

PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE RABIA

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Introducción

Durante más de tres mil años, la rabia ha sido una de las más conocidas y temidas enfermedades humanas. Se desconoce la incidencia mundial de rabia humana, pero la OMS estima en 55.000 muertes/año por rabia.

El cuadro suele ir precedido por una sensación de angustia, cefalea, fiebre, malestar general y alteraciones sensoriales indefinidas, que a menudo guardan relación con el sitio de la lesión provocada por el animal; a veces la parestesia en el lugar de la lesión es el único síntoma prodrómico. La excitabilidad y la aerofobia son síntomas frecuentes aunque ocasionalmente puede debutar con una forma paralítica, complicando el diagnóstico. La enfermedad evoluciona hasta la aparición de paresia o parálisis, con espasmo de los músculos de la deglución lo que provoca miedo al agua (hidrofobia); después se presentan delirio y convulsiones. Sin intervención médica, el cuadro suele durar de dos a seis días o un poco más. Por lo general, la muerte sobreviene a consecuencia de parálisis respiratoria.

Casi todos los casos de rabia humana son secundarios a mordeduras por perro. Las mordeduras afectan sobre todo a varones menores de 15 años. Sin embargo en los lugares donde la rabia canina está controlada, los casos de rabia humana afectan a turistas o inmigrantes mordidos por perros rabiosos en países endémicos.

La situación actual de la rabia animal en España, es la siguiente:

- España (territorio peninsular e islas) ha estado libre de rabia terrestre desde el año 1978, a excepción del caso de rabia importado de Marruecos declarado en junio de 2013. Desde el año 2004 se han dado varios casos de rabia en perros procedentes de Marruecos que han desarrollado la enfermedad al llegar a Francia, habiendo pasado por España.
- Ceuta y Melilla comunican casos esporádicos de rabia en perros, gatos y caballos.
- El *Lyssavirus* europeo de murciélagos (EBLV-1) está circulando entre los murciélagos de distintas especies y se ha detectado en varias zonas de España. Además, se ha descrito un nuevo *Lyssavirus*, *Lyssavirus* de murciélago Lleida, en un murciélago de cueva (*Miniopterus schreibersii*) de Lleida.
- Varios murciélagos hortelanos meridionales (*Eptesicus isabellinus*) infectados por EBLV-1 han mordido a personas.

De acuerdo con las anteriores premisas es posible la aparición de casos humanos esporádicos por mordedura de murciélago o en Ceuta o Melilla por mordedura de perro. El perro sería la especie principal en la posible aparición y mantenimiento de un brote en España, ya que la importación de un perro infectado es el escenario más probable.

Agente

La enfermedad está producida por un virus de tipo RNA lineal, neurotrópico, del Orden Moniovegavirales, Familia *Rhabdoviridae* y Género *Lyssavirus*. Este Género está formado por 15 virus diferentes, 12 ya admitidos por el Comité Internacional de taxonomía de virus (ICTV), dos en fase de propuesta y uno descrito en bibliografía. Se clasifican en 3 filogrupos:

- Filogrupo 1:
 - Virus de la rabia (RABV)
 - Virus Duvenhage (DUVV)
 - *Lyssavirus* europeo de murciélago tipo 1(EBLV-1)
 - *Lyssavirus* europeo de murciélago tipo 2(EBLV-2)
 - *Lyssavirus* australiano de murciélago (ABLV)
 - Virus Bokeloh (BBLV) (propuesto al ICTV)
 - Virus Aravan (ARAV)
 - Virus Khujand (KHUV)
 - Virus Irkut (IRKV)

- Filogrupo 2:
 - Virus Lagos Bat (LBV)
 - Virus Mokola (MOKV)
 - Virus Shimoni (SHIBV)

- Filogrupo 3:
 - Virus europeo del Cáucaso Occidental (WCBV)
 - Virus Ikoma (IKOV) (propuesto al ICTV)
 - Virus Lleida (LLEBV) (descrito en la bibliografía)

Debido a la frecuente identificación de nuevos *Lyssavirus* este grupo está en constante revisión.

Los *Lyssavirus* son frágiles y no sobreviven largos periodos de tiempo fuera del hospedador. Son muy sensibles a los detergentes, al calor a 30-50° C y a las radiaciones y resistentes a la congelación. El rango de pH en el que son estables va de 5 a 10. Se destruyen por enzimas proteolíticas, y en saliva a temperatura ambiental pueden sobrevivir hasta 24 horas.

Los distintos *Lyssavirus* tienen características biológicas diferentes, así sus reservorios son distintos y su capacidad de infección a otros mamíferos también. El RABV afecta, principalmente a cánidos y murciélagos americanos incluidos los hematófagos y en menor medida a otros mamíferos. EBLV-1, EBLV-2, BBLV, WCBV Y LLEBV afectan a murciélagos insectívoros europeos. EBLV-1 y EBLV-2 pueden transmitirse esporádicamente a mamíferos terrestres. Otros serotipos afectan a mamíferos terrestres en África (MOKV e IKOV) y a murciélagos insectívoros y frugívoros de África (DUVV, LBV, SHIBV), Asia (ARAV, KHUV, IKOV) y Australia (ABLV).

En los quirópteros insectívoros europeos los *Lyssavirus* europeos de murciélago insectívoro (EBLV-1, EBLV-2), tienen un comportamiento especial pues no siempre son letales para el

hospedador. En el murciélago pueden cursar con un cuadro de encefalitis, aunque es habitual que no presenten síntomas, a pesar de haberse demostrado presencia de genoma viral o anticuerpos neutralizantes, en el animal e incluso se ha demostrado seronegativización en algunos individuos. Tanto el EBLV-1 como el EBLV-2 están ampliamente distribuidos por Europa, sin embargo el número de casos de transmisión a persona o a otros mamíferos terrestres es escaso, lo que sugiere poca eficiencia en la transmisión de estos virus fuera de los murciélagos. En Ceuta y Melilla se han descrito casos en perros y otros mamíferos por el RABV.

Los *Lyssavirus* del filogrupo 1 poseen cierta similitud antigénica lo que permite la inmunoprofilaxis activa y pasiva, con las mismas vacunas e inmunoglobulinas que se utilizan para RABV.

Reservorio

Dentro de los mamíferos, solamente los carnívoros (Orden *Carnivora*) y quirópteros (Orden *Quiroptera*) pueden ser reservorios, existiendo grados diferentes de susceptibilidad frente a la enfermedad entre los restantes. Los cánidos son los mamíferos más susceptibles al virus de la rabia clásico (RABV).

Hay una fuerte adaptación entre la cepa de virus y su reservorio, aunque es posible la transmisión a otras especies. El establecimiento de cadenas efectivas de transmisión es difícil, por ejemplo, la transmisión por el ganado vacuno de virus adaptado a zorros, se ve dificultada porque el virus vulpino raramente se adapta a otras especies.

El reservorio más frecuentemente implicado en la transmisión de la enfermedad al hombre es el perro, que da lugar al llamado ciclo doméstico. Este ciclo es frecuente en los países menos desarrollados (Asia, África y Sudamérica) y es de gran importancia por el número de casos humanos que puede ocasionar. El ciclo entre animales salvajes está representado por distintas especies en cada área geográfica. En Europa es el zorro y, en menor medida, el perro mapache el reservorio de RABV. Finalmente, no hay que olvidar el papel de los murciélagos como reservorio de distintos *Lyssavirus* en todo el mundo, siendo América el único continente donde se infectan por RABV. En Eurasia mantienen a diversos *Lyssavirus*: EBLV-1, EBLV-2, WCBV, BBLV, ARAV, KHUV, IRKV y LLEBV. De ellos, EBLV-1, EBLV-2 e IRKV han producido casos de rabia humana.

La infección natural de VRAB en los mamíferos, generalmente causa una enfermedad aguda mortal, aunque ocasionalmente se han detectado anticuerpos rábicos en animales aparentemente sanos (perros domésticos en Etiopía). La transmisión de rabia por animales con sintomatología poco clara es una posibilidad.

Modo de transmisión

La saliva del animal rabioso es el vehículo de infección. El virus no penetra en piel intacta por lo que es necesario herida o laceración para su inóculo, o, muy rara vez, lo hace por una lesión reciente en la piel o a través de las mucosas intactas. Se ha demostrado la diseminación aérea en circunstancias especiales (aerosoles con gran cantidad de virus; p.ej. laboratorios o cavernas que albergan murciélagos). La transmisión de persona a persona es teóricamente posible,

aunque sólo se ha descrito en casos de trasplantes de órganos (córneas, riñón, etc.). En Latinoamérica es común la transmisión de murciélagos vampiros infectados a los animales domésticos. También los murciélagos insectívoros o frugívoros pueden transmitir la enfermedad a los animales terrestres ya sean silvestres o domésticos.

Período de incubación

En general de tres a ocho semanas, pero puede ser muy variable (desde apenas dos días hasta más de siete años), dependiendo de la gravedad de la herida, la ubicación de ésta en relación con la inervación y la distancia del encéfalo, la cantidad y la cepa de virus introducidos, la protección conferida por la ropa y otros factores.

Período de transmisibilidad

En los perros y gatos, el tiempo de transmisión es de tres a siete días antes de que aparezcan los signos clínicos (aunque se ha observado excreción de partículas virales hasta 14 días antes de la aparición de los primeros síntomas clínicos y esta excreción continúa hasta la muerte del animal). Teniendo en cuenta que la muerte se produce como máximo a los 6 días tras el inicio de los síntomas, el periodo de riesgo/transmisibilidad por secreción salival se considera de 20 días. En el resto de animales este periodo es mal conocido.

Susceptibilidad

Todos los mamíferos son susceptibles de padecer la enfermedad. Durante la infección el virus queda protegido de la vigilancia inmunitaria por estar dentro de las neuronas. La respuesta de anticuerpos en el suero y en el líquido cefalorraquídeo es impredecible, raramente se detectan antes de las 2 semanas de enfermedad. En las personas vacunadas pre o post exposición los anticuerpos neutralizantes del virus permanecen durante un periodo limitado, por lo que son necesarias serologías periódicas para constatar el nivel de anticuerpos y al revacunación si este no fuese suficiente.

VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

Objetivos

1. Detectar los casos en personas y, de forma precoz, el riesgo de transmisión por mordeduras de animales infectados.

Definición de caso

Criterio clínico

Cualquier persona con:

- Encefalomiелitis aguda **Y** al menos, una de las siete manifestaciones clínicas siguientes:
- Cambios sensoriales en la zona mordida
- Paresia o parálisis
- Espasmos de los músculos de la masticación

- Hidrofobia
- Delirio
- Convulsiones
- Ansiedad

Criterio de laboratorio

Al menos **una** de las cuatro siguientes pruebas positiva:

- Aislamiento de *Lyssavirus* en una muestra clínica.
- Detección de ácido nucleico de *Lyssavirus* en una muestra clínica (por ejemplo, saliva, biopsia de piel de nuca o tejido cerebral)
- Detección de antígenos víricos por el método de inmunofluorescencia directa en una muestra clínica
- Respuesta específica de anticuerpos neutralizantes del virus Lyssa en suero o LCR. Siempre debe de interpretarse considerando el historial de vacunación antirrábica.

La rabia es una enfermedad que, por su sintomatología clínica, no siempre puede diferenciarse de otras enfermedades que cursan con lesiones a nivel encefálico. Por tanto, el diagnóstico debe basarse en resultados de laboratorio que en las personas puede ser *ante mortem*, a partir de biopsia de piel de nuca, líquido cefalorraquídeo o saliva. El diagnóstico *post mortem* se realiza mediante la constatación de antígenos víricos en encéfalo.

Hay que hacer notar que los anticuerpos neutralizantes aparecen en un estadio tardío de la enfermedad y alcanzan su máximo título poco antes de la muerte.

Criterio epidemiológico

Cualquier persona que cumpla alguna de las tres relaciones epidemiológicas siguientes:

- Transmisión de animal (con infección presunta o confirmada) a persona.
- Exposición a una fuente común (el mismo animal).
- Transmisión de persona a persona (por ejemplo, trasplante de órganos).

Clasificación de los casos

Caso sospechoso: Persona que satisface los criterios clínicos.

Caso probable: Persona que satisface los criterios clínicos y con una relación epidemiológica.

Caso confirmado: Persona que satisface los criterios clínicos y de laboratorio.

MODO DE VIGILANCIA

La comunidad autónoma que detecte un caso sospechoso, probable o confirmado de rabia humana en su territorio, informará de forma urgente al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias del Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad y al Centro Nacional de Epidemiología. El CCAES valorará junto con las CCAA afectadas las medidas a tomar y, si fuera necesario, su notificación al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de Unión Europea y a la OMS de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (2005).

Por tratarse de una enfermedad con graves consecuencias ha de extremarse su vigilancia. Por otra parte, el RD 1940/2004, transposición de la Directiva 2003/99/CE, sobre la vigilancia de las zoonosis y los agentes zoonóticos, contempla la vigilancia de esta zoonosis y la integración de la información de las distintas fuentes humanas y animales disponiendo la realización de un informe anual sobre fuentes y tendencias. El informe será realizado por los órganos y organismos competentes de la Administración General del Estado, que llevarán a cabo conjuntamente el análisis de los datos y la información recibida desde las CCAA, autoridades locales competentes y cualesquiera otras instituciones oficiales.

En el anexo se recoge la encuesta tipo para la investigación epidemiológica de un caso, prestando especial atención a las circunstancias de la agresión y tratamiento.

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

La rabia es una enfermedad de vigilancia especial para la Organización Mundial de la Salud. La península e islas están libres de rabia en mamíferos terrestres desde 1978. Sin embargo, nuestra situación geográfica como zona de paso entre Europa y países endémicos, el intenso tráfico de personas y animales y la constatada circulación de *Lyssavirus* europeo de murciélagos (EBLV-1) entre los quirópteros de distintas especies en España, hacen posible la aparición de casos en animales, que a su vez se podrían transmitir a las personas o dar lugar a brotes.

Medidas preventivas

La eliminación de la enfermedad en el hombre depende del control y erradicación de ésta en los animales que la transmiten. En 2010 se aprobó el Plan de Contingencia para el control de la rabia en animales domésticos en España que regula las actuaciones en el caso de aparición de focos en animales domésticos (Revisión 3 de junio de 2013). El Plan contempla las intervenciones y niveles necesarios.

http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/zoonosis_no_alim.htm

En los países donde la rabia en mamíferos terrestres esté presente, las medidas de control se basan en el control y vacunación de animales domésticos, control de la densidad de la población e inmunización oral de animales silvestres que sirven como reservorio así como la inmunización de personas en riesgo y el diagnóstico y tratamiento post exposición de personas agredidas.

En los países libres de rabia, en mamíferos terrestres se debe mantener una vigilancia activa en estas poblaciones y se debe considerar la vacunación periódica de perros, gatos y hurones. El Reglamento 998/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo, por el que se aprueban las normas zoonositarias aplicables a los desplazamientos de animales de compañía sin ánimo comercial, indica que todo perro, gato o hurón que se desplace desde países terceros, o algunos países de la Unión Europea que así lo requieran, debe estar identificado, vacunado y provisto de un pasaporte sanitario donde conste su estado vacunal y/o cuarentena. Si el país de procedencia no figura en el anexo II de dicho reglamento, además, deberá haber realizado una valoración de anticuerpos neutralizantes en un laboratorio acreditado, siendo el título igual o superior a 0,5 UI/ml, teniendo en cuenta que la muestra ha de haber sido tomada

al menos 30 días después de la vacunación y tres meses antes del desplazamiento por un veterinario facultado.

En las personas, la prevención de la infección es prioritaria, pues se puede decir que actualmente no tiene tratamiento aunque se ha ensayado, con relativo éxito, un tratamiento sintomático en los Estados Unidos.

http://www.cdc.gov/display/displayFile.asp?docid=33223&filename=/Groups/Rabies/Milwaukee_rabies_protocol.pdf

La prevención se consigue a través de la **profilaxis pre y post exposición**. La profilaxis preexposición mediante la administración de vacuna previa a la exposición, está dirigida a personas con alto riesgo de exposición: profesionales, viajeros a zonas endémicas y personas que manipulan murciélagos.

Se utilizan **vacunas** obtenidas en cultivo celular, administradas por vía intramuscular en tres dosis (de 1 ml. cada una) los días 0, 7 y 21 ó 28. En función del grado de riesgo y el mantenimiento del mismo, son recomendables pruebas serológicas posteriores a la inmunización en periodos de tiempo de 6 meses a 2 años, con indicación de administrar dosis de recuerdo cuando el título de anticuerpos es inferior a 0,5 UI/ml.

La profilaxis post-exposición se plantea cuando ha existido una exposición de riesgo. Para tomar la decisión de iniciar la profilaxis y determinar cuál se realizará, se seguirá el protocolo de actuación ante mordeduras o agresiones de animales (tratamiento post-exposición), basado en las recomendaciones de la OMS.

http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/zoonosis_no_alim.htm

La profilaxis post-exposición impide el establecimiento de la infección y consiste en el tratamiento local de la herida seguido del tratamiento inmunológico específico. Únicamente la combinación de tratamiento local e inmunológico preciso asegura la protección frente a la rabia.

La inmunización debe comenzar lo antes posible después de la exposición. La pauta de vacunación será la recomendada por la OMS.

La indicación para la profilaxis post-exposición, con inmunoglobulina rábica (IgR) o sin ella, depende del tipo de contacto con el animal supuestamente rabioso:

- Categoría I: Agresiones en las que no se hayan producido lesiones en la piel, lameduras sobre piel íntegra, o exposición accidental en el curso de la vacunación a los animales con una vacuna antirrábica de virus vivo atenuado.
- Categoría II: Mordisqueo/mordisco de la piel desnuda o arañazos superficiales que no sangran, o casos análogos a los del Tipo I en ausencia de información fiable.
- Categoría III:
 - Mordedura única/múltiple o arañazo que perforan la dermis independientemente de su localización.
 - Lamido de membranas mucosas y lamidos en heridas abiertas o en vías de cicatrización.
 - Cualquier *exposición a quirópteros*.

Esta clasificación no hace distinciones entre mordeduras en zonas cubiertas o descubiertas, ya que una mordedura a través de la ropa puede ser grave y permitir la entrada de saliva en la herida pese a la misma.

Los otros factores que se deben tomar en cuenta para decidir si se comienza con la profilaxis postexposición son los que permiten estimar la probabilidad de que el animal involucrado esté rabioso y la categoría de la exposición (I-III). Entre los factores para estimar el riesgo del animal, debemos considerar la especie, las características clínicas y la situación de riesgo epidemiológico de la zona, así como el hecho de que esté localizable para la observación o las pruebas de laboratorio.

Las exposiciones de categoría I no exigen profilaxis. En caso de exposición de categoría II es necesaria la vacunación inmediata y en caso de exposición de categoría III se recomienda la vacunación inmediata y la administración de IgR. En los casos de exposición de categoría II y III se deben lavar con cuidado, de inmediato o lo más pronto posible, todas las heridas y los arañazos (durante 15 minutos) con jabón/detergente y abundante agua a chorro.

La profilaxis postexposición se puede interrumpir si se comprueba, mediante pruebas de laboratorio apropiadas, que el animal sospechoso no está rabioso o, en el caso de perros y gatos domésticos, que el animal permanece sano durante un periodo de observación de 14 días. Respecto al tratamiento específico tras exposición de otras especies, se seguirán las recomendaciones del protocolo de actuación ante mordeduras o agresiones de animales.

En España se utilizan vacunas en cultivo celular, de una potencia mínima de 2,5 UI/ml. Estas vacunas se consideran seguras e inmunógenas.

Tabla 2. Pauta de vacunación antirrábica: Vacuna de células diploides humanas (HDCV) o PCECV:

| VÍA | REGIÓN | DOSIS | Nº DOSIS | DÍAS |
|---|------------------------------------|---------|----------|--|
| Intramuscular | Deltoides ¹ | 1,0 ml. | 5 | 0, 3, 7, 14, 28 (Régimen Essen) |
| Intramuscular abreviada (recomendada por ACIP) | Deltoides ¹ | 1,0ml | 4 | 0,3,7,14 |
| Intramuscular abreviada | Brazos y deltoides ² | 1,0 ml. | 4 | 0 (2dosis), 7, 21 ³ (Régimen Zagreb) |

(1) En niños en la región antero lateral del muslo. Nunca en glúteos (títulos Ac neutralizantes más bajos), (2,3) Una dosis en el brazo derecho y otra en el izquierdo en el día 0, y el resto en región deltoidea.

Si el paciente ha recibido profilaxis pre-exposición completa y/o existe constancia de una adecuada respuesta de inmunológica, la vacunación post exposición consistirá en la inoculación de 2 dosis de refuerzo en el deltoides, de 1,0 ml. cada una, los días 0 y 3. No será

necesario administrar inmunoglobulina para inmunización pasiva. Si el paciente ha recibido previamente profilaxis post exposición (una pauta completa de inmunización en los últimos 5 años con vacunas HDCV) recibirá 2 dosis de recuerdo en los días 0 y 3 y/o se comprobará estado inmunológico.

Cuando está indicada la administración de la inmunoglobulina (IgR), si es posible se inoculará en las primeras 24 horas, con un máximo de tiempo de 7 días con el fin de evitar posibles interferencias inmunitarias, junto con la primera dosis de vacuna antirrábica. Nunca se inoculará en la misma jeringuilla ni en la misma localización anatómica que la vacuna. No se debe administrar a personas previamente vacunadas. La dosis recomendada es de 20 U.I/Kg. infiltrando la mayor cantidad posible localmente alrededor de la herida, el resto vía intramuscular en región glútea en dosis única.

En el caso de utilizar la IgR optaremos por la pauta Essen o la pauta de ACIP.

BIBLIOGRAFÍA

- Advisory Committee on Immunization Practices: Use of a reduced (4-dose) vaccines schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR 2010; 59 (RR-2). Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5902.pdf>
- Heyman, David L. Rabies en "Control of Communicable Disease Manual". 19ª edición, 2008 American Public Health Association. Ed OPS-OMS 498-508.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. La zoonosis rábica en quirópteros: manual de buenas prácticas y manejo de los murciélagos. Informes, estudios e investigación 2008. Disponible en: <http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/detallePublicaciones.jsp?id=28497&tema=Salud%20pública&titulo=&anio=2008>
- Ministerio de Sanidad y Política Social, Ministerio de Ciencia e Innovación PLAN DE CONTINGENCIA PARA EL CONTROL DE LA RABIA EN ANIMALES DOMÉSTICOS EN ESPAÑA. 2011 http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/zoonosis/Plan_contingencia_contr ol_rabia.pdf
- Real Decreto 617/2007, de 16 de mayo, por el que se establece la lista de enfermedades de los animales de declaración obligatoria y se regula su notificación.
- Rabies vaccines: WHO position paper. Weekly epidemiological record 2010; 85: 309-320. disponible en: <http://www.who.int/wer/2010/wer8532.pdf>
- Reglamento (CE) nº 998/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 26 de mayo de 2003, por el que se aprueban las normas zosanitarias aplicables a los desplazamientos de animales de compañía sin ánimo comercial.
- Sánchez Serrano LP, Carlos Abellán García, Oliva Díaz García. The new face of rabies in Spain: infection through insectivorous bats, 1987-2002 Eurosurveillance weekly july, 2003 disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2003/030703.asp#5>
- Sánchez Serrano L. P. Informe Rabia: profilaxis post exposición. ECDC: disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0906_MER_ExpertConsultation_on_Rabies_Post-exposure_Prophylaxis.pdf
- Sánchez Serrano LP, Díaz García MO; Martínez Zamorano B. Actualización de la Rabia en Europa. Boletín Epidemiológico semanal. CNE 2009 Vol. 17 nº 5/49-51. ISSN:1135- 6286. Disponible: http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/boletin_semanal/bes0912.pdf