

Revista Electrónica Nova Scientia

Efecto de la aplicación de la vacuna antirrábica en
canes vacunados durante la campaña de vacunación
antirrábica masiva en Lima, Perú en 1993

Effects of the application of anti-rabies vaccine in
dogs that were vaccinated during the massive
antirabies vaccination campaign in Lima-Peru in 1993

**Augusto Rodríguez¹, M. Villanueva², H. Arana², L. Rengifo² y
Jaime R. Sánchez-Venegas³**

¹Laboratorio de Diagnóstico de Rabia, Instituto Nacional de Salud Pública, Lima

²Laboratorio de Diagnóstico de Rabia, Centro Antirrábico de Lima (CAL), Lima

³Instituto de Medicina Tropical “Daniel Alcides Carrión” de UNMSM, Lima

Perú

Augusto Rodríguez. E-mail: arodrifa@hotmail.com

Resumen

En el presente trabajo se determinó la respuesta inmune posterior a las campañas de vacunación antirrábica masiva realizadas en 19 distritos de la ciudad de Lima. El método utilizado fue la titulación de anticuerpos antirrábicos mediante la prueba de seroneutralización en ratón, técnica que fue aplicado a un muestreo significativo de sueros sanguíneos de la población de canes vacunados. Se tomaron al azar 54 muestras de canes mordedores que ingresaron al Centro Antirrábico de Lima para ser observados clínicamente por un periodo de 10 días. De las 54 muestras de suero que se sometieron a la prueba, 28 (52%) fueron positivos (títulos de 0,5-8,39 UI/ml), mientras que las 26 (48%) muestras restantes dieron títulos inferiores a 0,5 UI/ml y otros fueron negativos a la prueba. El grupo etáreo de mayor muestreo correspondió a la población de canes de más riesgo (1-3 años de edad). En este grupo etáreo, 14 canes (26%) presentaron sueros con títulos de protección, mientras que en 18 canes (33%) la prueba fue negativa. En lo referente al sexo, el grupo de canes machos (considerados de mayor riesgo) presentaron mayor número de individuos (44 canes) respecto al grupo de hembras (10 canes) y solo en 24 canes machos (45%) dieron títulos de protección antirrábica. En conclusión, podemos decir que el 52% de canes vacunados durante las anteriores campañas de vacunación antirrábica masiva en la ciudad de Lima, en 1993, tuvieron títulos de anticuerpos protectores contra el virus de la rabia.

Palabras clave: seroneutralización, titulación de anticuerpos, vacunación antirrábica, protección antirrábica.

Recepción: 18-02-2010

Aceptación: 01-03-2011

Abstract

In this work we determined the immune response after anti-rabies vaccination campaigns massive in 19 districts of the Lima city. The method used was the titration of anti-rabies antibodies by serum neutralization test in mice, a technique that was applied to a significant sample of blood serum of the canine population vaccinated. It took 54 random samples of dogs' teething rings that joined the Center for Anti-rabies of Lima to be clinically observed for a period of 10 days. Of the 54 serum samples that were tested, 28 (52%) were positive (titres of 0.5-8.39 IU/ml), whereas 26 (48%) remaining samples gave titres below 0.5 IU/ml and others were negative to the test. The age group of the largest sampling counted to population of dogs most risk (1-3 years old). In this age group, 14 dogs (26%) had sera with protection, whereas 18 dogs (33%) the test was negative. With regard to sex, the group of male dogs (considered higher risk) had a greater number of individuals (44 dogs) with respect to the group of females (10 dogs) and only 24 male dogs (45%) gave evidence of protection anti-rabies. In conclusion, we can say that 52% of dogs vaccinated during the previous massive campaigns of vaccination against rabies in Lima in 1993, had protective antibody titers against rabies virus.

Keywords: serum neutralization, antibody titres, anti-rabies vaccination, anti-rabies protection.

Introducción:

La rabia es una enfermedad incurable zoonótica que produce una encefalitis aguda, progresiva y fatal, causada por un virus de la Familia *Rhabdoviridae*. Este virus rábico afecta a varias especies de animales entre ellos canes y murciélagos, los cuales son considerados reservorios. La transmisión es entre animales de sangre caliente y en el caso del hombre cuando es atacado por especies infectadas, produciendo zoonosis (López y col 1992, Hoff y col 1993).

La medida de control más efectiva para evitar los rebrotes cíclicos de esta enfermedad y lograr una disminución de la curva epidemiológica de la rabia, es la vacunación antirrábica masiva de la población de canes en zonas urbanas, debido a que el can es considerado el principal reservorio natural de la rabia urbana y responsable de la transmisión de la enfermedad al ser humano y otros animales (Szyfres 1982, De Salas y col 1989, Favoreto y col 1993).

Las primeras evidencias de rabia reportadas en el Perú como una enfermedad endémica, remonta a 1803, constituyéndose desde entonces como un problema latente en salud pública (Unanue 1815). Los registros cronológicos de casos de rabia desde 1938 hasta la fecha nos muestran la presencia de dos grandes picos en la curva epidemiológica de rabia, lo cual indica que esta enfermedad tiene un comportamiento cíclico. El primer pico se dio en 1966, con 1372 casos y el segundo en 1982, con 1939 casos de rabia canina y con más de 21 personas fallecidas por este mal, motivo por el cual se originó un gran despliegue de campaña de eliminación de canes que se inició en 1982 y culminó en 1990 (Gutiérrez 1955, Málaga 1970, CAL 1982). Es en 1982, en que el departamento de Lima registró la tasa más alta de rabia en canes (216,13 por 100.000), y para el año siguiente, gracias a las campañas de eliminación masiva (usando estricnina sulfato) y luego campañas de vacunación, esta tasa disminuyó considerablemente a 36,1 por 100.000, continuando con la disminución de ésta, hasta alcanzar la cifra de cero en el año 1985 (Málaga y López 1984, MINSa 1985).

Siguiendo las recomendaciones establecidas en el año 1980, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través del Programa Regional para la Eliminación de la Rabia, que consiste en tener una cobertura de vacunación superior del 70% de la población de canes estimados (OPS 1992). Se procedió a realizar campañas de vacunación antirrábica masiva en Lima a partir de 1990, después de un silencio epidemiológico de cinco años de casos positivos. La decisión de reiniciar la campaña de vacunación se debió a la aparición de dos casos positivos de rabia, los que fueron identificados que procedían del departamento de Junín (considerados como casos

“importados”). Esta campaña de vacunación se extendió durante todo el año 1991 y febrero-marzo de 1993, como una actividad de control inmediata a fin de evitar la propagación de la enfermedad (Rodríguez 1993).

En 1991 no se reportaron casos de rabia, pero en 1992 se inició un brote de rabia en la población de canes, verificándose en su inicio con 52 casos en canes y 2 casos en humanos. En 1993 se acentuó el problema, con un total de 360 casos en canes y 18 casos en humanos, en esta ocasión la curva epidemiológica no alcanzó los valores críticos del año epidémico (1982), debido a que la población de canes estaba protegida por las campañas masivas de vacunación realizadas durante 1991. Sin embargo, el problema de la ciclicidad, la endemidad y la aparición de brotes esporádicos se seguirán repitiendo hasta que no se estudien una serie de aspectos epidemiológicos, biológicos y de recursos humanos; como es la biología del can, la relación hombre-can, etc (Chomel 1993).

Desde 1987 hasta la fecha, no se tiene información sobre el estudio del efecto de la vacunación antirrábica masiva en el sistema inmune de los canes vacunados en nuestro medio, como medida de reducción del principal factor de riesgo para la perpetuación del virus de la rabia (Rodríguez 1993). La nueva epizootia que se presentó en 1993, muy similar a la ocurrida en 1990, mostró un incremento alarmante de la curva epidemiológica, a pesar de que se había vacunado masivamente a la población de canes de Lima metropolitana en los meses de febrero y marzo de ese año. Este incremento de la curva epidemiológica indujo a pensar que la protección de los canes vacunados no fue eficiente. La necesidad de averiguar sobre la protección de estos animales conllevó a realizar el presente trabajo, teniendo como objetivo determinar el nivel de protección (anticuerpos neutralizantes al virus rábico) en los canes vacunados que llegaron al Centro Antirrábico de Lima para someterse a un control clínico.

Método

Lugar de estudio y toma de muestras

La ciudad de Lima esta situada en la costa central del Perú, ubicada a una altitud de 101 msnm y con una población actual de 8 millones de habitantes. En 1993, año en que se realizó el presente trabajo, contaba con una población aproximada de 5 millones. Para efectuar los experimentos se tomaron muestras de sangre de 54 canes mordedores, procedentes de 19 distritos (ver cuadro 2),

en los cuales se hicieron campañas de vacunación antirrábica masiva. La toma de muestras fue considerada al azar, según la llegada de los canes al Centro Antirrábico de Lima para someterse a un control clínico (cuarentena de 10 días).

Extracción de sangre

Para la extracción de sangre, se consideró que el animal tenga como requisito una vacunación antirrábica de 9 meses de antigüedad a fin de asegurar la formación de anticuerpos. Además se registró en la ficha clínica la edad, sexo y número de canes y personas en casa. La sangre (4 a 8 ml) fue extraída de la vena cefálica del can usando jeringas descartables con aguja 18G x 1¹/₂. El suero sanguíneo fue separado por centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos, después que se dejó coagular la sangre a temperatura ambiente por media hora. Los sueros sanguíneos fueron rotulados y almacenados correctamente a -20°C por un periodo máximo de 3 meses antes de ser procesados por la prueba de seroneutralización.

Prueba de seroneutralización

Los sueros obtenidos fueron sometidos a la prueba de seroneutralización en ratones albinos suizos, cepa *BalbC* (12 a 15 g de peso), los que fueron proporcionados por el bioterio del Centro Nacional de Productos Biológicos (CNPB) del INS. Para el proceso de la prueba de seroneutralización se siguió la metodología estandarizada por la OMS, cuyos expertos recomiendan que sean considerados inmunes al virus los sueros con título de 0,5 UI/ml, valor mínimo considerado como título de protección contra el virus de la rabia (WHO 1992, Favoretto y col 1993). Los sueros fueron procesados por una sola vez debido a que el presupuesto no permitió realizar por duplicado, pero teniendo en consideración que los resultados simples permiten inferir con un margen de error del 2% en la prueba.

Tamaño muestral y análisis de datos

El tamaño de la muestra ha sido calculado en base al efecto de la respuesta inmune del organismo de los canes a la aplicación de la vacuna antirrábica, con la probabilidad de $P < 0,97$ (probabilidad de obtener al menos 0,5 UI/ml de título de anticuerpos en el suero sanguíneo) y $Q < 0,03$ (probabilidad de obtener menos de 0,5 UI/ml de título de anticuerpos en el suero sanguíneo) y con un nivel de confianza de 95% ($e = 0,05$) en el que se aplica la siguiente fórmula matemática.

$$N = \frac{z^2 \cdot p \cdot q}{e^2} \qquad N = \frac{(1,96)^2 (0,97) (0,03)}{(0,05)^2} = 45$$

Desarrollando la fórmula, se determinó que es necesario usar al menos 45 muestras de suero sanguíneo para hacer inferencias estadísticas.

Resultados

Interpretación de los títulos obtenidos en las muestras de suero

De las 54 muestras de sueros sanguíneos que se sometieron a la prueba de seroneutralización, 28 sueros (52%) tuvieron títulos de anticuerpos entre 0,5 y 8,39 UI/ml, considerándose a este grupo de sueros con títulos de protección en base a las recomendaciones de la OMS (títulos $\geq 0,5$ UI/ml son inmunes al virus). Otros 4 sueros sanguíneos (7%) resultaron con valores por debajo del título de protección (3 sueros con títulos de 0,4 UI/ml y 1 suero con 0,48 UI/ml), este grupo de muestras de suero fueron considerados que están en proceso de aumento del título de anticuerpos. Los 22 sueros restantes (41%) fueron negativos a la prueba de seroneutralización. El mayor porcentaje (28%) de sueros sanguíneos que dan valores de títulos con grado de protección, se ubican en el intervalo comprendido entre 0,5-1,0 UI/ml (ver cuadro 1).

Cuadro 1. Distribución de sueros sanguíneos por reacción a la prueba de seroneutralización.

Títulos (UI/ml)	Nº de sueros	%
0,4 - 0,49	4	7
0,5 - 1	15	28
> 1 - 2	6	11
> 2 - 3	1	2
4,5	1	2
6 - 7	4	7
8,39	1	2
Negativos	22	41
Total	54	100
Promedio de títulos 1,18 UI/ml		

Distribución de los sueros según la procedencia de los canes

La distribución de los sueros sanguíneos según la procedencia de los canes que llegaron al Centro Antirrábico de Lima, no permite realizar inferencias estadísticamente significativas, debido a que la muestra es muy dispersa. Por ello, el cuadro 2, es tan solo ilustrativo y para tener referencia de los lugares de procedencia de los canes.

Cuadro 2. Distribución de canes vacunados según su procedencia y protección antirrábica.

Distritos	Canes	Protección	
		Positiva ^a	Negativa
Lima	8	5	3
Los olivos	5	2	3
Ate Vitarte	3	2	1
La Victoria	1	1	0
San Miguel	5	3	2
S.M. Porres	5	1	4
Rimac	4	2	2
S.J. Lurigancho	2	2	0
Surco	4	2	2
Barranco	1	1	0
Breña	3	1	2
El Agustino	1	1	0
Callao	4	3	1
La Molina	1	0	1
Santa Anita	3	2	1
Pueblo Libre	1	0	1
Surquillo	1	0	1
Magdalena	1	0	1
Independencia	1	0	1
Total	54	28	26

(a) Suero con títulos $\geq 0,5$ UI/ml

Interpretación por grupos de edad

El grupo etáreo mayormente muestreado correspondió a la población de más riesgo (canes entre 1-3 años de edad), grupo en el cual generalmente está comprendido el mayor número de canes vacunados. En este grupo etáreo, 14 canes (26%) presentaron sueros con valores de títulos de protección, mientras que 18 canes (33%) mostraron negatividad a la prueba de seroneutralización, indicando que no estaban protegidos contra el virus de la rabia. En el grupo de canes mayores de 3 años, 9 de ellos (17%) arrojaron valores de títulos de protección y 6 canes (11%) mostraron que no estaban protegidos. En el grupo de canes comprendidos entre 7 meses a

1 año, 4 de ellos (7%) mostraron títulos de protección contra el virus, mientras que 1 can (2%) no estaba protegido. El único can, cuya edad estaba entre 3 y 6 meses, no tenía protección antirrábica (ver cuadro 3).

Cuadro 3. Distribución de canes vacunados según su grupo etáreo y capacidad de protección antirrábica.

Grupo etáreo	Canes vacunados		Protección			
			Positiva ^a		Negativa	
	Nº	%	Canes	%	Canes	%
3 - 6 meses	1	2	0	0	1	2
7m - 1 año	5	9	4	7	1	2
> 1 - 3 años	32	59	14	26	18	33
>3 - mas años	15	28	9	17	6	11
No informa edad	1	2	1	2	0	0
Total	54	100	28	52	26	48

(a) Suero con títulos $\geq 0,5$ UI/ml

Interpretación según sexo

En lo referente al sexo, el grupo de canes machos (considerados los de mayor riesgo) presentaron mayor número de individuos (44 canes) respecto al grupo de hembras (10 canes). En el grupo de canes machos, 24 de ellos (45%) mostraron tener protección antirrábica y 20 canes (37%) no tenían protección contra el virus. En el grupo de canes hembras, 4 canes (7%) estaban protegidas y los otros 6 canes (11%) no mostraron protección antirrábica (ver cuadro 4).

Cuadro 4. Distribución de canes vacunados según sexo y capacidad de protección antirrábica.

Sexo	Canes vacunados		Protección			
			Positiva ^a		Negativa	
	Nº	%	Canes	%	Canes	%
Macho	44	82	24	45	20	37
Hembra	10	18	4	7	6	11
Total	54	100	28	52	26	48

(a) Suero con títulos $\geq 0,5$ UI/ml

Interpretación por frecuencia de vacunaciones

El mayor número de canes fueron registrados como vacunados por primera vez (primo vacunado); y de este grupo, 13 de ellos (24%) mostraron protección antirrábica (positivos) y los otros 7 canes (13%) dieron resultados negativos a la prueba. Del grupo de canes que fueron vacunados dos veces, 5 de ellos (9%) mostraron protección antirrábica y los otros 10 (19%) fueron negativos a la prueba. En el grupo de canes que fueron vacunados tres a más veces, 4 de ellos (7%) mostraron protección al virus y los otros 4 (7%) no mostraron protección al virus por presentar títulos menores a 0,5 UI/ml. Hubo un último grupo de 11 canes que no se tuvo información de haber sido vacunados. En este grupo, 6 muestras de sueros sanguíneos (12%) indicaron que estaban protegidos, mientras que las 5 muestras restantes (9%) fueron negativas a la prueba (ver cuadro 5).

Cuadro 5. Distribución por frecuencia de canes vacunados y nivel de protección.

Frecuencia de vacunación	Canes vacunados		Nivel de protección					
			Protegidos ^a		No protegidos ^b		Negativos	
	Nº	%	Canes	%	Canes	%	Canes	%
Una vez	20	37	13	24	-	-	7	13
Dos veces	15	28	5	9	-	-	10	19
Tres a más veces	8	14	4	7	4	7	-	-
No informados	11	21	6	12	-	-	5	9
Total	54	100	28	52	4	7	22	41

Sueros con títulos (a) $\geq 0,5$ UI/ml, (b) $< 0,5$ UI/ml

Discusión

Las campañas de vacunación masiva antirrábica de canes efectuados por el Centro Antirrábico de Lima desde 1990 hasta marzo de 1993, fueron efectuados en base a las recomendaciones de la OMS (cobertura de más del 70% de la población de canes), a fin de prevenir nuevos ciclos epidemiológicos de zoonosis humana como el que apareció en el año 1980 (Málaga y López 1984). Los resultados encontrados en este estudio, determinación de títulos de anticuerpos, realizados en 54 muestras de suero sanguíneo de canes que llegaron al Centro Antirrábico de

Lima, mostraron que un 52% de ellos estaban protegidos después de realizadas las campañas masivas de vacunación.

Al comparar nuestros resultados con otros trabajos serológicos semejantes desarrollados en nuestro país, encontramos resultados muy variables como el de Valderrama y col (2004), quienes encuentran un 67% de protección al analizar 70 canes mordedores de 26 distritos de Lima. Mientras que López y col (2007), realizando encuestas serológicas en 101 y 199 canes de los distritos de Tambo Grande (Piura) y Juliaca (Puno) después de una campaña de vacunación antirrábica, encuentran que solo 28 y 34% de los canes estaban protegidos. Sin embargo, otros estudios de inmunidad desarrollados en Lima, como el trabajo de Chomel y col (1988), donde después de que el grupo francés Bioforce vacunó la ciudad de Lima mediante una campaña antirrábica masiva y obtuviera muestras de 198 canes de 20 distritos de Lima, a los 12 meses de vacunación, encontró que más del 95% de los canes estaban protegidos. Otros estudios realizados en otros países aplicando técnicas similares al que usamos y otros métodos distintos, encuentran niveles de protección similares que el nuestro (Delgado y Carmenes 1997, Da Silva y col 2002), mientras que en otros encuentran niveles de protección mayores (Almeida y col 1997).

Estos resultados diversos nos muestran que la protección de los canes después de una campaña de vacunación antirrábica depende del tipo de vacuna que se aplica, el tiempo de medición de los anticuerpos, número de dosis previa y refuerzo vacunal (Seghaier y col 1999, Almeida y col 1997, Rigo y Honer 2006).

En general, las interferencias del efecto de una campaña de vacunación se suele atribuir a una buena o mala calidad de la vacuna. Sin embargo, los métodos de elaboración de vacunas antirrábicas tanto de uso veterinario como humano son los mismos y obedecen a normas técnicas estandarizadas por la OMS, a esto se incluyen la calidad del antígeno que se usa para preparar la vacuna, que es la misma en ambos casos, con la única diferencia de la concentración: empleándose el 5% para canes y el 1% para humanos. Sin embargo el efecto deseado del tratamiento en humanos es casi del 100% (Díaz y col 1989).

Por otro lado, el bajo nivel de protección de canes vacunados encontrados en nuestro medio, puede considerarse a la existencia de factores que interfieren el efecto inmediato deseado en las campañas de vacunación. Estos factores son intrínsecos (propios del animal) como extrínsecos (propios del manejo de la campaña de vacunación). El factor intrínseco principal tiene que ver con el estado del sistema inmune del animal. La inmunodeficiencia causada por enfermedades del

sistema inmune es factor condicionante para la nula o deficiente respuesta a la aplicación de la vacuna. Estas enfermedades son causadas por diferentes agentes en los que tiene un rol importante el alto nivel de consanguinidad de la población canina en el Perú (Rodríguez 1993).

El factor extrínseco esta relacionado con el manejo de la campaña de vacunación, hay diferencias extremas en el tratamiento de vacunación antirrábica en humanos frente al que se realiza en las campañas de vacunación antirrábica canina. Esto tiene que ver con la diferencia que se da en el tratamiento. Mientras que en el humano se observa estrictamente los procedimientos mínimos requeridos para el éxito del tratamiento, en el caso de las campañas de vacunación antirrábica canina existen factores condicionantes que limitan la estricta observación de los procedimientos mínimos requeridos, algunos de los cuales son el personal especializado que realiza el tratamiento, el manejo y cuidado del biológico, el seguimiento y observación del paciente entre otros (Rodríguez 1993).

Es importante remarcar el manejo y cuidado que debe tenerse del producto biológico en toda su cadena de producción, desde la salida del laboratorio hasta su correcta aplicación. Las vacunas tanto humanas como de uso veterinario fueron preparadas por el Centro Nacional de Productos Biológicos (CNPB) del INS, en base a las normas técnicas aprobadas por el comité de expertos en rabia de la OMS. No obstante, antes de iniciar la vacunación, es muy importante que el personal encargado, deba percatarse de las normas de fabricación (cantidad de virus por ml, prueba de potencia, almacenamiento y cadena de frío), así como también de la segunda prueba de potencia en campo. Una vez cotejadas, debe seguirse las técnicas de vacunación que recomienda la OMS (Arana 1985).

Estos bajos niveles de protección en nuestro medio, atribuida a una lenta reducción de susceptibilidad de la población de canes vacunados, hace que la curva endémica de la rabia en nuestro medio sea más prolongada, requiriéndose hasta tres años para obtener un control eficiente.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se recomienda incluirlas en la planificación para el desarrollo de futuras campañas de vacunación, como factores de riesgo para el éxito en la reducción inmediata y mantenimiento de la curva endémica de rabia. De tal manera que para el tratamiento antirrábico de las campañas de vacunación antirrábica canina, se observe lo más estrictamente posible las normas de seguridad empleadas para el éxito de la vacunación antirrábica en humanos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los profesionales y al personal auxiliar que participaron en la campaña de vacunación antirrábica masiva y en el control clínico de los perros que se internaron en el Centro Antirrábico de Lima. Así mismo agradecen al Instituto Nacional de Salud, por proporcionar las vacunas antirrábicas para la campaña de vacunación y por los ratones de laboratorio para la prueba de seroneutralización.

Referencias

- Almeida MF, EA Aguilar, LA Martorelli, D Presotto, MM Brendão, OA Pereira. (1997). Resposta imune humoral de cães á vacina inativada, de cérebro de camundongos lactentes, utilizada nas campanhas anti-rábicas no Brasil. *Rev Saude Publica* 31, 502-07.
- Arana HM. (1985). Programa de control de rabia en el área hospitalaria N° 21 Breña-Jesús María. *Informe N° 1*, Hospital Base Arzobispo Loayza. Lima, Perú.
- CAL, Centro Antirrábico de Lima. (1982). Informe estadístico de casos de rabia canina y humana. Oficina de estadística del Centro Antirrábico de Lima, Perú.
- Chomel B, G Chappuis, F Bullón, E Cárdenas, TD de Beublain, M Lombard, E Giambruno. (1988). Mass vaccination campaign against rabies: are dogs correctly protected? The Peruvian experience. *Rev Infect Dis.* 10, 697-702.
- Chomel BB. (1993). The modern epidemiological aspects of rabies in the world. *Comp. Immunol Microbiol Infect Dis.* 16, 11-20.
- Da Silva LH, CE Bissoto, C Carvalho, TS Cardoso, DM Pinheiro, SH Perri. (2002). Comparison between the counter immunoelectrophoresis test and mouse neutralization test for the detection of antibodies against rabies virus in dog sera. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 97 (2): 259-61.
- De Salas C, F Bullón, A Málaga, J Nakajata, A Rodríguez. (1989). Perfil de la rabia en el Perú. *Anales del seminario nacional de zoonosis y enfermedades de transmisión alimentaria*. MINSA, Lima-Perú, 03-04 de Julio.
- Delgado S, P Cármenes. (1997). Immune response following a vaccination campaign against rabies in dogs from northwestern Spain. *Prev Vet Med* 31, 257-61.

- Díaz AM, N Dellepiane, LF Palomo. (1989). Antirabies vaccine from the brain of the suckling rat: Antigen composition and immunogenic capacity. *Bol Oficina Sanit Panam* 107, 185-95.
- Favoretto AR, ML Carrier, MS Tino, A Assis, CR Zanetti, OAC Pereira. (1993). Reduced Schedule of Human Anti-rabies With Fuenzalida & Palacios Vaccine. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 35, 281-4.
- Gutiérrez D. (1955). La Rabia en el Perú. *Rev. Med. Hospital Obrero Guillermo Almenara, Instituto Peruano de Seguridad social*, Vol. 4.
- Hoff GL, GF Mellon, MC Thomas, DH Giendinghagen. (1993). Bats, Cats and rabies in an urban community. *South Med. J.* 86, 1115-8
- López A, P Miranda, E Tejada, DB Fishbein. (1992). Outbreak of human rabies in the Peruvian jungle. Oficina General de Epidemiología. *Lancet* 339, 408-11.
- López R, A Díaz, E Condori. (2007). Susceptibilidad canina a rabia después de una campaña de vacunación en zonas endémicas del Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 24 (1): 13-19.
- Málaga A. (1970). Informe de Asesoría al Ministerio de Salud para el Programa Piloto de Vacunación Antirrábica Masiva. Informe OPS, Lima-Perú.
- Málaga A y E López. (1984). Evolución de la Rabia. Lima-Perú. *Bol. Inst. Nac. Salud*. 5, 1-40.
- MINSA, Ministerio de Salud, Perú. (1985). Evaluación del Programa Nacional de Control de Rabia. Dirección de Salud de las Personas, Lima, 1980-1984. *Informe Técnico*. Lima.
- OPS, Organización Panamericana de la Salud. (1992). Estrategia y plan de acción para la eliminación de la rabia humana en América Latina para el final de la década 1980. Guayaquil.
- Rigo L, MR Honer. (2006). Titulação de anticorpos contra o vírus da raiva em cães, em Campo Grande, MS, na Campanha Anti-Rábica de 2003. *Rev Soc Bras Med Trop* 39(6): 553-55.
- Rodríguez A. (1993). Informe anual de rabia en el Perú. Instituto Nacional de Salud. Boletín informativo. Laboratorio Nacional de Diagnóstico de Rabia. Lima, Perú.

Seghaier C, F Cliquet, S Hammami, T Aouina, M Aubert. (1999). Rabies mass vaccination campaigns in Tunisia: are vaccinated dogs correctly immunized?. *Am J Trop Med Hyg* 61(6): 879-84.

Szyfres B. (1982). Zoonosis and communicable diseases common to man and animals. World Health Organization. Washington DC. USA.

Valderrama A, A Díaz, R López-Ingunza. (2004). Cobertura inmunológica antirrábica de canes mordedores ingresados al Centro Antirrábico de Lima. Primer Seminario Internacional de Zoonosis y Enfermedades Transmitidas por Alimentos. Lima, MINSA.

Unanue H. (1815). Observaciones sobre el clima de Lima y su influencia en los seres organizados en especial el hombre. Segunda Edición, reconocimiento Real Cédula de 9 de mayo 1915, Virreinato del Perú.

WHO, World Health Organization. (1992). Report of the expert committee on rabies in Ginebra. *Tenth report* Ginebra: WHO N° 909.

