

VIÑETA HISTÓRICA

EDUARDO FUENZALIDA LOYOLA Y SU CONTRIBUCIÓN A LA LUCHA CONTRA UN ENEMIGO MORTAL: LA FAMILIA DE LOS *RHABDOVIRIDAE*, GÉNERO *LYSSAVIRUS*

DR. JUAN PABLO ÁLVAREZ A. (1)

(1) Departamento de Anestesiología. Clínica Las Condes.

Email: jpabloalvarez@gmail.com



Figura 1. Eduardo Fuenzalida Loyola
(Cortesía de la Familia Fuenzalida Ruiz)

El 18 de octubre de 1954 ocurrió un hecho que cambiaría el futuro sanitario no solo de Chile, sino que de toda Latinoamérica. Eduardo Fuenzalida y Raúl Palacios, ambos científicos del Instituto Bacteriológico de Chile (hoy Instituto de Salud

“Me voy satisfecho y orgulloso. Acabo de recibir también de mi padre permiso para morir.”
Lic. Pedro Videla Órdenes¹

Pública) comunicaron a la comunidad científica nacional -en una reunión de la Sociedad Chilena de Salubridad- el resultado de sus investigaciones: la creación de una vacuna contra la rabia mejorada y más segura que las que hasta ese momento existían en el mundo. Su trabajo y sus ímpetus se vieron coronados con la creación de la ya famosa vacuna antirrábica CRL o Fuenzalida-Palacios, la que sería adoptada por muchos países para combatir esta mortal enfermedad.

Sin embargo, la historia de este investigador es aún desconocida para muchos de los médicos que actualmente ejercen en nuestro país. Y es precisamente esa historia la que revisaremos aquí.

LA RABIA

La rabia es una zoonosis producida por un virus ARN, del género *Lysavirus* (del griego *Lyssa* que significa gusano), de la familia *Rhabdoviridae*. El virus tiene forma de bala y contiene en su interior una hebra de ARN helicoidal. Infecta a prácticamente

1. Palabras dichas por el Lic. Pedro Videla Órdenes a su profesor el Dr. Federico Puga Borne luego de haber sido nombrado cirujano de la marina y destinado al buque chileno “Covadonga”, en donde encontró la muerte el 21 de mayo de 1879. Es más conocido como el cirujano Videla.

todos los mamíferos y clínicamente produce es una encéfalo-mielitis aguda. Su vía de transmisión puede ser directa (a través de mordeduras, lamidos o rasguños producidos por el animal enfermo) o indirecta (inhalación de secreciones o incluso trasplante de órganos de individuos enfermos). Este virus tiene distintos genotipos, siendo el genotipo 1 (Rabia clásica) el más frecuentemente aislado en América. Sin embargo, existen otros 10 genotipos descritos en el mundo.

Hasta hace 50 años los reservorios de este virus eran principalmente los animales domésticos (perro y gato), pero en las últimas décadas se ha encontrado un nuevo reservorio en los quirópteros (murciélagos), los que han sido responsables de los últimos casos de rabia humana de los que se tiene registro, ya que ellos portan el virus de manera endémica.

Desde el punto de vista patogénico, el virus ingresa al organismo a través del contacto de la saliva de un enfermo o portador con una herida y, a través de los axones de los nervios periféricos alcanza al sistema nervioso central (SNC). Si el virus se inocula en el músculo, se multiplica en él y a través de las placas neuromusculares, después de un período variable de tiempo, por los axones de las fibras motoras alcanza también el SNC. Por lo tanto, puede multiplicarse tanto en fibras motoras como sensitivas.

El periodo de incubación puede ir de 1 a 3 meses, pero puede oscilar desde una semana hasta más de un año.

Es fácil imaginar que esta enfermedad, que está presente en todos los continentes, excepto en la Antártida, haya sido un gran flagelo.

Su letalidad fue antes de la creación de la vacuna, era cercana al 100%.

LA RABIA EN EL MUNDO, LATINOAMÉRICA Y EN CHILE

Se sospecha que la rabia puede haber llegado al nuevo mundo con la colonización europea a través de los perros que acompañaban a los conquistadores. Según algunos autores la enfermedad habría aparecido en América del Sur en 1803 y específicamente en Perú en 1807. Sin embargo, la primera comunicación clínica sobre la rabia de la que se tiene registro en nuestra nación fue la hecha por don **Pedro Segundo Videla Órdenes** el 14 de abril de 1879, en su tesis para optar al título de licenciado en Medicina. Don Pedro Videla Órdenes fue cirujano primero de la Armada de Chile y estuvo destinado a la corbeta "Covadonga", falleciendo el 21 de mayo de 1879 al recibir el buque un cañonazo hecho desde el monitor "Huáscar" durante el Combate Naval de Iquique. Antes de su memoria, no existía descripción sobre la rabia. Es más, algunos galenos la desconocían y otros negaban su existencia en estas latitudes.

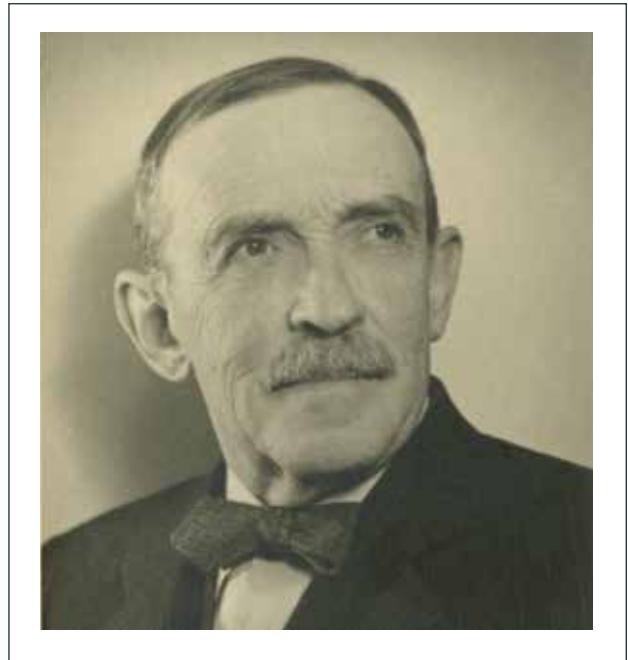


Figura 2. Dr. Teodoro Muhm Agüero.
© 2015 COLECCIÓN MUSEO NACIONAL DE MEDICINA.
Facultad de Medicina Universidad de Chile.

En Europa, en **1804**, Zinke ya había inoculado la rabia de un perro enfermo a otro, demostrando la transmisibilidad de la enfermedad. También se había demostrado el poder de transmisión de la saliva en los animales enfermos.

Pasteur, en su ya célebre intervención en julio de **1885**, trató a un niño de ocho años llamado Joseph Meister que había sido mordido por un perro rabioso. Utilizó 14 inyecciones subcutáneas de una suspensión preparada a partir de médula espinal de conejo infectada y disecada. El niño no enfermó de rabia. En octubre de ese año volvió a repetir la vacunación, pero esta vez a un adulto, un pastor llamado Juan Bautista Jupille, quien tampoco enfermó. Esto demostró que esta enfermedad podía ser tratada de manera exitosa con un método científicamente probado: el método Pasteur.

Esta noticia se propagó por el mundo. Argentina también se interesó y el nuevo tratamiento llegó en 1886 a través de un médico argentino que estaba tratando de especializarse en el área pediátrica con el Dr. Joseph Grancher, colaborador de Pasteur. El Dr. Desiderio Davel trajo el método para fabricar la vacuna creada por Pasteur y la utilizó prontamente. El 4 de septiembre de 1886 la aplicó en dos niños, hermanos que llevaron a Buenos Aires desde Montevideo, mordidos por un perro rabioso. Fue un éxito rotundo. Ambos hermanos se salvaron y se creó el Instituto Pasteur de Buenos Aires, hoy Instituto de Zoonosis Luis Pasteur, dedicado al inicio solamente al tratamiento y prevención de la rabia y actualmente a todas las zoonosis.

Ante estos adelantos que se estaban dando en el mundo, el Dr. Mamerto Cádiz creó el **Servicio de vacunación anti-rábica** en Santiago de Chile el año 1896, bajo la dirección técnica del **Dr. Teodoro Muhm Agüero**. El Dr. Muhm trajo desde Argentina el virus atenuado y la metodología para fabricar la vacuna en conejos con el método de Pasteur. Vacunó a las primeras cinco personas en los primeros meses de 1896, de los cuales uno falleció por recibir el tratamiento 13 días después de haber sido mordido por un perro rabioso. Así se inició la terapia antirrábica en Chile.

LA VACUNA ANTIRRÁBICA

Hasta antes de la creación de la vacuna antirrábica por Louis Pasteur la mortalidad de la rabia era prácticamente de un 100% tanto en animales como en humanos. Pero el químico francés creó un método para tratarla.

El método de Pasteur se basaba en todos los conocimientos previos, pero agregaba otros descubiertos por él. Él estudió la rabia en conejos y logró, tras laboriosos experimentos, un virus con virulencia fija (a diferencia de los virus que se encuentran de manera natural, que tienen una virulencia variable).

Además se dio cuenta de que la médula espinal disecada de conejos muertos por rabia, si se exponía durante un tiempo a aire seco y estéril, perdía virulencia. Una vez establecido este punto, Pasteur pudo crear suspensiones de médula espinal con distinto grado de virulencia. Mientras más tiempo estuviera la médula expuesta al aire seco, menos virulencia tenía la muestra.

Diseñó entonces un sistema de vacunación con esta suspensión de médula de conejo en el que se inyectaba, de manera subcutánea y diaria, una dosis que era cada día de mayor virulencia (es decir, tenía menos días de exposición al aire que la dosis anterior) y que permitía una exposición gradual al agente de la rabia por parte del vacunado.

Con este método logró tener perros inmunes a la rabia. En este estado de sus experimentos se encontraba cuando realizó la primera vacunación de seres humanos en 1885. Un año y medio después se habían vacunado con este sistema casi 2500 personas.

Sin embargo, con el uso de la vacuna aparecieron también sus complicaciones: los llamados accidentes **neuroparalíticos**. Estos accidentes mortales que aparecieron luego de la masificación de la inmunización antirrábica, fueron el gran problema de este tratamiento. Clínicamente se expresaban como meningoencefalitis, meningoencefalomielitis, encefalitis, mielitis y polirradiculoneuritis. La causa de muerte de los

que presentaban estas complicaciones se asociaba frecuentemente a complicaciones respiratorias secundarias.

Luego de muchas investigaciones, en la década de 1920 se llegó a la conclusión de que la frecuencia de aparición de estos accidentes estaba relacionada con la cantidad de tejido cerebral de conejo presente en la suspensión inyectada y se trató de disminuir la masa cerebral en las vacunas. En los años 40 se descubrió que al utilizar cerebros de ratones lactantes de menos de 10 días no se producían accidentes paralíticos. Se propuso además que el mecanismo que explicaba estos accidentes era una respuesta inmunológica del paciente frente a uno de los componentes de la solución utilizada para la inmunización.

Posteriormente se descubriría a la **mielina** como su causante. En este momento de la historia es cuando aparece Eduardo Fuenzalida.

EDUARDO FUENZALIDA LOYOLA

Nació en la ciudad de Curicó, el 18 de octubre de 1911, del matrimonio formado por don Luis Fuenzalida y doña Laura Loyola. Su padre era un agricultor que, aunque estaba domiciliado en la ciudad de Curicó, pasaba la mayor parte del tiempo en una hacienda llamada "Potrero Grande" realizando los trabajos propios de la administración agropecuaria. Eduardo Fuenzalida estudió inicialmente en su ciudad de nacimiento, pero las humanidades las hizo en Santiago. Primero en el Liceo Barros Arana, como alumno externo, y luego en el Liceo de Aplicación. En Santiago vivió con un tío materno, don Pedro León Loyola Leyton (1889-1978) quien fuera un destacado filósofo chileno y rector de la Universidad de Chile.

En 1931, a los 20 años, ingresó a estudiar Medicina Veterinaria en la Universidad de Chile. Los que lo conocieron durante este período de su vida concuerdan en que era un hombre afable, alegre y amigo de sus amigos. Pero también con un pensamiento crítico muy desarrollado y orientado a la investigación. Se tituló de Médico Veterinario en 1935 con su tesis "Diagnóstico Precoz del embarazo de la yegua mediante la reacción de Friedman" (La técnica de la reacción de Friedman-Brouha es una técnica de diagnóstico biológico de embarazo en la que se inyectan intravenosamente 15 a 20 ml de orina de una mujer embarazada a un conejo hembra que se sacrifica 24 a 48 horas después. Al examinar sus ovarios se evidencian folículos hemorrágicos, lo que confirma el embarazo).

Una vez graduado, fue contratado por el Ejército de Chile como oficial (Teniente, Médico veterinario) y destinado a la Escuela de Infantería de San Bernardo y se desempeñó también como docente de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Chile.

En 1936 contrajo matrimonio con María Isabel Ruiz Aldunate y comenzó una nueva etapa en su vida, tanto personal como profesional, al tomar un cargo en el Instituto Bacteriológico de Chile.

Se fue a vivir a una parcela, llamada "San Jorge", que quedaba en el camino que en esos años llevaba a Puente Alto. En esta parcela, que era propiedad del Instituto Bacteriológico, desarrolló los test de diagnóstico de embarazo que utilizó en su tesis y con la ayuda de su esposa, trabajó en investigación de manera permanente. En años posteriores se trasladó a vivir más cerca del Instituto, en Ñuñoa, donde siguió trabajando en temas relacionados con la fiebre aftosa y la rabia llegando a ocupar el cargo de Jefe del Departamento de Microbiología del Instituto de Bacteriología. Tuvo tres hijos: Luis Eduardo, Pedro Carlos y Jorge. De ellos uno fue médico veterinario.

LA VACUNA FUENZALIDA-PALACIOS O CRL

Una vez que se tuvo claro que la vacuna antirrábica era efectiva, la investigación se centró en disminuir sus complicaciones. En este contexto recordemos que ya se habían demostrado los siguientes eventos:

- Los accidentes neurológicos disminuían a medida que disminuía la masa de tejido nervioso de conejo inyectada en suspensión.
- El cerebro de ratones de menos de 10 días de edad (ratones lactantes) no producen, o en mucha menor frecuencia, accidentes paralíticos.
- En cerebro de ratón lactante se puede obtener una cantidad de virus casi cien veces superiores, por gramo de tejido, a lo que se obtiene en cerebro de conejo adulto.

Por lo tanto, se podía desarrollar una vacuna en ratones, que tuviese menos complicaciones y sin disminuir su capacidad inmunizante. Y esa fue la idea que motivó la investigación.

Eduardo Fuenzalida hizo equipo, para esta empresa, con el Dr. Raúl Palacios Von Helms. El Dr. Palacios trabajaba en el Instituto de Bacteriología y era virólogo encargado del área de virología del Instituto. Tenía una gran experiencia en laboratorio clínico. Incluso estuvo 12 meses en Estados Unidos, financiado por la fundación Guggenheim (1939-1940), especializándose en virología y específicamente en el virus de la rabia. ¡Qué mejor compañero como para realizar este proyecto! Sin embargo, no fue un proyecto aparatoso ni divulgado. Solo se perseguía hacer un descubrimiento que ayudara a los semejantes, pero como parte de las funciones del Instituto.

Uno de sus hijos recuerda ese período como normal, sin grandes expectativas y a su padre lo recuerda trabajando como siempre: metódico, ordenado, amigo de sus amigos, pero siempre dedicado al trabajo del laboratorio. En más de una oportunidad lo acompañó a los laboratorios los días sábado y domingo para "cosechar" cerebros de ratones y más de una vez tuvieron de mascota a algún afortunado roedor que se salvó de los experimentos. Incluso recuerda cómo utilizaban las cucharillas de curetaje en el laboratorio para extraer el tejido cerebral rico en virus de la rabia.

En este ambiente nació la famosa vacuna de cerebro de ratón lactante, o CRL o como se conoció después, **la vacuna Fuenzalida-Palacios**. El resultado de los estudios de la vacuna fue presentado el 18 de octubre de 1954 en la reunión de la Sociedad Chilena de Salubridad. Inicialmente se utilizó solamente en animales, sin embargo, a medida que los procesos de producción se fueron estandarizando y la vacuna se fue probando en más animales de experimentación, se decidió probarla en humanos. En 1958 el Dr. J.M. Borgoño, epidemiólogo del Servicio Nacional de Salud junto a Eduardo Fuenzalida y Raúl Palacios probaron la vacuna en voluntarios del liceo politécnico de San Bernardo. Se vacunaron 31 con la CRL y 33 con la vacuna Pasteur de cerebro de conejo. El estudio demostró que la nueva vacuna de cerebro de ratón lactante era 50 a 100 veces más eficiente en la generación de inmunidad que su predecesora.

Ahora sí que el impacto de la vacuna traspasó las fronteras chilenas. En 1960 el Servicio Nacional de Salud de Chile (SNS) autorizó el uso de la vacuna en humanos. En 1963 Uruguay autorizó el uso de la vacuna en sus fronteras; en 1964 la adoptaron Argentina y Perú; en 1965 Brasil y Venezuela. En 1966 lo hizo Colombia. En 1967 fue adoptada por México y Cuba. En 1969 Ecuador y Guatemala la adoptaron también. Finalmente toda Latinoamérica la adoptó como terapia contra la rabia. La vacuna Fuenzalida - Palacios había alcanzado rápidamente su madurez.

Fue un gran avance contra la rabia y por sus cualidades se utilizó en Chile hasta el 2002. El 2003 fue reemplazada por otro tipo de vacunas, que se preparan ya no en cerebros de animales sino en líneas celulares aisladas. Estas nuevas vacunas generan mayor inmunidad y por su puesto mucho menos riesgo de accidentes neurológicos.

DESPUÉS DE LA VACUNA CRL

Don Eduardo siguió trabajando en la vacuna contra la rabia. Sin embargo, ya era una persona con mucha experiencia en el rubro. Es por eso y por sus publicaciones e investigaciones, en 1965 fue contratado por la oficina Panamericana de Salud (OPS) como investigador y consultor en el tema de la rabia en el Centro Panamericano de Zoonosis, en Buenos Aires, Argentina.



Figura 3. Eduardo Fuenzalida con un nieto en el puerto de Buenos Aires (Cortesía de la Familia Fuenzalida Ruiz).

Atravesó los Andes con María Isabel, pero esta vez sin los hijos, que se quedaron en Chile. En esos años Buenos Aires era lo más cercano a Europa que había en este extremo de América. Los recuerdos que la familia tiene de esos años son de tranquilidad, estudio y paseos por esa ciudad. Fueron años productivos desde el punto de vista profesional y de muchos viajes a todo el continente americano. Don Eduardo enseñó su método en todos los países y difundió generosamente sus conocimientos.

Volvió a Chile en 1973, luego de acogerse a retiro. Sin embargo, continuó difundiendo e interesándose en la virología de la rabia.

México, Brasil y Colombia lo distinguieron por sus “servicios al país”. El Instituto Pasteur de París le honró con su medalla por su “importante aporte a la ciencia y a la salud de los pueblos”, que actualmente conserva su familia, y el Instituto de Salud Pública (ex Instituto de Bacteriología) construyó un busto en su honor en uno de sus patios interiores para recordar de manera permanente su aporte.

Eduardo Fuenzalida falleció el 19 de julio de 1976, a la edad de 64 años probablemente víctima de una insuficiencia renal. Le sobreviven un hijo, sus nietos y sus dibujos y pinturas, que fue otra de sus grandes pasiones.



Figura 4. Medalla del Instituto Pasteur de París. (Cortesía de la Familia Fuenzalida Ruiz).



Figura 5. Dibujo a lápiz de uno de sus hijos (Cortesía de la Familia Fuenzalida Ruiz).



Eduardo Fuenzalida (al centro) en las IV Jornadas Argentinas de Enfermedades Transmisibles 1972. (Cortesía de la Familia Fuenzalida Ruiz).

Fue un gran investigador y científico. Uno de los grandes motores del desarrollo que ha tenido Chile. Puso nuestro país en el mapa mundial de la investigación con inteligencia y constancia. Y de paso nos mostró que nunca hay que dejar de asombrarse y soñar. Que siempre se puede, pero lo que nunca ha de faltar es el esfuerzo para alcanzar lo que hemos soñado.

Agradecimientos a Don Pedro Fuenzalida Ruiz por su paciencia y apoyo para la confección de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <https://es.wikipedia.org/wiki/Rabia>
2. <https://es.wikipedia.org/wiki/Lyssavirus>
3. <https://es.wikipedia.org/wiki/Chiroptera>
4. https://www.sannicolos.gov.ar/index.php?b=cultura&pagina=23_1886_1887_ley_organica_de_municipalidades&bb=opcion5
5. <http://www.buenosaires.gob.ar/institutopasteur/historia>
6. <http://www.museomedicina.cl:8080/dspace/bitstream/handle/123456789/1224/MD0000615.jpg?sequence=3>
7. Huerta-Torrijos J et al. Accidente parálítico posvacunal (rabia) (APPV). Informe de un caso. Rev. Asoc. Med. Crit. Ter. Intensiva;10(6):280-3, nov.-dic. 1996.
8. <http://www.tecnovet.uchile.cl/index.php/RT/article/view/5282/5162>
9. https://es.wikipedia.org/wiki/Pedro_Le%C3%B3n_Loyola
10. http://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/Reaccion_de_Friedman-Brouha
11. <http://www.gf.org/fellows/all-fellows/raul-palacios-von-helms/>
12. Paillacar E. El Doctor Eduardo Fuenzalida y el mejoramiento de la vacuna antirrábica en Chile. Archivos de Medicina Veterinaria Vol XIII número 1. 1981. Pág 7-12.
13. Vigilancia de la rabia. Chile, 2008-2013. Boletín ISP, Vol.3, número 9. Agosto 2013
14. Ledermann D., Walter. En los 500 años del descubrimiento: Colones y Pinzones de la microbiología. Rev. chil. infectol. [online]. 2003, vol.20, suppl. [citado 2015-10-21], pp. 18-20. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&
15. Laval R, Enrique y Lepe I, Paulina. Una visión histórica de la rabia en Chile. Rev. chil. infectol. [online]. 2008, vol.25, n.2 [citado 2015-10-21], pp. S2-S7. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182008000200014&Ing=es&nrm=iso>. ISSN 0716-1018. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182008000200014>.
16. Laval R., Enrique. La primera comunicación sobre rabia en Chile por el cirujano de la Armada don Pedro Videla Órdenes. Rev. chil. infectol. [online]. 2003, vol.20, suppl. [citado 2015-10-21], pp. 102-104. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020200036&Ing=es&nrm=iso>. ISSN 0716-1018. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182003020200036>