

Historia de la rabia en Chile: tres tesis médicas

History of rabies in Chile: three medical theses

Joaquín Silva Serrano¹ y Carlos G. Osorio Abarzúa²

¹Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Programa de Microbiología y Micología, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Recibido: 4 de octubre de 2023

Resumen

En la antigüedad ya se describía la rabia como una enfermedad zoonótica fatal cuyo pronóstico inexorable superaba todas las alternativas terapéuticas de los más célebres médicos. La realidad chilena sobre esta enfermedad a fines del siglo XIX fue descrita certeramente por el médico mártir Pedro Videla Ordenes en su tesis “*La rabia*” de 1879, destacando la descripción clínica de la rabia, su pronóstico fatal y la ausencia de tratamientos eficaces. Tan sólo seis años después, en 1885, el aclamado químico y microbiólogo Louis Pasteur desarrolló la vacuna antirrábica, logrando por primera vez en la historia de la humanidad prevenir esta terrible enfermedad. En Chile, se inició rápidamente la implementación de la vacuna Pasteur, vacunando al primer chileno el 7 de julio de 1896. Los doctores Milcíades Espinosa y Arturo Atria, en sus tesis “*Generalidades sobre la rabia*” (1898) y “*Sobre la rabia y su profilaxia en Chile*” (1905), respectivamente, abordaron esta primera etapa del desarrollo de la vacuna antirrábica en el país.

Palabras clave: rabia; historia; vacuna; Videla; Pasteur; Chile.

Abstract

In antiquity, rabies was already described as a fatal zoonotic disease whose inexorable prognosis exceeded all the therapeutic alternatives of the most famous doctors. The Chilean reality about this disease at the end of the 19th century was accurately described by the martyred doctor Pedro Videla Ordenes in his thesis “*La rabia*” of 1879, highlighting in it his description about the unknown etiological agent, the fatal prognosis of the disease and the absence of effective treatments. Just six years later, in 1885, the acclaimed chemist and microbiologist Louis Pasteur developed the rabies vaccine, managing to prevent this terrible disease for the first time in human history. In Chile, the implementation of the Pasteur vaccine began rapidly, vaccinating the first Chilean on July 7, 1896. Doctors Milcíades Espinosa and Arturo Atria, in their theses “*Generalidades sobre la rabia*” (1898) and “*Sobre la rabia y su profilaxia en Chile*” (1905), respectively, addressed this first stage of the development of the rabies vaccine in the country.

Keywords: rabies; history; vaccine; Videla; Pasteur; Chile.

Introducción

La rabia es una enfermedad zoonótica que se ha destacado por sus consecuencias fatales por más de cuatro milenios. Por siglos, personajes de todas las áreas del conocimiento, especialmente del área médica, escribieron y centraron sus esfuerzos en describir la clínica, vías de transmisión e innumerables medidas preventivas y terapéuticas que prometían curar la enfermedad. El progreso de los conocimientos a lo largo de la historia permitió esclarecer y descartar muchas de estas medidas, cimentando las bases para el desarrollo de la vacuna antirrábica, desarrollada por el célebre químico y microbiólogo francés Louis Pasteur en 1885 e incorporada en Chile en 1896.

La realidad chilena sobre la rabia fue descrita en tres tesis médicas elaboradas a fines del siglo XIX e inicios del siglo XX. La primera de

ellas fue publicada por el médico mártir Pedro Regalado Videla Ordenes en 1879, quien comunicó las diversas propuestas y conocimientos que se contaban en su época, previo a la llegada de la vacunación antirrábica a Chile, enfocándose en una descripción clínica y en las medidas terapéuticas contra la rabia. Las siguientes tesis de los doctores Milcíades Espinosa y Arturo Atria, ambas escritas posteriormente a la implementación de la vacuna en el país, permitieron contrastar la previa y sombría visión de la rabia con una más optimista luego del inicio de la vacuna. Rápidamente, se abrieron nuevos desafíos respecto a la producción de la vacuna, que pretendían principalmente prevenir la reversión de la cepa atenuada utilizada en la vacuna a un estado virulento, descentralizar territorialmente a nivel del país el proceso de vacunación y también disminuir los efectos adversos neurológicos graves de las primeras vacunas.

Correspondencia a:

Carlos G. Osorio Abarzúa
carlososorio@uchile.cl

El virus rábico

La rabia es una enfermedad infecciosa aguda zoonótica provocada por el agente viral *Lyssavirus rabies* (virus rabia) y que daña al sistema nervioso central (SNC) del hospedero. Este virus pertenece al reino *Riboviria*, familia *Rhabdoviridae* y al género *Lyssavirus*. El término deriva de *Lyssa*, diosa griega de la ira, furia y también enfermedad de la rabia; participa en el mito de Acteón que es un joven cazador devorado por perros rabiosos guiados por ella (Figura 1). Su genoma corresponde a una hebra simple de ARN de polaridad negativa envuelta en una cápside helicoidal, compuesta por cinco proteínas estructurales. Se transmite a los humanos por vía directa a través de mordeduras y rasguños de animales infectados, principalmente por perros, gatos y animales silvestres¹⁻³.

Patogenia y cuadro clínico

El periodo de incubación de la rabia es variable, desarrollando la mayoría de los infectados los primeros síntomas entre 20 y 90 días (en promedio 45 días), reportándose casos desde los cinco días hasta ocho años¹⁻³. La adsorción viral es activada por el principal ligando viral, la glicoproteína G de 65-67 kDa, la cual posee tropismo por receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), por algunas moléculas de adhesión neuronal

(glicoproteína CD56) y por algunos receptores de neurotrofinas (p75NTR), todos ellos presentes en el tejido nervioso periférico y músculo. A consecuencia de ello, el virus puede ser endocitado directamente a la neurona motora para ser transportado retrógradamente hasta alcanzar al SNC y desencadenar los primeros síntomas de la enfermedad, como también puede inicialmente ingresar al músculo y replicarse en él para sólo luego ingresar al SNC, lo que se ha relacionado con períodos de incubación más largos²⁻⁵.

El pródromo dura hasta dos días y consiste en fiebre, prurito y parestesias, progresando en los próximos cuatro días con sialorrea, hidrofobia, disfagia y espasmos inspiratorios. En una siguiente etapa se puede desarrollar la rabia furiosa, destacando un comportamiento hiperactivo, confusión y agitación con signos de midriasis, piloerección, hiperventilación y hematemesis, o desarrollar la rabia paralítica, sobresaliendo un estado somnoliento, tetraplejía e insuficiencia respiratoria. Según el tipo de rabia desarrollada, el desenlace fatal culmina en promedio a los ocho días y 11 días después de los primeros síntomas, respectivamente^{2,3}.

Trayectoria histórica de la rabia

Las primeras descripciones de la rabia se remontan al año ca. 1930 a.C. en la antigua civilización sumeria de Mesopotamia con el Código Eshnunna (fue una de las ciudades importantes de Sumeria al finalizar el período neosumerio 2100-2000 a.C.), cuyas leyes en lengua acadia y escritura cuneiforme señalaban: “*Si un perro fuera furioso y las autoridades lo han hecho saber a su dueño, pero él no lo cuidó y mordió al hombre y le causó la muerte –el dueño del perro pagará 2/3 de una mina de plata*”^{6,7}. En la Grecia clásica, Hipócrates de Cos (460-377) y Aristóteles de Estagira (384-322) destacaron el síntoma de la hidrofobia en perros y que estos transmitían la rabia al morder a los demás animales^{7,8}. El médico enciclopedista romano Aulo Cornelio Celso (29 a.C.-37 d.C.) y el célebre médico-botánico Dioscórides de Anazarba (39 d.C.-90 d.C.) sugerían sangrar urgentemente la herida y cauterizarla con un hierro al rojo^{7,8}.

En época contemporánea, Charles Louis Alphonse Laveran (1845-1922), médico francés ganador del premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1907 (por descubrir al parásito de la malaria), precisó en 1883 lo siguiente: “*Es necesario, sobre todo, tranquilizar a los individuos que han sido mordidos, evitarles todas las emociones vivas, todas las alusiones al accidente del que están muy inclinados a preocuparse. Cuando se confirma la rabia, la indicación principal es aliviar los sufrimientos de los pacientes previniéndolos de todas las impresiones sensoriales algo vivas que provocan los paroxismos*”⁹.



Figura 1. Representación del cazador beocio Acteón devorado por sus propios perros rabiosos incitados por la diosa Lyssa. <https://www.theoi.com>.

Antecedentes de la rabia en Chile

En la tesis *La rabia* del joven médico mártir del combate naval de Iquique, Pedro Videla Órdenes (1855-1879), se explicó por primera vez la realidad chilena sobre la rabia hasta 1879, previo a los descubrimientos de Pasteur (Figura 2)¹⁰. Su obra explicó la transmisión canina directa al ser humano y el daño al sistema nervioso causado por un agente que aún no se lograba observar. El doctor Videla comentaba las hipótesis del médico italiano Plinio Schivardi (1833-1908): “*El virus rábico debe ser un fermento (porque un veneno no tendría tan larga incubación): este fermento que puede ser un microfito o un microzoario es inoculado por la saliva del animal rabioso*”. Otra hipótesis comentada por Videla, fue la del médico francés Xavier Raspail (1840-1925), quien sugirió que la enfermedad podría ser causada por un animalillo sublingual de los perros.

Con el fin de precisar el cuadro clínico en las personas, el doctor Videla describió varios pacientes que contrajeron la enfermedad, uno de los cuales será brevemente descrito. Manuel Jesús C. de 24 años, residente en San Vicente de Tagua Tagua, quien fue mordido el 5 de febrero de 1878, consultó por síntomas el 17 del siguiente mes, entre los cuales destacaban insomnio, inquietud, miedo, cefalea intensa, fotofobia e hidrofobia al visualizar u oír agua. El 20 de marzo se presentaba consciente, taquicárdico, con diaforesis, disfagia, sialorrea y midriasis, manejándose

con opio e hidrato de cloral (sedante), sin embargo, al prepararle la dosis de aquella mañana, presentó accesos violentos, siendo trasladado al hospital San Juan de Dios y luego al hospital San Vicente de Paul en la Cañadilla de Santiago, donde falleció¹⁰.

El doctor Videla, como todos los personajes que se referían a la rabia, adhería a las recomendaciones preventivas y terapéuticas existentes, tales como el sacrificio de perros enfermos, el cuidado de heridas con limpieza intensa con agua oxigenada, compresión circular, cauterización con hierro enrojecido, la administración de nitrato de plata y la amputación del miembro afectado. Además, mencionaba alternativas terapéuticas más recientes, que fueron utilizadas en los casos que describió, tales como el uso de minerales, narcóticos y hierbas medicinales como *Datura stramonium* u hojas de chamico, alternativa favorita del doctor Videla, que mostraba aliviar la sialorrea y parcialmente la hidrofobia gracias a sus propiedades anticolinérgicas¹⁰.

La vacuna antirrábica en Chile

Es imposible comentar en este breve trabajo la gran cantidad de investigadores que contribuyeron y cimentaron las bases experimentales para que el célebre químico y microbiólogo francés Louis Pasteur (1822-1895) pudiese desarrollar su famosa vacuna y todas las dificultades que debió superar para inocularla con éxito en José Meister en 1885¹¹. En Chile, sólo cuatro años después, en la tesis redactada por Milciades Espinosa Bustos para optar a la Licenciatura de la Facultad de Medicina y Farmacia en 1889, ya se aprecia nítidamente el ánimo optimista ante el nuevo descubrimiento, que contrasta fuertemente con la visión sombría que se tenía en el país tan sólo una década antes¹².

La implementación de la vacuna Pasteur en Chile requirió conseguir y trasladar un conejo con la cepa del virus fijo utilizado por Pasteur (en el pasaje n° 580) desde Buenos Aires a Santiago de Chile por el joven médico y futuro destacado profesor de fisiología Teodoro Muhm Agüero. Se encargó del servicio de vacunación antirrábica el jefe de la sección de seroterapia del Instituto de Higiene (1892-1924) y maestro de la bacteriología chilena, el doctor Mamerto Cádiz Calvo (1863-1929), quien replicó los experimentos de Pasteur y consiguió sus mismos resultados¹³. Se adoptó en general el esquema de vacunación diseñado por el Instituto Pasteur. El doctor Espinosa Bustos describió de esta manera el esquema implementado en Chile: “Se inoculan durante 8 días de tratamiento 18 inyecciones, divididas en 3 series. La primera serie principia, según el caso, por médulas de 12 a 14 días de desecación para terminar con las de 4, 3, 2 y 1 día. Las series segunda y tercera siguen con médulas



Figura 2. Retrato de medio cuerpo del Dr. Pedro Regalado Videla Órdenes. Obtenido de la Sala Medina de la Biblioteca Nacional Digital de Chile (Ref. 19).

de menos días y terminan en la de 1 día. La cantidad de materia inyectada es la de 1 mm de médula/ml de emulsión (a mayor tiempo de desecación se obtenía menor virulencia). La primera persona en Chile fue vacunada el 7 de julio de 1896, quien se vacunó seis días después de ser mordido por un perro en la comuna de Peñaflor¹².

La vacunación en Chile fue exitosa. Según los registros del Instituto de Higiene entre el 7 de julio de 1896 y el 31 de diciembre de 1904, se vacunaron 537 personas mordidas, de los cuales solo dos personas fallecieron a pesar de su vacunación oportuna (0,37%)¹¹. Los casos clínicos de las víctimas de rabia pese a la vacuna antirrábica serían descritos en la tesis publicada en 1905 por el médico Arturo Atria, con el fin de esclarecer los fatales desenlaces. El caso de un paciente vacunado y fallecido se atribuiría al antecedente inmunosupresor de alcoholismo. En general, los reducidos casos fatales con la vacuna antirrábica se atribuyeron a una atención tardía con la vacuna y curación ausente y/o inadecuada de sus heridas. En situaciones en que el tratamiento otorgado fue precoz, los decesos se atribuyeron a la gravedad del accidente como múltiples mordidas, en especial en zonas altamente invadidas como cara, cuello y manos, y antecedentes de inmunosupresión¹¹.

Surgió en algunos casos la duda sobre cuál virus era el responsable de la muerte de algunos pacientes vacunados: ¿el virus silvestre o el atenuado de la vacuna? Similar pregunta ya había sido respondida por Pasteur para el caso de Luisa Pelletier. De su autopsia se extrajeron mediante

trepanación muestras del tejido nervioso para inocular a dos conejos intracranalmente. Ya se había establecido claramente que el período de incubación del virus silvestre era mayor (superior a seis días en ratones) al del virus atenuado de la vacuna. Con ese antecedente, se procedió a realizar algunas autopsias de pacientes vacunados y fallecidos, extrayéndoles muestras de bulbo raquídeo para inocular conejos en el espacio subdural por trepanación. En la mayoría de los ensayos el período de incubación observado fue superior a los seis días, atribuyéndose su muerte al virus silvestre de la mordedura¹¹.

La vacunación tardía fue uno de los principales responsables de la mortalidad por rabia en Chile de fines de siglo XIX. En los registros de vacunación del Instituto de Higiene de 1896, se aprecia que seis de las 13 personas vacunadas recibieron atención al menos 10 días posterior al accidente¹². Se hizo pronto evidente que la fuerte centralización del proceso vacunatorio en el Instituto de Higiene de Santiago era uno de los problemas¹⁴. Las personas infectadas tenían que viajar a Santiago desde los extremos del país para acceder a la vacuna del Instituto de Higiene. En los primeros quince años del s. XX, el número de casos se incrementó en un 50% en el norte, por lo que el doctor Ricardo Dávila Boza señaló al gobierno la importancia de la vacunación oportuna y los problemas de pacientes de localidades lejanas que recorrían extensas distancias para asistir al Instituto de Higiene de Santiago (Figura 3). Sugería por ello que las municipalidades gestionaran y facilitaran el acceso gratuito para el transporte de personas



Figura 3. Fotografía del Instituto de Higiene en la ribera norte del Río Mapocho (1910). El Instituto estaba conformado por cinco edificios independientes y construidos de oriente a poniente (se observan cuatro en la fotografía): secciones o pabellones de Dirección/Higiene y Estadística, Química-Toxicología, Microscopía-Bacteriología, Seroterapia-Instituto de Vacuna Animal y finalmente el Desinfectorio Público. Obtenido del Archivo Fotográfico de la Biblioteca Nacional Digital de Chile (Ref. 20).

mordidas con escasos recursos¹⁴. En respuesta del 3 de septiembre de 1915, como era previsible, el ministro no se manifestó sobre la gratuidad de transporte propuesta por el doctor Dávila, apoyando sólo el desarrollo de un programa de defensa contra la hidrofobia que permitiera una vacunación oportuna con el objetivo de erradicar la rabia en Chile¹⁴.

El inicio del proceso de descentralización de la vacuna antirrábica fue liderado por el director del Instituto Bacteriológico de Chile (1929-1952), el destacado médico-investigador Dr. Rudolf Kraus (1868-1932), quien preparó una vacuna polivalente de concentración de 5% de tejido nervioso virulento y 1% de fenol (inactivante), la que entregó a la Dirección General de Sanidad para gestionar el envío cada dos meses de las dosis necesarias para diez personas a las ciudades de: Arica, Concepción, Valdivia, Aysén y Magallanes¹⁵.

Un obstáculo adicional en la vacunación antirrábica fueron las complicaciones neurológicas graves post-vacunación, tales como meningoencefalitis, meningoencefalomielitis, encefalitis, mielitis y polirradiculoneuritis¹⁶. Las subsecuentes vacunas a inicios del s. XX, todas desarrolladas a partir de tejido cerebral de animales adultos, por el microbiólogo italiano Claudio Fermi (1862-1952) en 1908, el bacteriólogo inglés David Semple (1856-1937) en 1911 y el biólogo serbio Adolf Hempt (1874-1943) en 1925, no resolvieron el problema. Se planteó que la causa detrás de las complicaciones podía ser explicada por la reversión de la vacuna atenuada o las numerosas dosis de los esquemas de vacunación, pero efectos adversos seguían ocurriendo incluso con vacunas inactivadas, reportándose seis casos en Chile entre 1940 y 1941¹⁷. Años más tarde, el médico veterinario Eduardo Fuenzalida Loyola (1911-1976) y el médico virólogo Raúl Palacios Von Helms resolvieron esta encrucijada en 1954 con la vacuna desarrollada a partir de cerebro de ratón lactante (CRL), denominada vacuna CRL o vacuna Fuenzalida Palacios, la cual tenía axones no mielinizados del SNC, por lo que no provocaba las complicaciones neurológicas autoinmunes conocidas y contenía concentraciones de tejido nervioso 100 veces superiores a las vacunas de tipos Semple, Fermi y Pasteur¹⁸. La vacuna CRL redujo 10 veces el riesgo de complicaciones neurológicas y dado que su elaboración era a partir de un animal de fácil manejo y corto periodo de reproducción, fue de un bajo costo. La vacuna fue autorizada por el Servicio Nacional de Salud de Chile (1952-1979) en 1960¹⁸.

Epílogo

Por milenios la rabia fue considerada una enfermedad fatal, con diversos e infructuosos tratamientos. El sombrío pronóstico de la enfermedad cambiaría drásticamente

con la vacuna infectiva antirrábica de Louis Pasteur en 1885. En la siguiente década, luego del desarrollo de la vacuna en Chile por el Instituto de Higiene, los esfuerzos se orientaron a descentralizar la vacunación antirrábica debido a la alta mortalidad de pacientes por vacunación tardía en residentes de localidades remotas. Seguidamente, las complicaciones neurológicas secundarias fueron resueltas considerablemente en 1954 por la vacuna CRL, una alternativa más segura y de económica elaboración, disponible hasta el 2002 y siendo reemplazada por las nuevas vacunas de líneas celulares. Los avances en la vacunación antirrábica permitieron erradicar la rabia canina en humanos en varios países en menos de un siglo de su creación, alcanzando este logro en Chile en 1972. Desde 1985, el control del virus rábico en murciélagos ha pasado a ser la nueva prioridad.

Agradecimientos: Quisiera agradecer especialmente a la Dra. Valeria Sabaj D. y al Dr. Germán Hermosilla D. por sus interesantes comentarios y por sus minuciosas revisiones del manuscrito original. La inestimable ayuda de ambos colegas ha mejorado sustancialmente la presentación de este trabajo.

Referencias bibliográficas

- 1.- Departamento de Vacunas e inmunizaciones. Vacunación Antirrábica en Humanos. Ministerio de Salud. 2014. Disponible en: <http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/859/Decreto-N%C2%B0614-vacunacion-antirrabica-en-humanos%20%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Fecha de acceso: 12 septiembre 2022.
- 2.- Fooks A R, Cliquet F, Finke S, Freuling C, Hemachudha T, Mani R S, et al. Rabies. Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 17091. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.91>.
- 3.- Avendaño L. Zoonosis. En: Avendaño L, Ferrés M, Luchsinger V, Spencer E. Virología clínica 2ª edición. Santiago, Chile: Editorial Mediterráneo Ltda.; 2018. p. 313-17.
- 4.- Baron S, Fons M, Albrecht T. Viral Pathogenesis. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996; 45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8149/>
- 5.- Davis B M, Rall G F, Schnell M J. Everything you always wanted to know about rabies virus (but were afraid to ask). Annu Rev Virol 2015; 2: 451-71. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-100114-055157>.
- 6.- Yaron R. The laws of Eshnunna. Second Revised Edition. Jerusalén, Israel: The Magnes Press, The Hebrew University 1988. Disponible en: <https://archive.org/details/the-laws-of-esnunna/page/78/mode/2up?q=DOG>. Fecha de acceso: 3 julio 2022.
- 7.- Tarantola A. Four thousand years of concepts relating to rabies in animals and humans, Its prevention and Its cure. Trop Med Infect Dis 2017; 2: 5. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed2020005>.

- 8.- Laval E, Lepe P. Una visión histórica de la rabia en Chile. *Rev Chil Infect* 2008; (Supl): S2-S7. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182008000200014>.
- 9.- Laveran A. *Nouveaux éléments de pathologie et de clinique médicales*. Paris, Francia, J.B. Baillière 1883. Disponible en: <https://archive.org/details/nouveauxlmentsd02lavegoog/page/218/mode/2up?q=chien>. Fecha de acceso: julio 2022.
- 10.- Videla P R. La rabia. Santiago, Chile: Tesis manuscrita 1879. Disponible en: <http://catalogo.museomedicina.cl:8080/handle/123456789/2411>. Fecha de acceso: mayo 2022.
- 11.- Atria A. Sobre la rabia y su profilaxia en Chile. Santiago, Chile: Imprenta universitaria 1905. Disponible en: <http://catalogo.museomedicina.cl:8080/handle/123456789/2948>. Fecha de acceso: julio 2022.
- 12.- Espinosa M. Generalidades sobre la rabia. Santiago, Chile: Establecimiento poligráfico roma 1898. Disponible en: <http://catalogo.museomedicina.cl:8080/handle/123456789/2719>. Fecha de acceso: julio 2022.
- 13.- Osorio C. Historia de la enseñanza de la microbiología en Chile: centros formadores. *Rev Chil Infectol* 2015; 32: 447-452. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000500012>.
- 14.- Dávila BR. La rabia en el país: su profilaxis. *Rev Chil Hig* 1916; 22: 88-97.
- 15.- Oficina Sanitaria Panamericana. Rabia. En: *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP)*. Pan American Journal of Public Health 1930; 9 (12): 1440-48. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/11091>. Fecha de acceso: 12 septiembre 2022.
- 16.- Álvarez J P. Eduardo Fuenzalida Loyola y su contribución a la lucha contra un enemigo mortal: la familia de los Rhabdoviridae, género Lyssavirus. *Rev Med Clin Condes* 2015. 26: 813-18. <https://doi.org/10.1016/j.rmcle.2015.11.012>.
- 17.- Paillacar E. El doctor Eduardo Fuenzalida y el mejoramiento de la vacuna antirrabica en Chile. *Archivos de Medicina Veterinaria* 1981; 13: 7-12.
- 18.- Fábrega FP, Sepúlveda CA. Tratamiento antirrábico con vacuna de tipo Fuenzalida-Palacios. *Bol Of Sanit Panam* 1984; 90(3): 211-17. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/17192>. Fecha de acceso: 12 septiembre 2022.
- 19.- Pedro Regalado Videla, médico cirujano de la Corbeta Covadonga, retrato de medio cuerpo. Sala Medina 1879. Disponible en: <http://www.bibliotecanacionaldigital.gob.cl/bnd/632/w3-article-315867.html>. Fecha de acceso: abril 2023.
- 20.- Biblioteca Nacional Digital. Instituto de Higiene. 1910. Disponible en: <http://www.bibliotecanacionaldigital.gob.cl/bnd/629/w3-article-612293.html>. Fecha de acceso: 12 septiembre 2022.