

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



DURACION DE LA INMUNIDAD CONFERIDA POR
LA VACUNA V 319/ACATLAN CONTRA LA RA--
BIA EN PERROS, CON DESAFIO A UN AÑO DE -
LA VACUNACION

T E S I S

Que para obtener el Título de

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P r e s e n t a

JORGE ALFONSO SAGARDIA RUIZ

1977

7884



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis padres:

Martín Sagardía García
Soledad R. de Sagardía

A mis hermanos:

José Martín
Patricia v
Georgina

A mis asesores:

MVZ Eliseo Hernández Baumgarten

MVZ José Manuel Berruecos Villalobos

Y a todos los que hicieron posible la realiza-
ción de este trabajo

G R A C I A S

El presente trabajo se elaboró en la sección
de epizootiología del Programa Sobre Rabia -
Paralítica, del Instituto Nacional de Inves-
tigaciones Pecuarias, Palo Alto.

C O N T E N I D O

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	12
RESULTADOS	17
DISCUSION	23
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFIA	28

INTRODUCCION -

La rabia es una enfermedad infecciosa aguda del Sistema Nervioso Central (SNC) (22) y glándulas salivales (23), de etiología viral (22). El agente patógeno es un virus neurótrofo (23, 28) perteneciente a la familia Rhabdoviridae, género Lyssavirus (15). La enfermedad afecta a una extensa variedad de animales domésticos y salvajes, incluyendo aves y murciélagos, así como al hombre. En todos los huéspedes conocidos, excepto murciélagos insectívoros y vampiros, el virus produce una encefalitis mortal (38).

La enfermedad se manifiesta por irritación motora, con signos clínicos de furia y complejo de ataque y además por parálisis ascendente (9). La forma más común de transmisión, en perros y gatos es por la mordedura de animales infectados; en bovinos y equinos la enfermedad es transmitida por la mordedura de quirópteros, principalmente por el *Desmodus rotundus* (9, 32). En el perro, los carnívoros salvajes y los murciélagos, que son animales que muerden, el brote de rabia, una vez iniciado, no se extingue; más bien, por su largo período de incubación, tiende a reaparecer a intervalos mas o menos regulares (32).

El virus no atraviesa la piel íntegra, requiere de una solución de continuidad para penetrar, y -- aunque si atraviesa las mucosas respiratoria y digestiva, la transmisión aérea no es el mecanismo común (5, 12).

La enfermedad y su carácter contagioso eran ya conocidas desde antes de Cristo, Demócrito (4) y luego Aritóteles describieron los síntomas (23), posteriormente Celso los describió con mas precisión en el hombre (4).

La aparición de la rabia en las Américas fue en el siglo XVIII. En el siglo XIX la rabia fue confirmada como una enfermedad transmitida por la mordedura de animales enfermos al aislarse el virus de la saliva -- (39) La infecciosidad de la saliva la demostró Zinke -- (1804), transmitiendo la rabia de un perro enfermo a uno sano, comprobado mas tarde (1813) por Gruner y Salm, En los herbívoros lo demostraron Berndat y col. (1822) y en el hombre Magendie, por medio de inoculaciones en ratón -- (23). Galtier estableció en 1879 la contagiosidad de la haba para los conejos, inculando la saliva infectada por vía endovenosa (4).

Las investigaciones de Pasteur, Roux, Chamberland y Thuiller (1881-1889) demostraron, por una parte, que los centros nerviosos contenían el virus puro en mayor concentración, y por otra parte, prepararon uno de virulencia uniforme (4, 23), por medio de pasas seriadas por vía intracerebral en huéspedes naturales, modificando así su patogenicidad (4). La vacuna de Pasteur fue hecha de médula espinal, con el virus que había sido fijado por una serie de pasas por cerebros de conejos y atenuado por desecación a temperatura ambiente sobre hidróxido de potasio. Este procedimiento era muy caro y demandaba mucho tiempo, además el perro tenía que ser conducido al laboratorio diariamente para aplicarle las inyecciones; sin embargo, a partir de esos primeros ensayos evolucionó la primera vacuna (39).

Los estudios sobre la posibilidad de vacunar a los perros contra la rabia comenzaron hace unos cien años en el Colegio de Veterinaria de Lyon, bajo la guía de Balard. Siendo Pasteur el primero en demostrar que los perros podían ser inmunizados exitosamente contra la rabia (39). No se pensó más en la inmunización canina hasta que apareció la vacuna fenolada por Fermi, modificada por Semple (6). El primer ensayo de campo fue realizado en Japón, en 1918-1920 por Umeno (39).

En 1930 se sospechó que a la vacuna le faltaba antigenicidad, esta sospecha no se comprobó hasta que -- Webster demostró en ratones de laboratorio que a la mayoría de la vacunas antirrábicas comerciales usadas en perros, así como a las de uso humano les faltaba antigenicidad (30).

Habel confirmó los hallazgos de Webster y desarrolló una técnica para probar la potencia de las vacunas, es la bien conocida prueba de Habel (19). Kesler en la década del 20 desarrolló una vacuna eficaz inactivada con cloroformo, la cual se probó con buenos resultados pero no se pudo producir comercialmente (24), comprobándose posteriormente que el conglomerado de tejido nervioso no dejaba penetrar el cloroformo, impidiéndose la atenuación del virus. Las vacunas de éter fallaron por la misma razón, además se observó que las vacunas de tejido nervioso a veces producían parálisis postvacunal (6, 11).

El desarrollo de la vacuna antirrábica viva comenzó con la adaptación de la cepa Flury a pollitos de un día (22). Más tarde Koprowski y Cox propagaron la cepa --- Flury en embrión de pollo produciendo así, la primer vacuna antirrábica virus modificado (27).

Posteriormente con el desarrollo de los cultivos de tejidos para el estudio del virus rábico y su adaptación a riñón de hamster recién nacido, naturalmente llevó al desarrollo de vacunas inactivadas y vivas en una variedad de sistemas de cultivos de tejidos (26).

A pesar que desde 1913 se había intentado propagar el virus rábico en cultivos celulares, el primer trabajo significativo fue en 1958. Kissling, cultivando la cepa CVS en células primarias de riñón de criceto, obtuvo títulos de $10^{-3.5}$ DL₅₀ en ratones (26). Desde entonces muchos investigadores han modificado el crecimiento del virus rábico fijo y de calle en cultivos celulares, tanto primarios como de línea continua, a partir de una gran variedad de tejidos (3).

Es evidente que el virus rábico se multiplica en diversos tipos de sistemas celulares, y que el virus así propagado puede ser útil para producción de vacunas. Actualmente la única vacuna preparada en células que no son primarias, es la vacuna de los laboratorios Norden, para la que se usan células de riñón de perro de línea continua (3). (Cuadro 1).

Cuadro 1 - Vacunas antirrábicas originadas en cultivos celulares.

PRODUCTOR	SISTEMA CELULAR	CEPA	TIPO	RECOMENDADA PARA
Fort Dodge	Riñón de hamster		Irradiada	Perros y gatos
Fromm	Riñón de hamster	CVS	Irradiada	Todos
Fromm	Riñón de hamster	LEP	Atenuada	Perros
Connaught	Riñón de cerdo	ERA	Atenuada	Todos
Norden	Riñón de perro (línea continua)	HEP	Atenuada	Perros, gatos y hombre
Dow	Embrión de pollo	LEP	Atenuada	Perros

FUENTE: 1^{er} Seminario Nacional sobre rabia. Medellín, Colombia, 26-29 julio 1967.

Fenje, fue el primero en notificar el uso de una vacuna antirrábica en cultivo de tejidos, empleó una cepa de virus fijo cultivada en células de riñón de criceto e inactivada con formalina antes de ser usada (6, 14). Ott y Heyke (1962) informaron sobre experiencias con una nueva vacuna de cultivo de tejidos en células de hamster, utilizando virus fijo de origen ratón, CVS (33).

Una de las primeras vacunas antirrábicas preparadas en tejidos celulares fue la notificada por - - Ablesth (2).

Las vacunas antirrábicas son de dos tipos diferentes según el principio involucrado en su producción de inmunidad; vacunas de virus vivo atenuadas y vacunas inactivadas (20). (Cuadro 2)

Las vacunas de virus vivo modificado o atenuado, son capaces de multiplicarse en el animal y producir una inmunidad buena, por producir una infección inaparente, inmunizante. Una sola dosis es suficiente para producir inmunización de larga duración, o aún permanente. En las vacunas inactivadas, el virus es tratado de algúmodo para eliminar completamente su posibilidad de infectar o multiplicarse en cualquier tejido. Como el virus no se multiplica para producir más antígeno, la cantidad de virus o masa antigénica en cada dosis de la vacuna es de suma importancia, este tipo de vacunas se usan principalmente en el hombre (20).

Hoy día, las investigaciones están dirigidas hacia el desarrollo de fuentes de virus más purificado para la producción de vacunas, con el objeto de reducir las posibilidades de reacciones postvacunales y pre-

Cuadro 2 - Vacunas antirrábicas, vivas e inactivadas.

VACUNA	CEPA	TEJIDO EMPLEADO	INDICADA PARA
De virus vivo:			
IEP	Flury 40-60 pases en hue- vos	Embrión de pollo	Perros
Kelev	Kelev 40-60 pases en hue- vos	Embrión de pollo	Perros y bovinos
HEP	Flury 180 pa- ses en hue- vos	Embrión de pollo	Perros, gatos, bovinos y hom- bre
Tejido nervioso	Virus fijo	S N C	Perros, bovinos hombre y otros
Inactivadas:			
Pato	Virus fijo	Embrión de pollo	Hombre
Tejido Nervioso	Virus fijo	S N C	Perros, bovinos hombre y otros

FUENTE: O M S Comié de Expertos en rabia (5^{to} informe)
1966.

servar o aumentar al mismo tiempo su poder inmunizante (20). Sin embargo, debe tenerse presente que el criterio más importante para una vacuna es; que sea inocua y eficaz para la especie que se prepara, así como, tener buena antigenicidad, facilidad de producción y estabilidad aún después del almacenaje (10, 20).

Las vacunas antirrábicas se pueden dividir en tres grandes grupos:

1. Vacunas preparadas en tejidos nerviosos.
2. Vacunas producidas en embrión de pollo o pato.
3. Vacunas preparadas en cultivo de tejidos.

1. Vacunas preparadas en tejidos nerviosos.

- a) Tipo Semple; preparada en cerebro de cabras, ovejas o conejos. Semilla: Cepa PV. Tipo: Fenolizada. Caducidad: 6 meses. (30, 37).

- b) Tipo Fermi; preparada en cerebros de ovejas. Semilla: Cepa de virus fijo del Instituto Pasteur (Francia). Tipo: Fenolizada. Caducidad: 5 meses - (30, 31)

c) Tipo Fuenzalida; preparada en cerebro de ratón lactante. Irradiada con luz ultravioleta y congelada. Se utilizan 3 cepas; dos cepas chilenas; la cepa 51 en perros, la 91 y CV3 para humanos. Caducidad: 6 meses en refrigeración (16).

2. Vacunas de origen aviario.

a) Cepa Flury. De acuerdo al número de veces que la cepa es pasada através de embrión de pollo o pato, se tienen tres variantes; HEP, MEP y LEP (high, medium y low egg passage, respectivamente), indicándose si es alto, mediano o pequeño el número de pases (10, 29).

3. Vacunas preparadas en cultivo de tejidos.

Estas vacunas tienen la ventaja de poseer una escasa concentración de proteínas extrañas y de poder concentrarse mas fácilmente. La técnica general consiste en infectar monoestratos de células y después de un periodo de incubación variable, se cosecha el fluido y las células se someten a diversos tratamientos para liberar el virus (10).

La vacuna V 31^o / Acatlán, es una vacuna de origen murciélago vampiro, *Desmodus rotundus*, adaptada a cultivos celulares, línea celular RHK - 21, desarrolla-

da en el Instituto Nacional de Investigaciones Pecuarias (7, 8, 21).

Con ésta vacuna, V 319 / Acatlán, se procedió a realizar pruebas de inocuidad, antigenicidad y -- respuesta serológica en bovinos, indicando que mostraba -- buenos prospectos para ser una buena vacuna (35), se realizaron pruebas de duración de inmunidad en la misma especie con buenos resultados (36).

En perros se decidió probarla, iniciándose con pruebas de inocuidad y evaluación serológica en animales adultos con desafío a tres meses de la vacunación (17), así como, respuesta serológica en cachorros beagle, procedentes de madres vacunadas y no vacunadas (18). Los resultados indican que la vacuna V 319 / Acatlán, si protege a los perros contra la rabia durante tres meses y -- que es inocua tanto para perros adultos como para cachorros.

En vista de estos resultados se decidió -- extender a un año el periodo de observación de inocuidad y de la inmunidad conferida por esta vacuna, lo cual fue el objetivo del presente trabajo. La máxima duración de inmunidad conferida por la vacuna, con periodos de desafío a los dos, tres y cuatro años, serán motivo de trabajos -- posteriores.

MATERIA Y METODOS -

Los animales usados en el experimento se seleccionaron en base a la ausencia de anticuerpos circulantes a rabia, como se señala en la monografía núm. 23 del Comité de Expertos en rabia de la OMS.

Siguiendo dicho criterio, se seleccionaron 20 perros, los cuales fueron identificados por medio de tatuaje en el pabellón de la oreja y se formaron dos grupos de la siguiente manera:

Grupo 1 (vacunado)	Grupo 2 (testigo)
38	1
40	2
41	3
42	4
43	5
45	6
46	7
47	8
48	9
50	10

El grupo 1 (vacunado), fueron perros raza beagle de ambos sexos, de aproximadamente 1 a 1 1/2 años de edad promedio y de 10 a 12 kg. de peso promedio.

A este grupo se le aplicó una dosis de la cepa vacunal V 719 / Acción (3 marzo 1975) por vía intramuscular, con un título de $10^{7.3}$ UFP (unidades formadoras de placa), frasco para 5 dosis, aplicándose 2 ml. por animal.

El grupo 2 (testigo), fueron perros criollos de aproximadamente 8 a 12 meses de edad promedio, y de 8 a 10 kg. de peso promedio. Los cuales se mantuvieron seronegativos a anticuerpos rábicos.

A ambos grupos se les practicó muestreo-serológico a los 1, 3, 6 y 12 meses después de la vacunación, para determinar el título de anticuerpos circulantes. Para este fin se sangraron en la vena radioribital con aguja y adaptador vacutainer. Una vez obtenida la sangre, se dejó a temperatura ambiente durante 12 a 24 horas para que se retrajera el coágulo y obtener la mayor cantidad posible de suero, posteriormente se centrifugaron a 3 000 rpm durante 15 minutos, para eliminar la mayor cantidad de células sanguíneas. Ya obtenido el suero se inactivó a 56° C durante 30 minutos para evitar la acción de factores inespecíficos (13) y se envasaron en tubos de plástico a -20° C hasta su uso.

Una vez recolectados todos los sueros, se procedió a hacer pruebas de seroneutralización en ratón (40). De cada suero se hicieron diluciones quintuplas de la siguiente manera:

Se hicieron diluciones crecientes 1 : 2.5, 1 : 12.5 y 1 : 62.5, a las que, una vez que se le agregó el volumen de la suspensión de virus, en igual cantidad, dieron una dilución final de 1:5, 1:25 y 1:125.

Diluyente*	0.6	0.8	0.8
Suero	0.4	0.2	0.2
Virus**	0.8	0.8	0.8
Dilución final	1:5	1:25	1:125

* BAPs

** Suspensión de CVS, virus de confrontación

Una vez hechas las diluciones, se incubó a baño maría (37 ° C) durante 90 minutos para favorecer la unión antígeno-anticuerpo (13). Conjuntamente con los sueros en estudio, se incubó CVS, virus de confrontación con el fin de tener el número de dosis letales que se agregaron a cada dilución, incubándose también un suero de referencia del Instituto Butantan (Brasil), para que con base en éste se puedan comparar los resultados obtenidos en cada prueba.

De cada dilución se inocularon 6 ratones - de tres semanas de edad con 0.03 ml. por vía intracerebral, observandose durante 21 días y anotando diariamente el número de animales muertos. Después de concluir el período de observación, el título se calculó mediante el método de Reed and Muench (34). Los valores obtenidos fueron ajustados al valor de seroneutralización - del suero Butantan, a fin de poder comparar los resultados de cada prueba.

Al año de la vacunación, ambos grupos fueron desafiados (16 marzo de 1976) con una cepa de virus de calle, obtenida a partir de glándulas salivales de - perros muertos por rabia natural, en dosis de 3 000 000 DL₅₀ en ratón, de una dilución 1:5, la cual ya había - sido titulada como la dosis que mata al 80 % o mas del grupo testigo (17), aplicandose 6 ml. por animal, 3 ml en cada músculo macetero.

Todos los animales fueron trasladados al Centro Antirrábico de la Ciudad de Toluca, Edo. de Méx. donde cada animal fue aislado en jaulas individuales, - observandose diariamente hasta el 20 abril de 1976, anotandose la sintomatología y la fecha de la muerte en caso que esta ocurriera.

A los animales que murieron se les extrajo el cerebro, los cuales se mantuvieron a - 70 ° C hasta su uso en frascos de vidrio.

Una vez concluido el período de observación se procedió a hacer el diagnóstico de cada cerebro por medio de inmunofluorescencia (13, 40) e inoculación en ratón (40). Estableciendo por medio de estas pruebas de los animales que murieron, cual fue de rabia.

RESULTADOS -

Todos los animales que se usaron en el experimento resultaron seronegativos a anticuerpos rábicos por medio de la prueba de seroneutralización en ratón, a los 0 días (Cuadro 3).

El título de la vacuna usada, V 319 / Acaatlán, fue de $10^{7.3}$ UFP (unidades formadoras de placa) comprendido en un frasco de 5 dosis, por lo que cada animal fue inmunizado con 4 000 000 UFP, contenidas en dos ml.

El resultado de las seroneutralizaciones del grupo vacunado se anotan en el cuadro 4. En la gráfica 1 se observa la curva de producción de anticuerpos del mismo grupo.

Todos los animales testigos se mantuvieron seronegativos a anticuerpos rábicos, durante el experimento.

El título del macerado de glándulas salivales, que se uso como cepa de desafío, fue de $10^{-6.5}$ DL₅₀ por ml. en ratón, por lo que cada animal fue desafiado con 3 000 000 DL₅₀, tomando como base una dilución 1:5.

En el cuadro 5 se anotan las medias geométricas y aritméticas, así como el resultado del desafío.

De los perros vacunados, solo un animal murió de rabia, siendo positivo a las pruebas de inmunofluorescencia e inoculación en ratón. De los perros testigos 9 de 10 murieron, siendo todos positivos a una o más de las siguientes pruebas: inmunofluorescencia e inoculación en ratón.

La vacuna confirió un 88.8 % de protección del grupo vacunado, en contraste con el grupo testigo en el cual hubo un 90 % de mortalidad después del desafío.

Cuadro 3 - título de anticuerpos circulantes a los
0 días,

Grupo 1 ⁺	Título 0 días ⁺⁺⁺	Grupo 2 ⁺⁺	Título 0 días ⁺⁺⁺
38	<5	1	<5
40	<5	2	<5
41	<5	3	<5
42	<5	4	<5
43	<5	5	<5
45	<5	6	<5
46	<5	7	<5
47	<5	8	<5
48	<5	9	<5
50	<5	10	<5

+ Grupo vacunado

++ Grupo testigo

+++ 3 marzo 1975

Cuadro 4 - Títulos de anticuerpos circulantes de los perros
vacunados (valores corregidos⁺)

Número	0 días	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses
38	<1:5	1:125	1:50	-	1:23
40	<1:5	>1:125	<1:25	1:11	1:9
41	<1:5	1:38	1:50	1:32	1:16
42 ⁺⁺	<1:5	>1:58	1:39	1:7	<1:5
43	<1:5	>1:58	1:39	1:11	1:7
45	<1:5	1:63	<1:25	-	<1:5
46	<1:5	>1:58	<1:25	1:7	1:17
47 ⁺⁺⁺	<1:5	1:23	<1:5	<1:5	<1:5
48	<1:5	1:23	1:45	1:19	1:11
50	<1:5	>1:58	<1:25	1:11	1:16

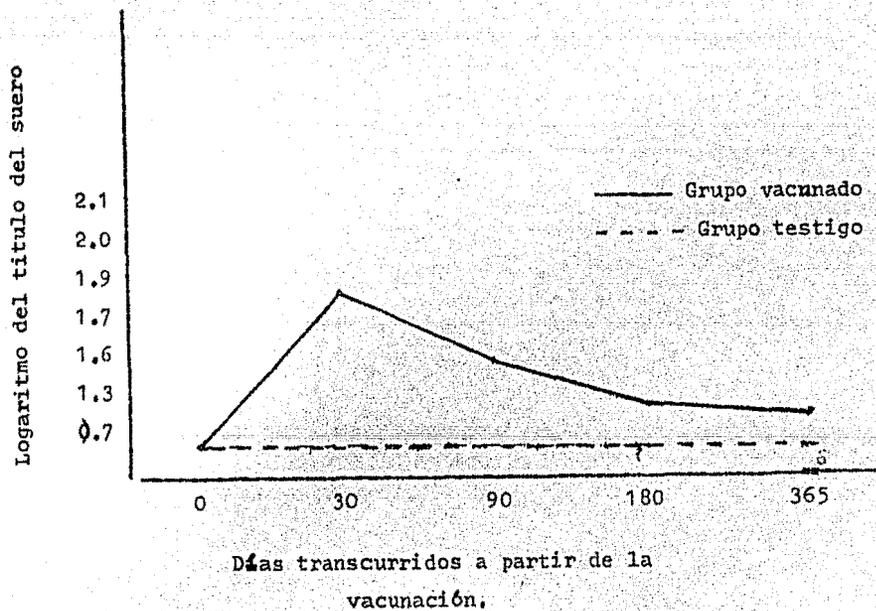
+ Los valores de seroneutralización fueron ajustados al valor de seroneutralización del suero Butantan, a fin de comparar los - resultados de las diferentes pruebas.

++ Murió de neumonía (resultó negativo a rabia).

+++ Murió 3 semanas después del desafío, resultando positivo a rabia.

- No disponible.

Grafica 1 - Títulos promedio de los perros en estudio.



Cuadro 5 - Media aritmética y geométrica de los sueros de los perros, antes y después de la vacunación y resultado del desafío.

Grupo	Títulos					Resultado
	0 días	1 mes	3 meses	6 meses	12 mes	Protección
Vacunado	+ <5	62.9	32.8	12.8	11.4	88.8 %
	++ <2	25.0	18.1	11.3	10.6	
Testigo	<5	<5	<5	<5	<5	<u>Mortalidad</u> 90 %

+ Media aritmética.

++ Media geométrica.

DISCUSION -

Los perros usados en el experimento fueron animales cuya historia clínica era conocida, ya que procedían de la colonia de perros del J.N.I.P. Desde su nacimiento se tuvieron bajo observación, siendo además conocida la historia de sus vacunaciones. Estos perros no habían sido vacunados contra la rabia y resultaron seronegativos al inicio del experimento (0 días).

Todos los perros del grupo vacunado respondieron bien a la vacunación, observándose una elevación en el título de anticuerpos a los 30 días postvacunación. Los títulos observados van desde 1:23 hasta $\geq 1:125$. Posteriormente como se observa en la Grafica uno, correspondiente a los valores promedio, este título decreció, observándose a los 3 meses títulos de $< 1:25$ a 1:50 y a los 6 meses, títulos de 1:7 a 1:32, pero aún a los 12 meses se registró un título aceptable de anticuerpos superior a 1:11.

Es importante hacer notar que dos perros, del grupo vacunado no mostraron anticuerpos detectables (< 5) a los 12 meses postvacunación. Estos dos perros sin embargo, resistieron al desafío, lo cual parece in-

dicar que no existe una relación directa entre la presencia de anticuerpos y el grado de inmunidad, este mismo hecho fue observado en bovinos probando la cepa Flury -- contra la rabia parálitica bovina (Arellano y col, 1971) (1).

El grupo testigo se mantuvo seronegativo a rabia durante el experimento, lo que evidenció que no tuvieron contacto directo con el virus ráhico ni elevación inespecífica de sustancias neutralizantes del mismo.

La cepa de desafío usada tuvo un título de $10^{-6.5}$ DL 50 en ratón siendo un título aceptable, ya que según el Comité de Expertos en rabia de la OMS, títulos iguales o mayores de $10^{-5.5}$ DL 50 en ratón son adecuados para ser utilizados como cepas de desafío o de confrontación.

De los perros vacunados, 2 de 10 murieron. El primero murió durante el período de observación, a este animal se le hizo el estudio post mortem observándose un severo problema neumónico, no obstante se efectuó el estudio del cerebro siendo negativo a rabia, por lo que se estableció que la causa de la muerte había sido un proceso neumónico. Esto fue debido a que, como -

no se contaba en el I. M. J. P. con las instalaciones adecuadas para el manejo de perros rabiosos, los anima--les fueron enviados para su observación, después del de--safío, al Centro Antirrábico de la Ciudad de Toluca. -- Ahí, pese a la gran colaboración del personal del Cen--tro antirrábico, la manera de limpiar las jaulas no fue la adecuada para nuestro trabajo. El animal era una pe--rra que estaba amamantando a sus cachorros. El segundo animal murió 3 semanas después del desafío resultando -- positivo a rabia. El comportamiento de este animal pa--rece indicar que no respondió bien a la vacunación, so--lo a los 3 meses tuvo anticuerpos detectables el resto--de los muestreos fue negativo a anticuerpos rábicos. Pudiera ser que el animal no respondió bien a la vacuna--ción por ser hipogamaglobulinémico o por alguna otra razón no explicada. El caso es que sucumbió al desafío.

Nueve de los diez perros del grupo control murieron, resultando positivos a rabia, indicando un de--safío válido. Posiblemente el perro que sobrevivió fue por poseer una resistencia natural alta. Como se seña--ló anteriormente, los animales no tuvieron contacto con el virus rábico y su historia de vacunaciones era cono--cida.

La muerte del animal vacunado no es signi--ficativa, ya que, para que una prueba sea válida, se ad

mite hasta un 20 % de mortalidad en el grupo vacunado o sea un 80 % de protección, habiendo una mortalidad mínima del 80 % del grupo testigo, requisito que se cumplió en el presente trabajo.

El porcentaje de protección conferido por la vacuna, se estableció con base en 9 animales, por no haber tomado en cuenta a la perra que murió de neumonía durante el período de observación y por ser la causa de la muerte diferente a rabia. Por lo que se estableció que la vacuna confirió un 88.8 % de protección en el -- grupo vacunado, habiendo un 90 % de mortalidad del grupo testigo. Finalmente cabe hacer notar que los perros vacunados se mantuvieron en observación post-vacunal durante un año y que no ocurrieron durante ese tiempo, -- trastornos atribuíbles a la vacuna. La vacuna resultó inócua para perros adultos, con observación de un año.

CONCLUSIONES -

1 - La vacuna V 319 / Acatlán fue inocua, durante un año, para perros adultos.

2 - La vacuna V 319 / Acatlán confirió un 88.8 % de protección a los perros vacunados ante un desafío virulento que mató al 90 % de los testigos no vacunados.

3 - Se considera que la vacuna V 319 / Acatlán es adecuada para conferir protección antirrábica a los perros durante un año.

BIBLIOGRAFIA -

- 1 - Arellano, S. C., Sureau, P., Patalla, D., Morales, J.
Evaluación de la eficacia de la vacuna cepa Flury, contra la rabia parafáltica.
Tec. Pec. en Méx., 19: 9-14 (1971).
- 2 - Abelseth, M. K. An attenuated rabies vaccine for domestic animals produced in tissue culture.
Canad. Vet. J. 5: 279 (1964).
- 3 - Abelseth, M. K. Vacunas antirrábicas producidas en cultivo de tejidos.
Memorias del 1 er. Seminario Internacional sobre la rabia para las Américas. B. Aires, Argentina 1967.
- 4 - Atanasiu, P. El virus de la rabia.
Salud Pública en México, Vol. XVI - 3: 345 (1974)
- 5 - Atanasiu, P. Patogenia de la rabia.
Salud Pública en México, Vol XVI 3: 357 (1974)
- 6 - Atanasiu, P. Consideraciones sobre los nuevos tipos de vacunas antirrábicas.
Salud Pública en México, Vol. XVI - 3: 437 (1974).

- 7 - Bijlenga, G. and Hernández, E. M. Adaptation, attenuation and plaque purification of a rabies isolate (V 319) from vampire bat (*Desmodus rotundus*) en prensa.
- 8 - Bijlenga, G. and Hernández, E. M. Testing of the plaque purified rabies virus strain V-319, derived from vampire bat (*Desmodus rotundus*) in México, en prensa
- 9 - Blood, D. y Henderson, J. A. *Medicina Veterinaria*. 3a. edición, Editorial Interamericana. México, D. F. 1968.
- 10 - Boletín epizootiológico sobre rabia paralítica. Vol. 1 : 2 INIP, SAG (1975)
- 11 - Burkhart, R. L., Jarvis, G. A. and Koprowski, H. Post-vaccinal paralysis and demyelination in dog following antirabies vaccination. *Vet. Med.* 45: 31 (1950)
- 12 - Correa Girón, E. P., Allen, R. and Sulkin, S. E. The infectivity and pathogenesis of rabies virus administered orally. *Am. J. Epidemiology* 91 (2); 203 (1970)
- 13 - Centro Panamericano de Zoonosis. Curso teórico-práctico sobre laboratorio y epidemiología de la rabia. B. Aires, Argentina (1965)
- 14 - Fenje, P. A rabies vaccine from hamster kidney tissue cultures, preparation and evaluation on animals. *Canad. J. Microbiology* 6: 604 (1960)

- 15 - Fenner, F., McAuslan, B. R., Mims, C. A., Sambrook, J. and White, D. O. The biology of animal viruses. Second Edition, Academic Press New York and London, 1974
- 16 - Fuenzalida, E. Sucking mouse brain vaccine. Laboratory techniques in rabies, OMS 3a. Edition, Geneva 1973
- 17 - Gómez Hernández, J. H. Inocuidad y respuesta serológica de la vacuna V 319 en perros Tesis profesional, FMVZ UNAM 1977
- 18 - González Salazar, V. D. Respuesta serológica a la vacunación antirrábica en cachorros beagle de diferentes edades procedentes de ma dres vacunadas y no vacunadas. Tesis profesional FMVZ, UNAM 1976
- 19 - Habel, K. Factors influencing the efficacy of phe nolized rabies vaccine. Publ. Hlth. Rep. 55: 1619 (1940)
- 20 - Habel, K. Vacunas antirrábicas. Memorias del 1 er. Seminario Internacional sobre la rabia para las Américas. B. Aires, Argentina (1967)
- 21 - Hernández, E. M. Boletín sobre rabia paralítica. Vol. marzo de 1976, INFP, SAG.
- 22 - Horsfall and Tamm Viral and Rickettsial infections of man 14 a Ed. J. B. Lippincott Co. Philadelphia, USA.

- 23 - Hutyra, F., Marek, J. y Manninger, R. Patología y terapéutica especiales.
3a. Ed., Labor S. A.
Barcelona, España 1973
- 24 - Kesler, R. A. Choloform-treated rabies vaccine ---
(preliminary report)
Vet. Bull. 22: 95 (1928)
- 25 - Kissling, R. E., Reese, D. R. Antirabies vaccine of tissue culture origin
J. immunology 91: 362 (1963)
- 26 - Kissling, R. E. Growth of rabies virus in non-nervous tissue culture
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 98: 233
(1958)
- 27 - Koprowski, H. and Cox, H. R. Studies on Chick embryo - adapted rabies virus
J. immunology 60: 533 (1948)
- 28 - Koprowski, H. Experimental studies on rabies virus
Canad. J. Publ. Hlth. 17: 1080 (1957)
- 29 - Koprowski, H. Chicken-embryo vaccine
Laboratory techniques in rabies, OMS
3a. Ed. Geneva, 1973
- 30 - Larghi, G. P. Vacunas antirráticas
Memorias del Seminario Nacional sobre rabia. Medellín, Colombia. Julio 26-29
(1967)
- 31 - Lépine, P. Fermi type vaccine
Laboratory techniques in rabies, OMS
3a. Ed. Geneva. 1973

- 32 - Málaga Alba Epidemiología de la rabia en las Américas. Curso teórico-práctico sobre laboratorio y epidemiología de la rabia. OMS, OPS 117-127. B. Aires (1965)
- 33 - Ott, G. L. and Heyka, R. Preliminary trials of a new tissue culture rabies vaccine
Vet. Med. 57: 158 (1962)
- 34 - Reed and Muench A simple method of estimating fifty per cent point
Am J. of Hygiene 27: 3 (1936)
- 35 - Resúmenes de la X reunión anual del I. N. I. P .
Tec. Pec. en Méx. 21: 50 (1972)
- 36 - Resúmenes de la XIII Reunión Anual del I. N. I. P .
Tec. Pec. en Méx. 30: 104 (1976)
- 37 - Saligman, B. Simple-type vaccine
Laboratory techniques in rabies, OMS
3a. Ed. Geneva, 1973.
- 38 - Smith, D., Conant, N., y Willet, H. Microbiología de Zinsser. 4a. ED. UTEHA
México, D. F., 1974
- 39 - Steel, H. J. Nuevos conceptos sobre epidemiología y control de la rabia.
Memorias 1 er. Seminario Internacional sobre rabia para las América. B. Aires (1967)
- 40) World Health Organization Laboratory techniques in rabies
OMS. 3a. Ed. Varios autores
Geneva, 1973.