

Estado de inmunidad humoral posvacunal de caninos y felinos en un foco de rabia canina de origen silvestre de una región de Colombia

Post-vaccine humoral immunity status of canines and felines in a focus of canine rabies of wild origin in a Colombian region

María del Pilar Sánchez Bonilla^{1,6}, Norma Patricia Gutiérrez Murillo¹, Oscar Alejandro Díaz Sánchez², Samir Enrique Meriño Olivella², Alexander Álvarez Rosario³, Luz Elena Borrás⁴, Sandra Peña⁵

RESUMEN

El objetivo de la investigación fue determinar la respuesta posvacunal de caninos y felinos del municipio de San Sebastián de Mariquita, Colombia, que presentó en 2014 un caso fatal de rabia canina por variante atípica de murciélago. Se realizó un muestreo por conveniencia, de corte transversal y no experimental a 130 caninos y 38 felinos de la zona rural y urbana del municipio citado. Se tomaron muestras de sangre y para la titulación de anticuerpos antirrábicos se utilizó un kit de ELISA (Platelia Rabies II Kit Ad Usum Veterinarium) aprobado por la OIE para la detección y titulación de anticuerpos Ig G contra la glicoproteína del virus. Las categorías de clasificación (estado de protección) fueron establecidas como Protegido (≥ 0.5 UI/ml), Insuficiente protección ($> 0.1 - < 0.5$ UI/ml) y Sin protección (≤ 0.1 IU/ml). El 40% (52) de los caninos obtuvieron títulos correspondientes a la categoría protegidos, 59% (77) insuficiente protección y 1% (1) sin protección. Los felinos presentaron una distribución porcentual similar entre las categorías: protegido 34% (13), insuficiente protección 32% (12) y sin protección 34% (13).

Palabras clave: vacunación, virus de la rabia, respuesta inmune, centros de rescate, Colombia

¹ Grupo de Investigación IMPRONTA, Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Cooperativa de Colombia, Colombia

² Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Cooperativa de Colombia, Colombia

³ Grupo de Investigación AQUA, Programa de Ingeniería Civil, Universidad Cooperativa de Colombia, Colombia

⁴ Secretaría de Salud área Zoonosis y Alimentos, Gobernación del Tolima, Colombia

⁵ Laboratorio de Salud Pública, Departamento del Tolima, Colombia

⁶ E-mail: maria.sanchez@campusucc.edu.co

Recibido: 22 de abril de 2019

Aceptado para publicación: 14 de febrero de 2020

Publicado: 22 de junio de 2020

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the post-vaccine response of canines and felines of the municipality of San Sebastián de Mariquita, Colombia, which presented in 2014 a fatal case of canine rabies due to atypical bat variant. A cross-sectional and non-experimental sampling by convenience was carried out on 130 canines and 38 felines from the rural and urban area of the municipality. Blood samples were taken. The anti-rabies antibody titration was done using the ELISA kit (Platelia Rabies II Kit Ad Usum Veterinarium) approved by the OIE for the detection and titration of IgG antibodies against the glycoprotein of the virus. The classification categories (protection status) were established as Protected (>0.5 IU/ml), Insufficient protection ($>0.1 - <0.5$ IU/ml) and Unprotected (<0.1 IU/ml). Results showed that 40% (52) of the canines obtained titles corresponding to the protected category, 59% (77) to the insufficient protection category and 1% (1) to the unprotected category. The felines presented a similar percentage distribution among the categories: protected 34% (13), insufficient protection 32% (12) and unprotected 34% (13).

Key words: vaccination, rabies virus, immune response, sheltered animals, Colombia

INTRODUCCIÓN

La rabia es una enfermedad vírica infecciosa que acaba siendo mortal en casi todos los casos una vez que han aparecido los síntomas clínicos (Feder *et al.*, 2012; Hemachudha *et al.*, 2013). La enfermedad afecta a animales tanto domésticos como silvestres y se propaga a las personas usualmente por la saliva a través de mordeduras o arañazos (Ugolini y Hemachudha, 2018). Con la excepción de la Antártida, la rabia es endémica en todos los continentes (Fisher *et al.*, 2018). La rabia sigue siendo una de las amenazas más temidas e importantes para la salud pública (Nandi y Kumar, 2010; Fooks *et al.*, 2014; OIE, s.f.), pues es un flagelo que mata cerca de 60 000 personas al año y afecta toda clase de mamíferos (OIE, s.f.).

La encefalitis letal en la rabia es causada por el virus de la rabia (RABV) genotipo 1, virus neurotrópico ARN de cadena negativa perteneciente al género *Lyssavirus*, familia Rhabdoviridae, orden Mononegavirales (ICTV, 2018). RABV es el prototipo virus

del género *Lyssavirus* y está asociado con la rabia canina en Europa, Asia y África y con murciélagos en las Américas (Constantine, 2009; Wilde *et al.*, 2013).

Los esfuerzos en las Américas para erradicar la rabia urbana o del perro a través de acciones concertadas se ven reflejadas en la disminución de casos en las pasadas dos décadas en América Latina (Vigilato *et al.*, 2013) y en la declaración de Estados Unidos como país libre de rabia urbana en el 2007 (CDC, 2019). No obstante, se presenta una reemergencia de esta enfermedad (Benavides *et al.*, 2016; Castillo-Neyra *et al.*, 2017); así en América del Norte vienen ocurriendo epizootias en mapaches, zorrillos, zorros y murciélagos (Birhane *et al.*, 2017; Velasco-Villa *et al.*, 2017).

Por otra parte, variantes de RABV en murciélagos hematófagos y no hematófagos se han extendido en América del Sur afectando a humanos y al ganado (Aréchiga-Ceballos *et al.*, 2010) y nuevos linajes han sido descubiertos, expandiendo la lista de huéspedes reservorios del virus (Fisher *et al.*,

2018), con el agravante de la reaparición de rabia urbana en zonas declaradas previamente libres de esta variante en países como Perú (MINSA, 2018) y Paraguay (Amarilla *et al.*, 2018). En Colombia se han presentado 41 casos de rabia humana entre 1999 y 2017 teniendo como especies agresoras a caninos, felinos y murciélagos (8, 12 y 21 casos, respectivamente). Los felinos han sido los transmisores en los últimos cinco casos, los cuales podrían ser considerados como vectores entre la rabia silvestre y la rabia urbana (Hernández, 2017).

Del total de muertes que ocurren anualmente debido a la rabia, el 95% de los casos se reportan en Asia y África, siendo más del 95% de los casos humanos por mordedura de caninos infectados (Hampson *et al.*, 2015). Siendo la rabia una enfermedad totalmente prevenible, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Alianza Mundial para el Control de la Rabia (GARC), lanzaron en 2017 «El Plan Estratégico Cero para el 30» que busca que no haya muertes humanas por rabia para el 2030, bajo el enfoque «Una Sola Salud» y la Alianza «Unidos contra la Rabia». En este plan, las vacunas son un componente clave y un activador de los programas nacionales (WHO, 2018).

Para lograr el control y la erradicación gradual de la rabia, los programas deben garantizar campañas de vacunación recurrentes y lograr una cobertura de vacunación de por lo menos el 70% en el periodo comprendido entre campañas, para mantener el nivel necesario de inmunidad de masa en la población vacunada (OMS, 2013). Con este fin, el presente estudio tuvo como objetivo detectar y medir títulos de anticuerpos antirrábicos y correlacionarlos con el estado de protección inmunológico de tipo humoral, en caninos y felinos con historial de vacunación, en una región de Colombia donde en un mismo año se presentaron casos de rabia urbana y silvestre por la variante atípica de murciélago hematófago (Díaz *et al.*, 2014).

MATERIALES Y MÉTODOS

Localización

El estudio se centró en el foco de rabia canina de origen silvestre localizado en el Municipio de San Sebastián de Mariquita, Colombia, con un área de 5 km, ubicado entre zona rural y urbana del municipio. Este municipio posee una extensión de 37 952 km², y se localiza a 495 msnm. Tiene una población estimada de 33 329 habitantes al 2016, temperatura media de 28 °C, y se caracteriza por una fuerte producción agrícola, especialmente en el cultivo de caña, aguacate y mangostino, además de poseer gran riqueza de fauna y flora.

En junio de 2014 se presentó en este municipio un caso fatal de rabia canina por variante atípica de murciélago (MINSALUD, 2017). El evento ocurrió en una finca del área rural limitante con área urbana. Frente a esto, la secretaria de Salud Departamental inició un riguroso trabajo de control y prevención, mediante campañas masivas de vacunación durante cuatro años consecutivos.

El plan de muestreo estuvo dirigido a lograr la mayor representatividad de la población en estudio, mediante la adecuada selección de las unidades. Para ello, se empleó un diseño bietápico, en el cual las unidades primarias de muestreo (UPM) fueron los barrios y veredas y las unidades secundarias (USM) correspondieron a los animales propiamente dichos. En una primera etapa, los sitios de muestreo en el foco fueron tomados de la base de datos de la secretaria de salud del Tolima, teniendo en cuenta población y zona, y en la segunda etapa se hizo una selección del número de animales por zona, de forma proporcional a la población.

Se trabajó con un diseño no probabilístico de corte transversal, no experimental, con muestreo por conveniencia de 130 caninos y 38 felinos de las zona rural y urbana de San Sebastián de Mariquita, entre el 6 de

noviembre de 2016 y el 12 de marzo de 2017. La sangre, para obtención del suero, fue tomada siguiendo las recomendaciones del manual de la OIE sobre animales terrestres (OIE, 2004), cuyos criterios de inclusión fueron: caninos y felinos de áreas rural y urbana del municipio, con dueño y con al menos una vacunación contra la rabia en los tres años siguientes en la aparición del brote.

Los sueros fueron almacenados a -20 °C en el laboratorio de microbiología del Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Cooperativa de Colombia Campus Ibagué-Espinal. La titulación de anticuerpos antirrábicos se realizó en el Laboratorio de Salud Pública del Departamento del Tolima. Se utilizó un kit de ELISA comercial (Platelia™ Rabies II kit Ad Usus Veterinarius) aprobado por la OIE para la detección y titulación de anticuerpos IgG contra la glicoproteína del virus. De acuerdo con las recomendaciones de la OMS (2013), 0.5 UI/ml es el título mínimo medible de anticuerpos frente a la rabia que representa un nivel de inmunidad que correlaciona con la capacidad de proteger contra la infección. Se considera al animal como protegido si el título de anticuerpos es ≥ 0.5 UI/ml, insuficiente protección entre >0.1 y <0.5 UI/ml, y sin protección si presenta ≤ 0.1 UI/ml (Castillo-Neyra *et al.*, 2017).

El análisis de los datos se realizó mediante estadística descriptiva. Las variables para el estudio fueron edad, sexo, nivel de protección (protegido, sin protección e insuficiente protección) y número de vacunaciones durante en los últimos tres años (1, 2, 3) y vacunaciones en 2014, 2015 y 2016. Las edades para los felinos se categorizaron como Junior (de siete meses a dos años) y Prime (de tres a seis años), mientras que en los caninos fueron menor a 12 meses, de 12 a 60 meses y mayor a 60 meses.

El estudio fue avalado por el Comité de Ética de la Universidad de la Salle de Colombia con fecha 6-11-2015 Consecutivo 147.

Cada animal que participó en el estudio tuvo la firma del consentimiento informado por parte del propietario.

RESULTADOS

Estado de Inmunidad en Perros

De los 130 caninos muestreados, el 40% presentó títulos correspondientes a la categoría protegidos, 59% a la categoría de insuficientemente protegidos y el 1% sin protección.

Por zona

El estado de inmunidad de los caninos con al menos una vacuna durante los últimos tres años en las zonas rural y urbana dependiendo del título de anticuerpos se observan en el Cuadro 1. En la zona rural, más de la mitad de los caninos (52%) se clasificaron como protegidos, a diferencia de la zona urbana donde una proporción del 65% presentó insuficiente protección.

Por sexo

Se titularon anticuerpos antirrábicos de 49 hembras y 81 machos. Menos de la mitad en ambos sexos alcanzaron la categoría protegidos, mientras que el 63 y 57% de hembras y machos estuvieron en la categoría de insuficiente protección (Cuadro 2).

Por raza

La raza de mayor frecuencia fue la mestiza con un 85%, estando el restante 15% compuesto por perros de las razas Pinscher, Labrador, Pug, Poodle, Pitbull, Shih-tzu, Pequinés, Fila Brasileiro, Pastor Alemán y Rottweiler. El estado de protección fue relativamente similar entre perros mestizos y de raza (Cuadro 3).

Cuadro 1. Estado de protección contra el virus de la rabia en perros del Municipio de San Sebastián de Mariquita (Colombia), según la zona de muestreo

Zona	Protegido		Insuficiente Protección		Sin protección		Total (n)
	n	%	n	%	n	%	
Rural	23	52.3	21	47.7	0	0.0	44
Urbana	29	33.7	56	65.1	1	1.2	86
Total	52	40.0	77	59.2	1	0.8	130

Cuadro 2. Estado de protección contra el virus de la rabia en perros del Municipio de San Sebastián de Mariquita (Colombia), según el sexo

Sexo	Protegido		Insuficiente Protección		Sin protección		Total (n)
	n	%	n	%	n	%	
Hembra	18	36.7	31	63.3	0	0.0	49
Macho	34	42.0	46	56.8	1	1.2	81
Total	52	40.0	77	59.2	1	0.8	130

Cuadro 3. Estado de protección contra el virus de la rabia en perros del Municipio de San Sebastián de Mariquita (Colombia), según la raza

Raza	Protegido		Insuficiente Protección		Sin protección		Total (n)
	n	%	n	%	n	%	
Mestizo	45	40.9	64	58.2	1	0.9	110
Raza pura	7	35.0	13	65.0	0	0.0	20
Total	52	40.0	77	59.2	1	0.8	130

Cuadro 4. Estado de protección contra el virus de la rabia en perros del Municipio de San Sebastián de Mariquita (Colombia), según la edad

Edad (meses)	Protegido		Insuficiente Protección		Sin protección		Total (n)
	n	%	n	%	n	%	
<12	6	46.2	7	53.8	0	0.0	13
12-60	36	37.5	59	61.5	1	1.0	96
>60	10	47.6	11	52.4	0	0.0	21
Total	52	40.0	77	59.2	1	0.8	130

Por edad

El grupo etario de mayor frecuencia fue el de 12 a 60 meses (74%). Dentro de estos, 59 (61.6%), presentaron insuficiente protección contra el virus rábico (Cuadro 4).

Por número de vacunaciones en los últimos tres años

El 50% de los caninos que fueron vacunados durante los tres años consecutivos después del brote presentaron titulaciones ≥ 0.5 UI/ml (protegidos), mientras que un perro del grupo que recibieron dos vacunaciones tuvo un título < 0.1 UI/ml (Cuadro 5).

Caninos vacunados en 2016

De la población objeto de estudio 34 caninos (26%) fueron reportados con única vacunación en 2016, año de la toma de la muestra, donde 13 de ellos (38%) presentaron nivel de protección protegido y 21 (62%) presentaron insuficiente protección.

Estado de Inmunidad en Felinos

Los títulos séricos de anticuerpos en los 38 felinos presentaron una distribución porcentual similar entre las categorías: protegido 34%, insuficiente protección 32% y sin protección 34%.

Por zona y sexo

En la zona urbana se tomaron muestras a 30 felinos (14 hembras y 16 machos) y en la zona rural a 8 felinos (5 hembras y 3 machos), estos últimos con títulos inferiores a 0.1 UI/ml categorizándose como sin protección (Cuadro 6).

Por raza

Todos los felinos fueron mestizos, estando el 34, 32 y 34% con niveles de anticuerpos dentro de las categorías de protegido, insuficiente protección y sin protección, respectivamente.

Por número de vacunaciones en los últimos tres años

Títulos inferiores a 0.1 UI/ml (sin protección) se presentaron en todos los grupos, incluso en los felinos con tres vacunas consecutivas (Cuadro 7).

Felinos vacunados en 2016

De los 38 felinos, 18 (47%) fueron reportados como vacunados únicamente en el 2016 (año de la toma de la muestra). De estos, 8 (44.4%) se categorizaron como protegidos, 6 (33%) con insuficiente protección y 4 (22.2%) sin protección.

Cuadro 5. Estado de protección contra el virus de la rabia en perros del Municipio de San Sebastián de Mariquita (Colombia), según el número de vacunaciones en los últimos tres años

Vacunaciones (n)	Protegido		Insuficiente Protección		Sin protección		Total (n)
	n	%	n	%	n	%	
1	24	37.5	40	62.5	0	0.0	64
2	11	34.4	20	62.5	1	3.1	32
3	17	50.0	17	50.0	0	0.0	34
Total	52	40.0	77	59.2	1	0.8	130

Cuadro 6. Estado de protección contra el virus de la rabia en felinos del Municipio de San Sebastián de Mariquita (Colombia), según sexo y zona de muestreo

Sexo	Zona	Protegido		Insuficiente Protección		Sin protección		Total (n)
		n	%	n	%	n	%	
Hembras	Rural	2	1.0	1	20.0	2	40.0	5
	Urbana	5	35.7	5	35.7	4	28.6	14
	Total	7	36.8	6	31.6	6	31.6	19
Machos	Rural	0	1.0	0	0.0	3	100.0	3
	Urbana	6	37.5	6	37.5	4	25.0	16
	Total	6	31.6	6	31.6	7	36.8	19

Cuadro 7. Estado de protección contra el virus de la rabia en felinos del Municipio de San Sebastián de Mariquita (Colombia), según el número de vacunaciones en los últimos tres años

Vacunaciones (n)	Protegido		Insuficiente Protección		Sin protección		Total (n)
	n	%	n	%	n	%	
1	8	1.0	7	31.8	7	31.8	22
2	3	27.3	3	27.3	5	45.5	11
3	2	40.0	2	40.0	1	20.0	5
Total	13	34.2	12	31.6	13	34.2	38

DISCUSIÓN

Este estudio parte de la problemática que presenta América Latina frente al virus de la rabia, con la reemergencia de la urbana, ahora de origen silvestre, transmitida principalmente por murciélagos. Además de cambios epidemiológicos, se observan en la región diferencias importantes entre resultados de estudios sobre la medición de anticuerpos antirrábicos posvacunales entre países, como se muestra más adelante.

Los anticuerpos son proteínas del sistema inmunitario de humanos y animales, que se producen como respuesta a sustancias extrañas al organismo, antígenos (Tizard, 2019). Los anticuerpos no son la única herramienta utilizada en la defensa inmune, pues existen otros elementos de relevada importancia, como el complemento y las citoquinas entre otras, además de células especializadas que juegan un papel central en la eliminación de antígenos y en la producción de una gran variedad de sustancias que estimulan, modulan o suprimen mecanismos de este sistema (Bonilla y Oettgen, 2010; Turvey y Broide, 2010; Marshall *et al.*, 2018).

En el presente estudio los caninos habían sido vacunados por la Secretaría Departamental de Salud del Tolima, que utiliza una vacuna con Virus de Rabia cepa Pasteur (PV), preparado en células VERO. Cada dosis de 1 ml contiene 25 µg de glicoproteína G del virus (VECOL®), glicoproteína que se localiza en la superficie viral y le permite su unión a receptores en la neurona (Fisher *et al.*, 2018); además, induce la formación de anticuerpos IgG medibles en sangre. En el estudio, la correspondencia del título de anticuerpos frente al estado protegido, insuficiente o sin protección, se basó en los niveles establecidos por la OIE, donde la principal aplicación de la serología es determinar las respuestas a la vacunación, ya sea en animales domésticos antes de un viaje internacional o en animales silvestres después de inmunización oral de reservorios de rabia

(OIE, 2004, s.f.). Esta medida se usa, además, para confirmar una respuesta satisfactoria a la vacunación (OIE, 2013).

El estudio reveló que menos de la mitad de los caninos (40%) y felinos (34%) tuvieron títulos superiores a 0.5 UI/ml, título que según la OIE demuestra protección contra la rabia. Por otro lado, el 59% de los caninos y el 34% de los felinos se encontraron en la categoría de insuficiente protección. Ante esto surgen las preguntas: ¿Los niveles de anticuerpos considerados son de insuficiente protección, pueden en Colombia proteger contra la rabia a los animales con un buen sistema inmunitario? o ¿Estos animales se encuentran desprotegidos y son blanco ideal para la infección, transmisión y propagación del virus de la rabia? Los autores consideran que la categoría insuficiente (>0.1 a <0.5 UI/ml) pudiera proteger a caninos y felinos siempre y cuando tuvieran un buen estado inmunológico; no obstante, para esto se requieren de estudios adicionales, puesto que la respuesta inmunológica frente al virus de la rabia es difícil de entender, debido al bajo porcentaje de animales que sobreviven a la enfermedad.

Se encuentra una gran variabilidad de los resultados vacunales dentro y entre países. Así, por ejemplo, Páez *et al.* (2011) en Colombia, reportó que el 74.9% de caninos en edades similares al presente estudio mostraron respuestas humorales con más de 0.5 UI/ml medido con la técnica de ELISA, mientras que en el presente estudio solo fue de 38%. Páez *et al.* (2003, 2007), también en Colombia, encontraron el 24.5% de caninos entre 3 y 18 meses considerados protegidos con una única dosis de vacunación, mientras que, en el presente estudio, animales con solo una dosis durante tres años tuvieron porcentajes de protección de 37.5%. Así mismo, en un estudio más reciente, Trujillo-Rojas *et al.* (2018), reportaron que el 32.8% de caninos y felinos no presentaron una respuesta adecuada a la vacunación antirrábica, resultados similares a los del presente estudio. Por otro lado, López *et al.* (2007) trabajaron en dos

zonas endémicas de rabia canina en Perú, encontrando que en Juliaca había mayor protección contra la rabia canina (51%) que en Tambo Grande (34%).

Con relación a resultados de anticuerpos posvacunales en otros países, Moreno *et al.* (2012) encontró que el 36% de 140 caninos presentaba títulos de anticuerpos superiores a 0.5 UI/ml; Fernandes *et al.* (2017) en Brasil reportaron que el 70.6% (310/440) de las muestras de caninos con historial de más de una dosis de vacunación presentaron títulos de anticuerpos neutralizantes ≥ 0.5 UI/ml, utilizando la Prueba Rápida de Inhibición de Foco Fluorescente (RFFIT), prueba obligatoria para el comercio internacional (OIE, 2013).

El 36.7% de las hembras y 41.9% de los machos obtuvieron títulos iguales o mayores a 0.5 UI/ml; es decir, estuvo protegidos, mientras que el resto no lo estuvo. En la mayoría de los estudios, incluido el presente, no se encontraron diferencias significativas en la respuesta inmune relacionadas con el sexo (López *et al.*, 2007; Páez *et al.*, 2011; Moreno *et al.*, 2012). No obstante, Trujillo-Rojas *et al.* (2018) encontraron diferencias significativas asociadas con esta variable.

En el presente estudio se encontró que solo el 40.9% de los caninos mestizos y el 35% de los caninos de razas puras estuvieron protegidos, y sin diferencias significativas entre grupos raciales, lo cual concuerda con los resultados presentados por Páez *et al.* (2007, 2011).

Mediciones de anticuerpos neutralizantes del virus de la rabia han sido estudiadas con menor frecuencia en los felinos. En este estudio, solo el 34% de la población presentaba niveles de anticuerpos iguales o superiores a 0.5 UI/ml, considerándose protegidos frente al virus, según la WHO (1992). Este resultado concuerda con el reporte de Albas *et al.* (2013), en Brasil, que indica que el 32.6% de los gatos presentaban títulos protectores después de 12 meses de vacunación,

y con el 52.1% de gatos en un estudio en Colombia (Trujillo-Rojas *et al.*, 2018). No obstante, Jakel *et al.* (2008) y el Advisory Board on Cat Diseases (ABCD, 2009) indicaron niveles de protección en el 80 y 97% de los felinos vacunados, respectivamente.

CONCLUSIONES

- Los niveles de anticuerpos determinados en el estudio y su relación con los estándares internacionales muestran que 59% de los caninos presentaron insuficiente protección y el 34% de los felinos no presentaron protección frente a antígenos vacunales contra la rabia.
- A la luz de estos resultados y del riesgo que supone la rabia para el ser humano, animales de compañía y animales de producción, se acentúa la necesidad de emprender campañas de vacunación antirrábicas en las que se haga un control estricto y riguroso de la calidad de las vacunas, la cadena de frío y el personal que participa en las campañas de vacunación.

Agradecimientos

Al apoyo financiero del Centro Nacional de Investigaciones CONADI de la Universidad Cooperativa de Colombia.

LITERATURA CITADA

1. **Albas A, Picolo MR, Soares CN, Bachega HV, Tarumoto MH. 2013.** Humoral immune response in dogs and cats vaccinated against rabies in southeastern Brazil. *J Venom Anim Toxins* 19: 17. doi: 10.1186/1678-9199-19-17
2. **Alcaldía de Mariquita. 2019.** Alcaldía de San Sebastian de Mariquita. [Internet]. Disponible de: <http://www.sansebastiandemariquita-tolima.gov.co/Paginas/default.aspx>

3. **Amarilla ACF, Pompei JCA, Araujo DB, Vázquez FA, Galeano RR, Delgado LM, Bogado G, Colman M, et al. 2018.** Re-emergence of rabies virus maintained by canid populations in Paraguay. *Zoonoses Public Hlth* 65: 222-226. doi: 10.1111/zph.12392
4. **Aréchiga-Ceballos N, Velasco-Villa A, Shi M, Flores-Chávez S, Barrón B, Cuevas-Domínguez E, González-Origel A, et al. 2010.** New rabies virus variant found during an epizootic in white-nosed coatis from the Yucatan Peninsula. *Epidemiol Infect* 138: 1586-1589. doi: 10.1017/S0950268810000762
5. **Benavides JA, Valderrama W, Streicker DG 2016.** Spatial expansions and travelling waves of rabies in vampire bats. *P R Soc B* 283: 20160328. doi: 10.1098/rspb.2016.0328
6. **Birhane MG, Cleaton JM, Monroe BP, Wadhwa A, Orciari LA, Yager P, Blanton J, et al. 2017.** Rabies surveillance in the United States during 2015. *J Am Vet Med Assoc* 250: 1117-1130. doi: 10.2460/javma.250.10.1117
7. **Bonilla FA, Oettgen HC. 2010.** Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol* 125(Suppl 2). doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.017
8. **Castillo-Neyra R, Brown J, Borrini K, Arevalo C, Levy MZ, Buttenheim A, Hunter GC, et al. 2017.** Barriers to dog rabies vaccination during an urban rabies outbreak: qualitative findings from Arequipa, Peru. *Plos Neglect Trop D* 11: e0005460. doi: 10.1371/journal.pntd.0005460
9. **[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. 2019.** Rabies. [Internet]. Available in: <https://www.cdc.gov/rabies/transmission/virus.html>
10. **Constantine DG 2009.** Bat rabies and other lyssavirus infections. USGS Science for changing world. Virginia. [Internet]. Available in: <https://pubs.usgs.gov/circ/circ1329/pdf/circ1329.pdf>
11. **Díaz O, Mendoza E, Linares C, Gasca H, Jaramillo D, Baron J, Botero A, et al. 2014.** Colombia, Sanidad Animal. ICA. [Internet]. Disponible en: <https://www.ica.gov.co/getattachment/986d-d783-8f37-4ab3-bc33-39995bd8c065/2014.aspx>
12. **Feder HM, Petersen BW, Robertson KL, Rupprecht CE. 2012.** Rabies: still a uniformly fatal disease? Historical occurrence, epidemiological trends, and paradigm shifts. *Curr Infect Dis Rep* 14: 408-422. doi: 10.1007/s11908-012-0268-2
13. **Fernandes KG, Martins M, Amaral BP, Cargnelutti JF, Weiblen R, Flores EF. 2017.** Antibodies against rabies virus in dogs with and without history of vaccination in Santa Maria - RS - Brazil. *Cienc Rural* 47: 1-7. doi: 10.1590/0103-8478cr20170125
14. **Fisher CR, Streicker DG, Schnell MJ. 2018.** The spread and evolution of rabies virus: conquering new frontiers. *Nat Rev Microbiol* 16: 241-255. doi: 10.1038/nrmicro.2018.11
15. **Fooks AR, Banyard AC, Horton DL, Johnson N, McElhinney LM, Jackson AC. 2014.** Current status of rabies and prospects for elimination. *Lancet* 384: 1389-1399. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62707-5
16. **Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Atylan M, Barrat J, et al. 2015.** Estimating the global burden of endemic canine rabies. *PLOS Negl Trop Dis* 9(5): e0003786. doi: 10.1371/journal.pntd.0003786
17. **Hemachudha T, Ugolini G, Wacharapluesadee S, Sungkarat W, Shuangshoti S, Laothamatas J. 2013.** Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 12: 498-513. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70038-3
18. **Hernández J. 2017.** Desafíos de la vigilancia de la rabia. Guatemala. [Internet]. Disponible en: http://panaftosa.org/redipra16/dmdocuments/SEMINARIO_Redipra16_Jairo_Marquez-Colombia.pdf
19. **[ICTV] International Committee on Taxonomy of Viruses. 2018.** Genus: Lyssavirus. [Internet]. Available in: [10](https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_on-

</div>
<div data-bbox=)

- line_report/negative-sense-rna-viruses/mononegavirales/w/rhabdo-viridae/795/genus-lyssavirus
20. **Jakel V, König M, Cussler K, Hanschmann K, Thiel HJ. 2008.** Factors influencing the antibody response to vaccination against rabies. *Dev Biologicals* 131: 431-437.
 21. **Lopez R, Diaz A, Condori E. 2007.** Susceptibilidad canina a rabia después de una campaña de vacunación en zonas endémicas del Perú. *Rev Per Med Exp Salud Pública* 24: 13-19.
 22. **Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. 2018.** An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 14(Suppl 1). doi: 10.1186/s13223-018-0278-1
 23. **[MINSA] Ministerio de Salud. 2018.** Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades. [Internet]. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2018/SE222018/01.pdf>
 24. **[MINSALUD] Ministerio de Salud de Colombia. 2017.** Desafíos de la vigilancia de la rabia [Internet]. Disponible en: http://panaftosa.org/redipra16/dmdocuments/SEMINARIO_Redipra16_JairoMarquez_Colombia.pdf
 25. **Moreno J, Burghi N, Piaggio J, Puentes R. 2012.** Respuesta inmune de caninos vacunados contra el virus de la rabia. *Vet Montevideo* 48: 19-22.
 26. **Nandi S, Kumar M. 2010.** Development in immunoprophylaxis against rabies for animals and humans. *Avicenna J Med Biotechnol* 2: 3-21.
 27. **[OIE] World Organisation for Animal Health. 2013.** Chapter 2.1.13. Rabies. *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals - OIE.*
 28. **[OIE] Organización Mundial de Sanidad Animal. s.f.** Portal sobre la rabia: [Internet]. Disponible en: <https://www.oie.int/es/sanidad-animal-en-el-mundo/portal-sobre-la-rabia/>
 29. **[OMS]. Organización Mundial de la Salud. 2013.** Consulta de Expertos de la OMS sobre la rabia. [Internet]. Disponible en: https://www.paho.org/panaftosa/index.php?option=com_docman&view=download&slug=consulta-expertos-oms-sobre-rabia-espanol-0&Itemid=518
 30. **Páez A, Hernández C, Escobar H, Zapata JJ, Méndez J, Rey-Benito G. 2011.** Evaluación de la seroconversión como respuesta a la vacunación antirrábica en caninos en el departamento del Valle del Cauca, Colombia, 2009. *Biomédica* 31: 474. doi: 10.7705/biomedica.v31i4.395
 31. **Páez A, Niñez C, García C, Bóshell J. 2003.** Molecular epidemiology of rabies epizootics in Colombia: evidence for human and dog rabies associated with bats. *J Gen Virol* 84: 795-802. doi: 10.1099/vir.0.18899-0
 32. **Páez A, Velasco-Villa A, Rey G, Rupprecht CE. 2007.** Molecular epidemiology of rabies in Colombia 1994-2005 based on partial nucleoprotein gene sequences. *Virus Res* 130: 172-181. doi: 10.1016/j.virusres.2007.06.008
 33. **Tizard I. 2019.** *Inmunología veterinaria.* 10th ed. EspanPa: Elsevier. 552 p.
 34. **Trujillo-Rojas LM, Martínez-Gutiérrez M, Ruiz-Saenz J. 2018.** Low level of the immune response against rabies virus in dogs and cats, a cross-sectional study in sheltered animals, Santander, Colombia. *Pesqui Vet Brasil* 38: 2109-2116. doi: 10.1590/1678-5150-pvb-5997
 35. **Turvey SE, Broide DH. 2010.** Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol* 125(Suppl 2). doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.016
 36. **Ugolini G, Hemachudha T. 2018.** Rabies. *Curr Opin Infect Dis* 31: 93-101. doi: 10.1097/QCO.0000000000000420
 37. **Velasco-Villa A, Mauldin MR, Shi M, Escobar LE, Gallardo-Romero NF, Damon I, Olson VA, et al. 2017.** The history of rabies in the Western Hemisphere. *Antivir Res* 146: 221-232. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.03.013
 38. **Vigilato MA, Clavijo A, Knobl T, Silva HM, Cosivi O, Schneider MC, Leanes LF, et al. 2013.** Progress towards

- eliminating canine rabies: policies and perspectives from Latin America and the Caribbean. *Philos T R Soc B* 368: 20120143. doi: 10.1098/rstb.2012.0143
39. **Wilde H, Wacharapluesadee S, Saraya A, Lumlertdacha B, Hemachudha T. 2013.** Human rabies prevention (comment from a canine rabies endemic region). *J Travel Med* 20: 139-142. doi: 10.1111/jtm.12022
40. **[WHO] World Health Organization. 1992.** WHO Expert Committee on Rabies: Eighth report. [Internet]. Available in: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39308/WHO_TRS_824_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
41. **[WHO] World Health Organization. 2018.** WHO Expert Consultation on Rabies. [Internet]. Available in: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272364/9789241210218-eng.pdf?ua=1>