiro común (*Desmodus rotundus*). La vacuna Acatlán V319 todavía se utiliza para la protección contra la rabia paralítica bovina, la cual se presenta en las zonas tropicales de América Latina, por la mordedura del vampiro común infectado.

■ **Vacunas recombinantes**

La ingeniería genética ha sido aplicada exitosamente en el ámbito de las vacunas; ejemplo de ello son las vacunas recombinantes, que utilizan partes de diferentes virus para aprovechar las características de interés de cada uno, con el fin de generar vacunas más eficientes y resistentes. En los años ochenta surgió una vacuna recombinante que utiliza al virus vaccinia como vector de expresión; esto es, el “esqueleto” en el que se coloca la glicoproteína del virus de la rabia, pues la proteína más antigénica del virus es la única capaz de inducir la producción de anticuerpos protectores o neutralizantes. El objetivo fue obtener una vacuna antirrábica con las propiedades del virus vaccinia: estabilidad y antigenicidad (que permitió la erradicación de la viruela humana en 1980), para emplearse en la vacunación antirrábica de animales silvestres. Los resultados obtenidos con esta vacuna recombinante, conocida comercialmente como RABORAL V-RG®, han sido sorprendentes. Tiene la ventaja de administrarse por vía oral, de tal manera que no hay que

manipular al animal elegido como blanco para vacunar. La vacuna se distribuye en el campo junto con un cebo que resulte atractivo para la especie que se quiere vacunar, la cual voluntariamente consumirá el cebo y será vacunada al mismo tiempo. Otra ventaja es su termoestabilidad, ya que resiste a temperatura ambiente, más que la vacuna tradicional, sin alterar su efectividad. Esta vacuna fue liberada desde los años ochenta en Europa Occidental para vacunar al zorro rojo (*Vulpes vulpes*), el reservorio silvestre de rabia más importante en aquellas latitudes. A principios de los noventa, se utilizó para vacunar a mapaches (*Procyon lotor*) y coyotes (*Canis latrans*) en Estados Unidos de América y en Canadá.

A partir de aquí, en medicina veterinaria, un gran número de vacunas para prevenir diferentes enfermedades infecciosas se han producido con éxito a partir de virus pox recombinantes como vectores de diferentes antígenos de virus patógenos. Tal es el caso de las vacunas de uso veterinario contra la influenza equina, el virus del Oeste del Nilo, la viruela aviar, así como una vacuna triple contra la rinotraqueitis infecciosa felina, la calicivirosis felina, la panleucopenia infecciosa felina y la leucemia felina, y muchas otras más. Con el grado de avance de la biología molecular y la ingeniería genética, se ha desarrollado una gran variedad de vacunas virales, como las llamadas de ADN desnudo, subunitarias, basadas en partículas similares a virus (*virus-like vaccines*), etcétera. Estas vacunas forman parte del



arsenal de la medicina veterinaria contra las enfermedades infecciosas desde hace más de una década.

En el caso de la medicina humana, recientemente empezamos a conocer algunas vacunas de tercera generación, como las vacunas recombinantes utilizadas para prevenir el cáncer cérvicouterino: Gardasil® y Gardasil-9®, así como la vacuna basada en partículas similares a un virus para prevenir la hepatitis B: Hecolin®.

Conclusión: fomentar el concepto de una sola salud

William Osler fue un médico canadiense conocido como el padre de la medicina moderna y la medicina interna. Para ello, la alianza de Osler con la medicina veterinaria fue fundamental. Junto con el veterinario Albert W. Clement, desarrollaron un estudio sobre los parásitos del cerdo en los rastros de Montreal, con el cual concluyeron que la cocción adecuada de la carne del animal era la mejor alternativa para romper la cadena de contagio de parásitos del cerdo a los seres humanos. Igualmente Osler, junto con el médico veterinario Calvin W. Schwabe, profesor emérito de la Universidad Davis, son considerados los fundadores de la epidemiología veterinaria y se les acredita haber acuñado el concepto de una sola salud (*one health*) para abarcar la relación entre la medicina humana y la veterinaria. Este término reconoce que los seres humanos no

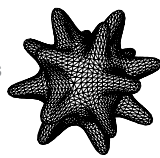
existen aislados, sino que forman parte de un todo, un ecosistema viviente, y que las actividades de cada miembro afectan a los demás. Por lo tanto, una sola salud considera a la salud como un todo: los seres humanos, los animales y el ambiente en el que existen. Este concepto se denomina también “un mundo, una salud”, con lo cual se subraya la súbita toma de conciencia colectiva del vínculo existente entre las enfermedades de los animales y la salud pública.

Nadie pone en duda que los programas de vacunación antirrábica de perros, gatos y animales silvestres, que se han puesto en práctica en muchos países, han repercutido en un descenso considerable de los casos en humanos. Actualmente en algunas naciones, sobre todo de las llamadas desarrolladas, sólo se reportan casos de rabia importados. Cabe mencionar que, en este rubro, México fue reconocido por la Organización Mundial de la Salud en 2019 como uno de los primeros países latinoamericanos que han controlado la rabia humana transmitida por perros. Esto se ha logrado gracias a las acciones sostenidas a lo largo de varios sexenios para los programas de vacunación, no de humanos, sino del principal reservorio de esta enfermedad en las zonas urbanas: los perros.

La especie humana no está aislada en lo que respecta a las enfermedades infecciosas, principalmente las que son provocadas por virus. Es claro que el surgimiento y la exacerbación de estas enfermedades depende de la interfase animal-humano-ambiente. Basta mencionar los ejemplos de la pandemia de influenza H1N1, la cual se originó en explotaciones porcinas de nuestro país en 2009, por la recombinación de variantes virales aviarias y de mamíferos; o bien el surgimiento de las neumonías provocadas por coronavirus en Asia (SARS-CoV-1 en 2003 y el actual funesto SARS-CoV-2 que provoca la COVID-19), así como en Medio Oriente (MERS en 2012). Todas estas enfermedades emergentes tienen un probable origen compartido con los coronavirus de quirópteros (murciélagos), según se ha demostrado recientemente.

A partir de 2010, los organismos internacionales que inciden en la salud pública, como la Organización Mundial de la Salud, la Organización Mundial





de Sanidad Animal y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, establecieron una colaboración¹ para fomentar el concepto de una sola salud, con lo cual solicitan a las naciones coordinar las actividades para abordar los riesgos de salud en la interfase animales-humanos-ecosistemas. A pesar de ello, pocas acciones se han desarrollado en este sentido.

En nuestro medio, es necesario considerar si queremos obtener mayor conocimiento y, por ende, mejor control de estas enfermedades, impulsar el concepto de una sola salud y propiciar el trabajo entre biólogos, veterinarios, médicos, ecólogos... La colaboración entre profesionistas que se dedican a la salud humana y a la de los animales es muy fructífera. Como hemos planteado en este escrito, las duplas veterinario-médico (Jesty-Jenner; Galtier-Pasteur; Luz Gómez-Liceaga; Fuenzalida-Palacios; Clement-Osler) han sido muy productivas en la historia de la virología.

¹ Disponible en: <www.onehealthinitiative.com/index.php>.



Álvaro Aguilar Setién

Unidad de Investigación Médica en Inmunología, Coordinación de Investigación Médica, Instituto Mexicano del Seguro Social.

balantiopterix@gmail.com

Cenia Almazán Marín

Unidad de Investigación Médica en Inmunología, Coordinación de Investigación Médica, Instituto Mexicano del Seguro Social.

cenia.almazan@gmail.com

Nidia Aréchiga Ceballos

Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos.

nidia.arechiga@salud.gob.mx

Lecturas recomendadas

- Aguilar Setién, A. y J. Garza Ramos (1989), "La rabia: una enfermedad antigua y un nuevo paradigma", *Ciencia y Desarrollo*, 15(88):33-39.
- Aguilar Setién, A. y V. Lara Sagahon (1991), "Las vacunas virales del futuro", *Ciencia y Desarrollo*, 22(99):17-23.
- Garza-Ramos, J. (2016), "La situación actual de las zoonosis más frecuentes en México", *Gaceta Médica de México*, 146:430-436.
- Liceaga, E. (1888), "Las inoculaciones preventivas de la rabia", *Gaceta Médica*, 23:249-269.
- Pastoret, P. P., B. Brochier, A. Aguilar-Setién y J. Blancou (1997), "Vaccination against rabies", en P. P. Pastoret, J. Blancou, P. Vannier y C. Verscheuren (eds.), *Veterinary Vaccinology*, Amsterdam, Elsevier, pp. 616-626.
- Rodríguez Villalobos, J. C. (2016), "Animales y humanos, propuesta para una sola salud", *Ciencia*, 67(2): 68-75.