

Paseando al perro y moviendo al gato: serología de la rabia en el contexto de los esquemas internacionales de viaje de mascotas

R. G. Zanoni¹, Ph. Bugnon², E. Deranleau¹, T. M. V. Nguyen¹, D. Brügger¹

¹Centro Suizo de la Rabia, Instituto de Virología Veterinaria, Universidad de Berna, ²Instituto de Ciencias Animales de Laboratorio, Universidad de Zúrich

Resumen

Se analizaron datos de 13,469 muestras de sangre obtenidas de 10,999 perros y 2,470 gatos analizados en busca de anticuerpos neutralizantes para la rabia en el marco de esquemas de viaje de mascotas para detectar factores únicos y combinados que influyen en los títulos y fallos de los anticuerpos. El período de tiempo entre la vacunación y la obtención de la muestra de sangre se confirmó como una fuente importante de fracaso en perros con una proporción del 23 % a los 4 meses después de la vacunación primaria (dosis única). Las fallas en perros y gatos (título < 0.5 UI) se redujeron significativamente después de la doble vacunación primaria (2 dosis en un plazo de 7 a 10 días), aunque las fallas alcanzaron niveles comparables en perros tan pronto como 6 meses después de la vacunación. Por el contrario, el fracaso después de la vacunación fue generalmente inferior al 5% en perros y ausente en gatos después de un refuerzo aplicado al menos 12 meses después de la vacunación primaria única. Diferencias estadísticamente significativas entre los fallos de las marcas de vacunas «Rabisin» (1.5 %), «Defensor» (6.7 %), «Nobivac Rabies» (11.0 %) y «Rabdomun» (18.2 %) fueron encontrados en perros, pero también entre los títulos inducidos en gatos. Se encontraron diferencias significativas entre diferentes razas de perros con algunas razas pequeñas que muestran una capacidad de respuesta significativamente mayor. En conjunto, un nuevo régimen para la vacunación contra la rabia que consiste en la doble vacunación primaria con un breve intervalo de 7 a 10 días y un refuerzo de un año parece ser muy recomendable para perros y gatos.

Introducción

Los ensayos de serología de la rabia por neutralización sérica (Smith et al., 1973; Cliquet et al., 1998) se han vuelto ampliamente utilizados en perros y gatos después de la primera introducción de un esquema de viaje de mascotas

(PETS) en Suecia y Noruega en lugar de las regulaciones clásicas de cuarentena (Klingeborn y Krogsrud, 1993). Este ha sido un progreso importante hacia un procedimiento más humano para la importación segura de mascotas de zonas endémicas de rabia canina a países libres de rabia. En

Michele Pagano



562 Artículo original

PETS, la cuarentena fue sustituida por la vacunación, el control serológico de los anticuerpos neutralizantes que se correlacionan con la protección y un período de espera antes de la importación. El período de espera explica la incubación de una posible exposición a la rabia antes de la vacunación, ya que una sola dosis no garantizaría la protección como tratamiento postexposición (Cho y Lawson, 1989; Blancou et al., 1991; Clark y Wilson, 1996; Mitmoonpitak et al., 2002; OMS, 2005; OMS, 2007). El PETS en el RU se estableció en 2000 (Fooks et al., 2002), seguido por el PETS Europa implementado en Suiza en 2003 (Bundesamt für Veterinärwesen, 2003b) y en Europa en 2004, respectivamente, y otros esquemas nacionales basados en los mismos principios (Takahashi-Omoe et al., 2008). En el marco del modelo sueco/noruego, en el que las pruebas de anticuerpos neutralizantes de la rabia no deben realizarse antes de 4 meses después de la última vacunación contra la rabia, el carácter de corta duración de los anticuerpos neutralizantes en una cierta proporción de los animales se hizo evidente de inmediato (Klingeborn y Krogsrud, 1993) y fue confirmado por varios laboratorios implicados (Cliquet et al., 2003; Mansfield et al., 2004). La solución operativa obvia a esto fue una doble vacunación primaria en un intervalo corto de 7 a 10 días, que también fue adoptada como una recomendación oficial por las autoridades suizas (Bundesamt für Veterinärwesen, 2003a). A lo largo de los años de experiencia práctica desde su introducción, PETS ha demostrado ser una alternativa segura a la cuarentena si no se elude por la importación ilegal (Zanoni y Breitenmoser, 2003; Cliquet et al., 2005; Equipo francés de investigación multidisciplinar, 2008; Eurosurveillance, 2008; Van Gucht y Le Roux, 2008; Dacheux y Bourhy, 2008). El objetivo de este trabajo fue identificar y confirmar los factores de riesgo de fracaso en las pruebas serológicas sobre la base de un gran número de animales analizados en Suiza, estudiar el efecto de las vacunas repetidas e identificar posibles implicaciones para las recomendaciones para los regímenes de vacunación contra la rabia en las mascotas.

Animales, Materiales y Métodos

Animales y recopilación de datos

Los datos de 13,469 muestras de sangre tomadas de 10,999 perros y 2,470 gatos entre el 23 de julio de 1997 y el 26 de junio de 2009 (12 años) con información completa sobre las variables obligatorias fueron incluidos en este estudio. Los datos sobre los animales se recopilaron sobre la base del formulario de solicitud de serología de la rabia animal y se almacenaron en una base de datos de Windows Access®. Aparte de los datos personales sobre el veterinario y el propietario, se registraron los siguientes datos epidemiológicamente relevantes: identificación única del animal (número de microchip o tatuaje), especie, fecha de recogida de la muestra de sangre, fecha de la última vacunación (variables obligatorias para la notificación), fecha de nacimiento, sexo, raza, número total de vacunas contra la rabia, fecha de primera vacunación, nombre (marca) de la vacuna.

Extracción de sangre

Los veterinarios obtuvieron muestras de sangre entera sin anticoagulantes ni sueros de perros y gatos en el marco de los servicios de diagnóstico prestados por el Centro Suizo de Rabia para la determinación de títulos de anticuerpos neutralizantes de la rabia. Estos animales habían sido vacunados contra la rabia durante diferentes períodos de tiempo antes de viajar internacionalmente con sus dueños. Los sueros se recuperaron como sobrenadante de sangre entera coagulada por centrifugación a 1,400 g durante 10 min a temperatura ambiente. Todas las muestras se almacenaron a -20°C antes de la prueba (generalmente dentro de una semana).

Prueba de neutralización de la rabia (prueba de inhibición rápida del enfoque fluorescente, RFFIT)

Una adaptación de microtitulación de RFFIT en bandejas de cultivo de tejido de microtítulo de 96 pozos se realizó esencialmente como se describe (Smith et al., 1973; Zalan et al., 1979). Se utilizó un conjunto de sueros humanos calibrados con la 2a preparación estándar internacional para la inmunoglobulina de rabia (Lyng, 1994) para la determinación de la potencia neutralizadora de los sueros de prueba y CVS-11 (Challenge Virus Strain, Cliquet et al., 1998) fue utilizado como virus de desafío. Los títulos de anticuerpos neutralizantes del virus (VNA) se calcularon de acuerdo con Spearman-Kaerber (Spearman, 1908; Kaerber, 1931) extrapolando la dilución de la muestra reduciendo el número de campos microscópicos fluorescentes al 50 % y las unidades internacionales (UI) se determinaron mediante el control estándar (9.0 UI/ml).

Evaluación de datos

El resultado de la prueba se almacenó cuantitativamente como un título en unidades internacionales (UI) y cualitativamente como insuficiente (<0.5 UI) o suficiente (≥ 0.5 UI) y se utilizó como variable dependiente (respuesta) en los análisis estadísticos. Las muestras de animales con presentaciones repetidas se incluyeron una sola vez. Según el tipo de análisis, solo se podían analizar subconjuntos de todo el conjunto de datos con datos completos. Todos los procedimientos estadísticos se realizaron con el software NCSS 2007 (Number Cruncher Statistical Systems, Kaysville, Utah, EE. UU.; Anónimo, 2007). Los intervalos de confianza para las proporciones (p) y las medias (m) se calcularon como $p/m \pm 1.96 * s_e$ (error estándar).

Resultados

Tiempo de pruebas serológicas después de la vacunación

Poco después de la iniciación de los esquemas de viaje de mascotas (PETS) en lugar de cuarentena en 1994 en Suecia y Noruega (Klingeborn y Krogsrud, 1993) se hizo evidente que el período de tiempo transcurrido desde la vacunación es un factor crítico en los fracasos de las pruebas (Sihvonen et al., 1995). Este efecto

Por el Traductor Autorizado por el Tribunal Superior de Justicia
MICHELE
PAGANO
MEXICO, D.F.

Serología de la rabia en el contexto de los esquemas internacionales de viaje de mascotas 563

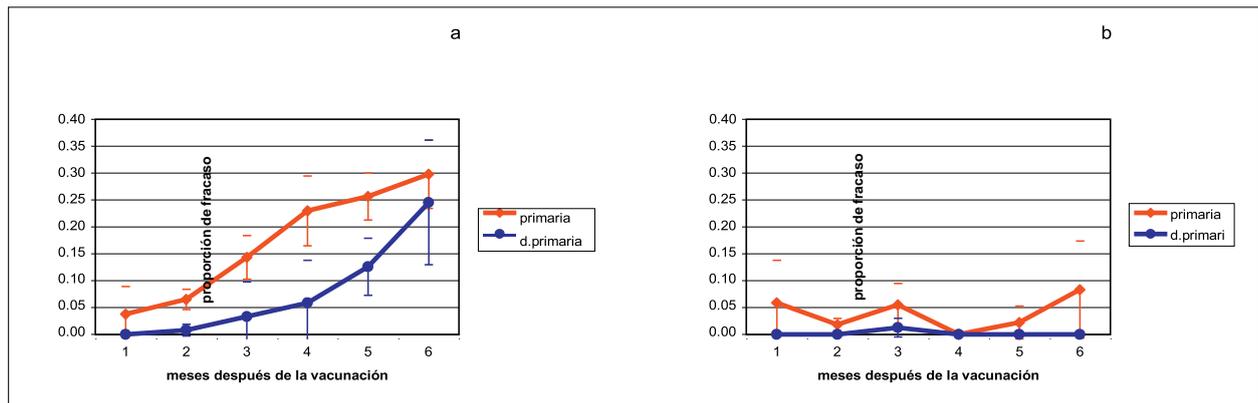


Figura 1: Proporción de fracaso después de la vacunación primaria simple o doble de la rabia en perros (a) y gatos (b). La proporción de fracaso en la serología de la rabia (< 0.5 unidades internacionales [UI]) se reduce significativamente en perros después de la doble vacunación primaria. Las barras representan intervalos de confianza (CI) del 95 %.

fue más fuerte después de una sola vacunación primaria contra la rabia en perros. Por lo tanto, recomendamos hacer varios años aplicar generalmente un régimen de dos vacunas contra la rabia en un breve intervalo de 7 a 10 días (doble vacuna primaria). Si bien la proporción de fracaso (título $< 0,5$ UI) en perros después de cuatro meses (retraso mínimo para la determinación de anticuerpos después de la vacunación en el PETS sueco/noruego) fue del 23 % después de la vacunación primaria única, se redujo significativamente al 6 % después de la doble vacunación primaria (Fig. 1a). La proporción de fracaso después de una única vacunación primaria se estabilizó por encima del 30 % en el período de 7 a 12 meses después de la vacunación. El mismo efecto de la doble vacunación primaria fue mucho menos pronunciado y no significativo en los puntos de tiempo individuales en gatos (Fig. 1b). La proporción después de una vacunación primaria única se estabilizó en gatos en alrededor del 10% en el período de 7 a 12 meses después de la vacunación. Es visible que la proporción de fracaso en perros con doble vacunación primaria se aproxima progresivamente a la de las personas vacunadas por separado con tiempo, alcanzando niveles comparables a los 6 meses (Fig. 1a). En marcado contraste con eso, después de aplicar un refuerzo en los primeros 12 meses después de la vacunación primaria, la proporción de fallas hasta 12 meses después de la vacunación fue generalmente inferior al 5% en perros y ausente en gatos.

Con el fin de aclarar el efecto de la doble vacunación primaria y su efecto no sostenido, también se estudió cuantitativamente la cinética de la seroconversión en perros ($n = 10,318$). Como era de esperar, la doble vacunación primaria (intervalo entre dosis < 30 d, $n = 628$) dio como resultado, al menos inicialmente, en títulos significativamente más altos que la vacunación primaria única ($n = 2,341$), pero este efecto desapareció ya después de 5 meses (Fig. 2a). Una vacunación de refuerzo aplicada a más tardar 12 meses después de una única vacunación primaria ($n = 1,147$) dio lugar a una cinética de anticuerpos posvacunal significativamente diferentes. Los títulos alcanzaron su punto máximo y se mantuvieron significativamente más altos durante el período de observación de 12 meses (Fig. 2b). La aplicación de una vacunación de refuerzo anterior (entre 30 y 365

días después de la vacunación primaria única, $n = 1,462$) activó la cinética de anticuerpos intermedios (Fig. 2c), mientras que los refuerzos repetidos (en conjunto más de 2 vacunas contra la rabia, $n = 4,740$) encabezaron todos los demás regímenes en términos de estabilidad del título a largo plazo (Fig. 2d). Según el análisis múltiple de la varianza, tanto el tiempo después de la vacunación como el tipo de vacunación fueron efectos muy significativos en los títulos de anticuerpos posvacunales ($p < 0.001$). A lo largo de todos los tipos de vacunas, los gatos reaccionaron a niveles significativamente más altos que los perros (Fig. 3).

Vacuna, raza, edad y género

Además del intervalo de tiempo y el tipo de vacunación, también se encontró que las diferentes marcas de vacunas ejercen una influencia significativa en los resultados de las pruebas, particularmente en los fracasos durante un intervalo de 4 meses después de una sola vacunación primaria en perros (p Chi Cuadrado < 0.001 , Fig. 4a). La proporción de fracaso de «Rabisin» (RABISIN® ad us. vet., Biokema SA, $n = 266$) fue del 1.5 %, de «Defensor» (Defensor 3® ad us. vet., Pfizer AG, $n = 210$) 6.7 %, de «Nobivac Rabies» (Nobivac® RABIES ad us. vet., Veterinaria AG, $n = 390$) 11.0 % y la de «Rabdomun» (Rabdomun ad us. vet., Veterinaria AG, $n = 214$) 18.2 %. En los gatos, no se observaron diferencias significativas entre las proporciones de fracaso de las marcas de vacunas utilizadas (Fig. 4b) a pesar de las diferencias significativas de los títulos medios (no se muestra). La distribución de frecuencia del período de tiempo de muestreo de sangre en meses después de la vacunación para las diferentes marcas de vacunas fue comparable tanto en gatos como en perros (no se muestra).

La raza fue un factor significativo tanto en el análisis cuantitativo (neutralización de los títulos de anticuerpos hasta un año después de una sola vacunación primaria) como en el análisis cualitativo (proporciones de fracaso) en perros ($n = 1,248$). Utilizando múltiples regresiones logísticas, las razas «Yorkshire Terrier», «Maltés» y «Jack Russell Terrier» mostraron un riesgo significativamente menor de fracaso en comparación con el «Bernese Mountain Dog» como referencia. En gatos ($n = 686$) ni títulos ni



564 Artículo original

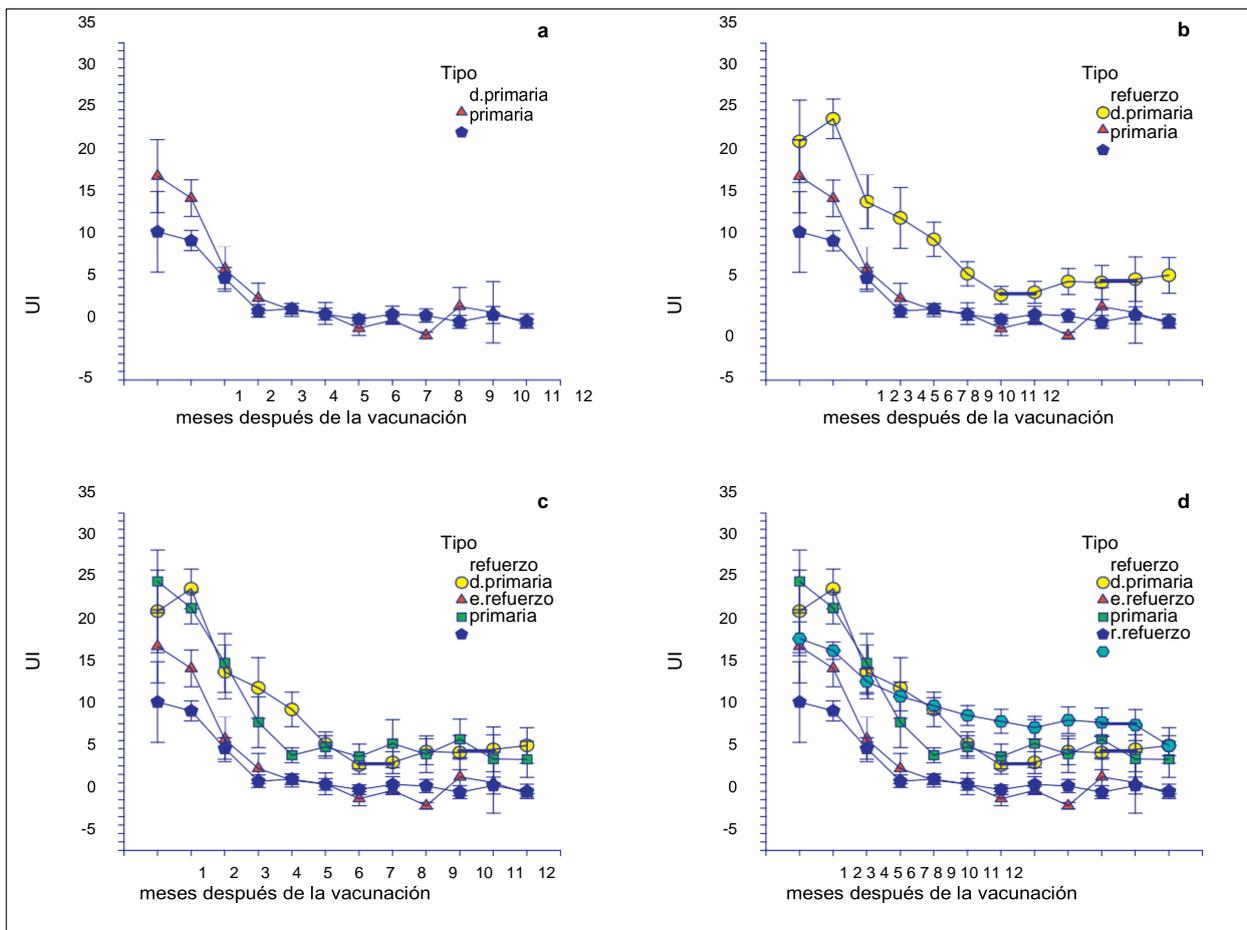


Figura 2: Cinética de los títulos de anticuerpos contra la rabia en perros después de un «tipo» dado de la última vacunación. a) Disminución del título después de la doble primaria («d.primaria») en comparación con la vacunación primaria única («primaria»), b) la disminución del título después de una vacuna de refuerzo («refuerzo») aplicada a los primeros 12 meses después de la vacunación primaria única, (c) Curso de título intermedio después de una vacunación de refuerzo temprano («e.refuerzo») entre 30 días y un año después de la vacunación primaria única, (d) , en total > 2 vacunas contra la rabia). El tiempo respectivo de la aplicación de una última vacunación dada se define como el punto de tiempo cero del eje X. Las barras representan el 95 % de CI. UI = unidades internacionales

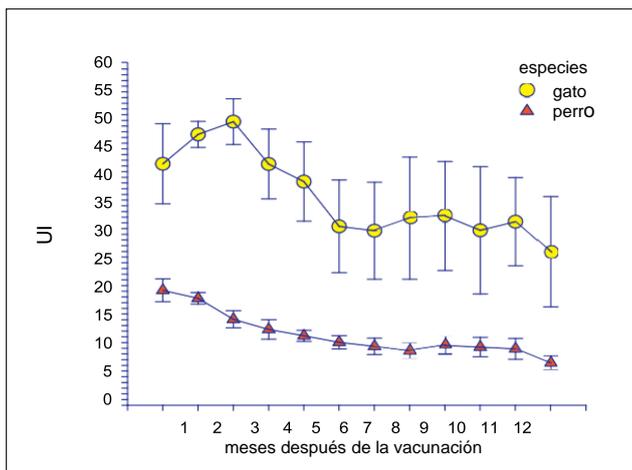


Figura 3: La cinética comparativa de los anticuerpos antirrábicos en perros (n = 4740) y gatos (n = 548) después de las vacunas repetidas de refuerzo (en conjunto > 2 vacunas contra la rabia). Las barras representan el 95 % de CI. UI = unidades internacionales

las proporciones de fracasos observados hasta un año después de una sola vacunación primaria diferían significativamente entre las razas analizadas. Ni la edad en perros (n = 1344; min = 1 año; máximo 18 años; media = 2.3 años; mediana = 1 año) o gatos (n = 727; min = 1 año; máximo = 20 años; media = 20 años; mediana = 20 años; media = 20 años; media = 5.1 años; mediana = 4 años) ni el sexo en perros (50.8 % hembras) o gatos (50.9 % hembras) tuvieron una influencia significativa en la neutralización del título o en la proporción de fallos en el análisis univariado (p > 0.05).

Discusión

Desde la introducción de los esquemas de viaje de mascotas (PETS) en lugar de la cuarentena en 1994, el momento de tomar muestras de sangre después de la vacunación ha sido reconocido repetidamente como el factor más crítico para los fracasos con una proporción de alrededor del 25 % a los 4 meses después de la primovacunación (Sihvonen et al., 1995; Anónimo, 1996; Cliquet et al., 2003;

Perito Traductor por el Tribunal Superior de Justicia
 MICHELE PAGANO
 MEXICO, D.F.
 Pagano Michele

Serología de la rabia en el contexto de los esquemas internacionales de viaje de mascotas 565

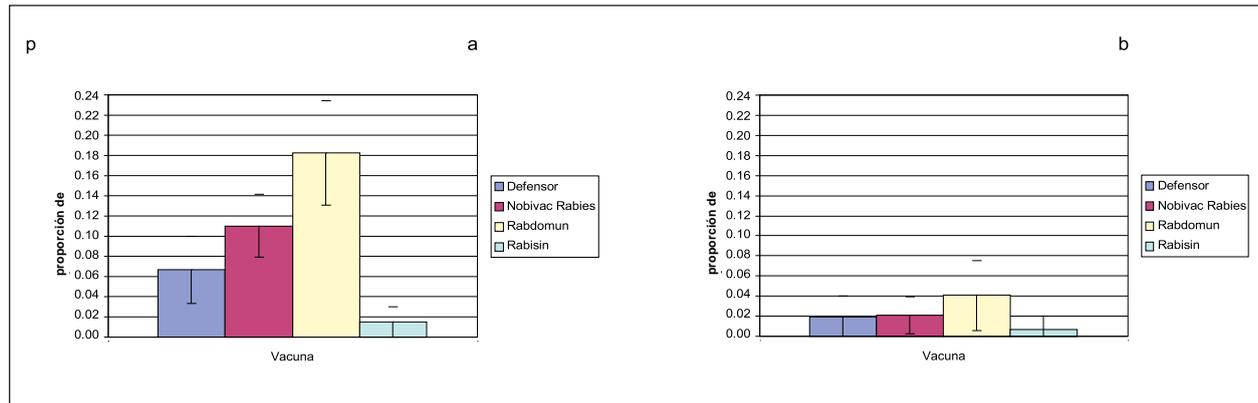


Figura 4: Proporciones de fracaso (título neutralizante < 0.5 UI) en perros (a) y gatos (b) después de una sola vacunación primaria durante un intervalo de 4 meses después de la vacunación con diferentes marcas de vacunas. Una proporción significativamente menor de fracaso después del uso de «Rabisin» es evidente para los perros, pero no para los gatos con tasas de fracaso generalmente más bajas.

Mansfield et al., 2004; Kennedy et al., 2007). Según nuestros datos, alrededor de 1/3 de los perros parecen estar por debajo del umbral (serorevert) dentro de un año después de la vacunación inicial. Esto recuerda a una situación similar descrita para las vacunas antirrábicas previas a la reserva en humanos, donde se identificaron los llamados bajo respondedores serológicos, que necesitaban al menos un refuerzo para la persistencia a largo plazo de anticuerpos neutralizantes de la rabia (Strady et al., 1998). Como también señalaron otros (Tepsumethanon et al., 1991; Kennedy et al., 2007), los títulos después de la primovacunación que se muestran aquí están en línea con la cinética de respuesta inmune primaria. Cabe señalar que la clasificación de los títulos en las categorías de aprobadas y de fracaso, tanto en seres humanos como en animales, se basa en una decisión arbitraria (Fishbein et al., 1987) que se aplica en PETS en un sentido estrictamente decisivo. A pesar de la clara correlación con los anticuerpos neutralizantes humorales (Dietzschold et al., 1990; Wunderli et al., 1991), la protección in vivo está igual de relacionada con la inmunidad celular (Dietzschold et al., 1987; Bunschoten et al., 1989; Kawano et al., 1990; Dietzschold et al., 1990; Herzog et al., 1992; Xiang et al., 1995; Mansfield et al., 2004). Siempre y cuando se confirme la eficacia y potencia de las vacunas contra la rabia sobre la base de experimentos de desafío animal (Bunn, 1991; Cliquet et al., 2003; Anónimo, 2005), la protección en ausencia de anticuerpos neutralizantes podría razonablemente ser asumida. A pesar de ello, habida cuenta de varias posibles deficiencias en la aplicación práctica de vacunas, se notificaron regularmente fallos de vacunas en animales vacunados (Schwendenwein y Gerstl, 1993; Clark y Wilson, 1996; Okoh, 2000; Weber et al., 2003; De Benedictis et al., 2009; Murray et al., 2009) también podría atribuirse a un exceso de confianza en la eficacia de las vacunas o en la duración de la protección. Además, la protección de la población debido a un nivel suficiente de inmunidad del rebaño es muy diferente de la protección de un solo individuo, que está dirigido en PETS.

El efecto positivo de la doble vacunación primaria en el riesgo de fracaso serológico (Sihvonen et al., 1995; Anónimo, 1996; Cliquet et al., 2003; Mansfield et al., 2004)

fue claramente confirmado para los perros. La doble vacunación primaria también ayuda a minimizar el riesgo para los gatos, aunque los gatos generalmente reaccionaron con mucha más fuerza que los perros. Curiosamente, la cinética del título observada en perros fue menos impresionante de lo esperado con títulos y tasas de fracaso comparables a la vacunación primaria única alcanzadas tan pronto como después de 5 – 6 meses. Por el contrario, se observaron cinéticas de título claramente diferentes con inmunidad sostenida y bajas tasas de fracaso después de un refuerzo de un año. Curiosamente, los refuerzos anteriores entre 30 días y un año permanecieron asociados con una cinética significativamente diferente y una mayor tasa de fracaso. Al modelar sobre el rango de intervalos entre la primera y la segunda vacunación contra la rabia en perros, se observó que el tiempo de impulso más temprano para un efecto sostenido sobre la inmunidad era de alrededor de 10 meses (no se muestra). Esto es compatible con los hallazgos en seres humanos vacunados contra la rabia, que mostraron inmunidad a largo plazo después de un refuerzo de un año después de la vacunación contra la preexposición primaria triple durante al menos 10 años (Strady et al., 1998; Strady et al., 2001) pero también con principios más generales de maduración de la inmunidad humoral y el surgimiento del repertorio de memoria a largo plazo (Bernasconi et al., 2002; Traggiai et al., 2003).

El efecto de la marca de vacunas utilizada en el fracaso serológico fue bastante notable como lo describieron también otros (Mansfield et al., 2004; Kennedy et al., 2007). Es difícil especular sobre las razones de esto, todas las marcas de vacunas utilizadas son vacunas inactivadas y vacunas con adyuvantes de aluminio producidas en cultivo celular. Una posible explicación podría ser la aplicación de una cepa viral de semilla para la producción de vacunas como la cepa Flury-LEP

«Rabdomun» como en la vacuna purificada antirrábica de células embrionarias de polluelos (PCECV) para uso humano (Barth et al., 1990), que no está muy estrechamente relacionada con la cepa del virus de desafío utilizada para medir los anticuerpos neutralizantes (Moore et al., 2005). Sin embargo, aparte de la posible implicación en la protección, esto podría ser un factor importante para los viajeros y sus asesores veterinarios en términos de

Pagano Michele
Perito Traduttore Tribunale Superior de Justicia
MICHELE
PAGANO
MEXICO, D.F.

566 Artículo original

regulaciones. Además, también un efecto significativo de la raza podría confirmarse en este trabajo.

En conjunto, con el fin de minimizar la tasa de fracaso de PETS y presumiblemente también para mejorar la protección, un nuevo régimen para la vacunación contra la rabia que consiste en la doble vacunación primaria con un breve intervalo de 7 a 10 días y un refuerzo de un año parece muy recomendable para perros y gatos.

Agradecimientos

El examen de la corrección y las valiosas sugerencias de expertos para mejorar el manuscrito por el Dr. G. Bertoni y dos revisores fueron muy apreciados. La indulgencia de las familias respectivas de cada autor por el tiempo privado perdido es reconocida con gratitud.

Referencias

Anónimo: Vacunación contra la rabia para Noruega y Suecia: una segunda vacuna de seguimiento brinda más seguridad. Tijdschr. Diergeneeskd. 1996, 121: 44.

Anónimo: Vacuna antirrábica (inactivada) para uso veterinario. En: Farmacopea Europea 5.0, 5ª ed., Consejo de Europa, Estrasburgo, 2005, 790 - 792.

Anónimo: Guía del usuario, Sistema estadístico NCSS. Ed. Dr. Jerry L. Hintze, NCSS, Kaysville, Utah 84037, 2007.

Barth R., Franke V., Müller H., Weinmann E.: Vacuna purificada contra la rabia de células de embrión de pollo (PCEC): su potencia en diferentes sistemas de prueba y en humanos. Vaccine 1990, 8: 41-48.

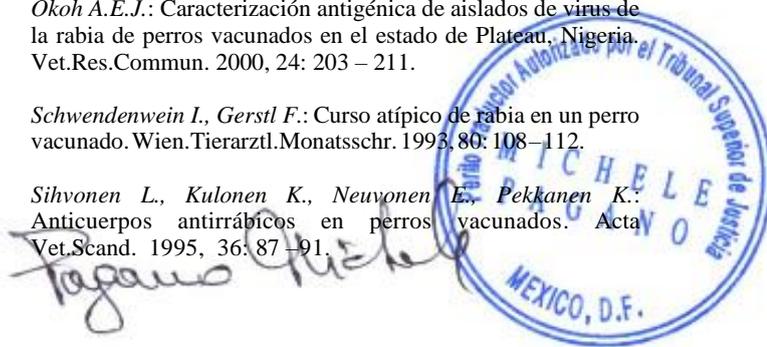
Bernasconi N.L., Traggiai E., Lanzavecchia A.: Mantenimiento de la memoria serológica por activación policlonal de las células B de la memoria humana. Science 2002, 298: 2199 - 2202.

Pagano Michel



Serología de la rabia en el contexto de los esquemas internacionales de viaje de mascotas 567

- Blancou J., Baltazar R.S., Molli I., Stoltz J.F.* : Tratamiento efectivo posterior a la exposición de ovejas infectadas con rabia con inmunoglobulina y vacuna contra la rabia. *Vaccine* 1991, 9: 432 - 437.
- Oficina Veterinaria Federal*: Condiciones de importación para perros y gatos. *Mitteilungen BVET* 2003a, 14/2005: 283 - 288.
- Oficina Veterinaria Federal*: nuevas condiciones de importación para perros y gatos. *Mitteilungen BVET* 2003b, 13/2003: 200-201.
- Bunn T.O.* : Vacunas caninas y felinas, pasadas y presentes. En: La historia natural de la rabia, Ed. G. M. Baer, CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, Boston, 1991, 415-425.
- Bunschoten H., Klapmuts R.J., Claassen I.J.T.M., Reyneveld S.D., Osterhaus A.D.M.E., Uytdehaag F.G.C.M.* : Los clones de células T humanas específicas del virus de la rabia proporcionan ayuda para una respuesta de anticuerpos in vitro contra los determinantes neutralizantes de la glucoproteína viral que inducen anticuerpos. *J.Gen.Virol.* 1989, 70: 1513-1521.
- Cho H.C., Lawson K.F.*: Protección de perros contra la muerte por rabia experimental mediante la administración posterior a la exposición de la vacuna contra la rabia y la globulina hiperinmune (humana). *Can.J.Vet.Res.- Rev.Can.Rech.Vet.* 1989, 53: 434 – 437.
- Clark K.A., Wilson P.J.*: La profilaxis antirrábica posterior a la exposición y el fracaso de la vacunación antirrábica previa a la exposición en animales domésticos. *J.Am.Vet.Med.Assoc.* 1996, 208: 1827 – 1830.
- Cliquet F., Aubert M., Sagne L.*: Desarrollo de una prueba de neutralización de virus de anticuerpos fluorescentes (prueba FAVN) para la cuantificación de anticuerpos neutralizantes de la rabia. *J.Immunol.Methods* 1998, 212: 79 – 87.
- Cliquet F., Barrat J., Picard E.*: « Más allá de las cifras ... Importación de un caso de rabia canina de Marruecos a Gironde en agosto de 2004: consecuencias en las actividades de AFSSA Nancy ". *Boletín Epidemiológico Mensual de Rabia Animal en Francia* 2005, 35/7-8-9: 1-5.
- Cliquet F., Verdier Y., Sagne L., Aubert M., Schereffer J.L., Selve M., Wasniewski M., Servat A.*: Titulación de anticuerpos neutralizantes en 25,000 sueros de perros y gatos vacunados contra la rabia en Francia, en el marco de las nuevas regulaciones que ofrecen una alternativa a la cuarentena. *Rev.sci.tech.Off.int.Epiz.* 2003, 22: 857–866.
- Dacheux L., Bourhy H.*: Identificación de dos casos de rabia en perros introducidos ilegalmente en Francia desde zonas endémicas de rabia. *Boletín Epidemiológico Mensual de Rabia Animal en Francia* 2008, 38/1-2-3-4-5-6-7-8-9: 1-5.
- De Benedictis P., Mutinelli F., Veggiato C., Capua I., Squecco G., Coassin R., Ferri G.*: Rabia en un perro vacunado en Italia. *Vet.Rec.* 2009, 165: 216.
- Dietzschold B., Gore M., Marchadier D., Niu H.-S., Bunschoten H.M., Otvos L., Jr., Wunner W.H., Ertl H.C.J., Osterhaus A.D.M.E., Koprowski H.*: Caracterización estructural e inmunológica de un epítipo lineal neutralizador de virus de la glucoproteína del virus de la rabia y su posible uso en una vacuna sintética. *J.Virol.* 1990, 64: 3804–3809.
- Dietzschold B., Wang H., Rupprecht C.E., Celis E., Tollis M., Ertl H., Heber-Katz E., Koprowski H.* *Inducción de inmunidad protectora contra la rabia por inmunización con el virus de la rabia ribonucleoproteína.* *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 1987, 84: 9165–9169.
- Eurosurveillance*: Identificación de un perro rabioso introducido ilegalmente desde la República de Gambia a Bélgica y Francia. *Euro.Surveill.* 2008, 13: 1–2.
- Fishbein D.B., Pacer R.E., Holmes D.F., Ley A.B., Yager P., Tong T.C.*: Profilaxis previa a la exposición a la rabia con la vacuna contra la rabia de células diploides humanas: un estudio de dosis-respuesta. *J.Infect.Dis.* 1987, 156: 50–55.
- Fooks A.R., McElhinney L.M., Brookes S.M., Johnson N., Keene V., Parsons G., Soldan A.*: Pruebas de anticuerpos contra la rabia y el esquema de viaje para mascotas del Reino Unido. *Vet.Rec.* 2002, 150: 428–430.
- Herzog M., Lafage M., Montano-Hirose J.A., Fritzell C., Scott-Algara D., Lafon M.*: Respuestas de células T y células B específicas de nucleocápsides en humanos después de la vacunación contra la rabia. *Virus Res.* 1992, 24: 77–89.
- Kaerber G.*: Contribución al tratamiento colectivo de ensayos farmacológicos en serie. *Arch.exp.Pathol.Pharmakol.* 1931, 162: 480 – 487.
- Kawano H., Mifune K., Ohuchi M., Mannen K., Cho S., Hiramatsu K., Shichijo A.*: Protección contra la rabia en ratones por un clon citotóxico de células T que reconoce la glucoproteína del virus de la rabia. *J.Gen.Virol.* 1990, 71: 281 – 287.
- Kennedy L.J., Lunt M., Barnes A., McElhinney L., Fooks A.R., Baxter D.N., Ollier W.E.R.*: Factores que influyen en la respuesta de anticuerpos de perros vacunados contra la rabia. *Vaccine* 2007, 25: 8500 – 8507.
- Klingeborn B., Krogsrud J.*: La vacunación y las pruebas de anticuerpos reemplazan la cuarentena como medida de seguridad contra la rabia para la transferencia de perros y gatos a Suecia y Noruega desde los países de la UE / AELC. *Boletín Rabia Europa* 1993, 17/4: 13–14.
- Lyng J.*: Calibración de una preparación de reemplazo para el estándar internacional para inmunoglobulina antirrábica. *Biologicals* 1994, 22: 249–255.
- Mansfield K.L., Burr P.D., Snodgrass D.R., Sayers R., Fooks A.R.*: Factores que afectan la respuesta serológica de perros y gatos a la vacuna contra la rabia. *Vet.Rec.* 2004, 154: 423–426.
- Mitmoonpitak C., Limusanno S., Khawplod P., Tepsumethanon V., Wilde H.*: Tratamiento de la rabia posterior a la exposición en cerdos. *Vaccine* 2002, 20: 2019 – 2021.
- Moore S.M., Ricke T.A., Davis R.D., Briggs D.J.*: La influencia de las cepas de virus de desafío homólogas frente a heterólogas en los resultados de las pruebas serológicas de los ensayos de neutralización del virus de la rabia. *Biologicals* 2005, 33: 269–276.
- Murray K.O., Holmes K.C., Hanlon C.A.*: Rabia en perros y gatos vacunados en los Estados Unidos, 1997 – 2001. *J.Am.Vet.Med. Assoc.* 2009, 235: 691–695.
- Okoh A.E.J.*: Caracterización antigénica de aislados de virus de la rabia de perros vacunados en el estado de Plateau, Nigeria. *Vet.Res.Comm.* 2000, 24: 203 – 211.
- Schwendenwein I., Gerstl F.*: Curso atípico de rabia en un perro vacunado. *Wien.Tierarztl.Monatsschr.* 1993, 80: 108–112.
- Sihvonen L., Kulonen K., Neuvonen E., Pekkanen K.*: Anticuerpos antirrábicos en perros vacunados. *Acta Vet.Scand.* 1995, 36: 87–91.



568 Artículo original

Smith J.S., Yager P.A., Baer G.M.: Una prueba rápida reproducible para determinar el anticuerpo neutralizante de la rabia. Bull. World Health Organ. 1973, 48: 535 – 541.

Spearman C.: El método de «casos correctos o incorrectos» (estímulos constantes) sin las fórmulas de Gauss. Brit. J. Psychol. 1908, 2: 227–242.

Strady A., Lang J., Lienard M., Blondeau C., Jaussaud R., Plotkin S.A.: Persistencia de anticuerpos después de los regímenes previos a la exposición de las vacunas antirrábicas de cultivo celular: seguimiento de 10 años y propuesta de una nueva política de refuerzo. J. Infect. Dis. 1998, 177: 1290–1295.

Strady C., Nguyen V.H., Jaussaud R., Lang J., Lienard M., Strady A.: Vacuna contra la rabia previa a la exposición: estrategias y estudio de minimización de costos. Vaccine 2001, 19: 1416–1424.

Takahashi-Omoe H., Omoe K., Okabe N.: Sistemas reglamentarios para la prevención y el control de la rabia, Japón. Emerg. Infect. Dis. 2008, 14: 1368–1374.

Tepsumethanon W., Polsuwan C., Lumlerdaecha B., Khawplod P., Hemachudha T., Chutivongse S., Wilde H., Chiewbamrungrat M., Phanuphak P.: Respuesta inmune a la vacuna contra la rabia en perros tailandeses: un informe preliminar. Vaccine 1991, 9: 627–630.

Equipo de investigación multidisciplinar francés: Identificación de un perro rabioso en Francia introducido ilegalmente desde Marruecos. Euro. Surveill. 2008, 13: 107 – 108.

Traggiai E., Puzone R., Lanzavecchia A.: Mecanismos dependientes e independientes de antígenos que mantienen los niveles de anticuerpos en suero. Vaccine 2003, 21 Suppl 2: S35-S37.

Van Gucht S., Le Roux I.: Control de la rabia en Bélgica: desde la erradicación de zorros hasta la importación de un perro contaminado. Vlaams Diergen. Tijds. 2008, 77: 376–384.

Weber A., Keller B., Berg H., Schmahl W., Suss J., Muller T.: Caso clínico: rabia en un perro vacunado importado de Azerbaiyán. Prakt. Tierarzt 2003, 84: 912–914.

OMS: Consulta de expertos de la OMS sobre rabia, primer informe. En: OMS, Serie de Informes Técnicos 931, OMS, Ginebra, 2005.

OMS: Vacuna contra la rabia - actualización. Wkly. Epidemiol. Rec. 2007, 82: 62–68.

Wunderli P.S., Shaddock J.H., Schmid D.S., Miller T.J., Baer G.M.: El papel protector del anticuerpo neutralizante humoral en la prueba de potencia NIH para vacunas contra la rabia. Vaccine 1991, 9: 638–642.

Xiang Z.Q., Knowles B.B., McCarrick J.W., Ertl H.C.J Mecanismos efectores inmunes necesarios para la protección del virus de la rabia. Virology 1995, 214: 398–404.

Zalan E., Wilson C., Pukitis D.: Una microtest para la cuantificación de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia. J. Biol. Stand. 1979, 7: 213–220.

Zanoni R., Breitenmoser U.: La rabia en un cachorro en Nyon, Suiza. Euro. Surveill. 2003, 7: 2–4.

Autor correspondiente

Prof. Dr. R. Zanoni
Instituto de Virología Veterinaria Länggass-Strasse 122
CH-3012 Berna
Tel. : + 41 (0)31 631 23 78
Fax: + 41 (0)31 631 25 34
Correo electrónico: zanoni@ivv.unibe.ch

Recibido: 17 de diciembre de 2009

Aceptado: 5 de febrero de 2010

Michele Pagano, Perito Traductor debidamente autorizado por el Tribunal Superior de Justicia de la Ciudad de México, **CERTIFICO:** que las que anteceden son, a mi leal saber y entender, traducción fiel y correcta del documento en inglés que tuve a la vista.

Ciudad de México, 31 de julio de 2020.

Michele Pagano

