ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME

"La historia de las encefalopatías espongiformes subagudas, que actualmente se prefiere denominar enfermedades por priones, se parece a una novela por entregas: indígenas caníbales de selvas tropicales, epidemias de locura en animales domésticos, trascendentes desafíos a los fundamentos de la biología tradicional, premios Nobel ya concedidos o en vías de conceder o injustamente denegados, insomnios incoercibles y mortales y un largo etcétera de sorprendentes acontecimientos dificultan el vaticinio de un futuro lógico para estas enfermedades.

No es tarea fácil resumir su historia; pero, además, la auténtica historia de estas enfermedades se está escribiendo en la actualidad. A poco que pensemos en todo lo que resta por explicar, es inevitable dudar a la hora de conceder más o menos importancia a uno u otro acontecimiento. Como afirmó Vicent Zigas, pionero investigador del *kuru*, al finalizar su memorable libro "Laughingdeath. The untold story of kuru", lo que hasta ahora ha ocurrido no es sino el prólogo. Quizás nos veamos obligados en el futuro, quién sabe cuán lejano, a rescatar de los fondos bibliográficos aportaciones que terminen siendo decisivas y, por el contrario, debamos olvidar otras que hoy en día nos parecen trascendentales".

José M. Polo "Historia y clasificación de las enfermedades priónicas humanas".[1]

I. INTRODUCCIÓN

(Fecha de Actualización:20/02/2001)

Debido a que las enfermedades por priones son poco conocidas, y especialmente la que nos ocupa como nueva variedad de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ)®, su largo periodo de incubación (que impide conocer su prevalencia real en unos años) y la cantidad de dudas e incertidumbres de larga duración que plantea, han hecho perder el control de la situación tanto a responsables políticos como profesionales. Pero ha sido la escasa información científica, bien hecha, respecto al denominado “mal de las vacas locas”, la que probablemente ha provocado la alarma social que sufre Europa, lo cual origina un problema sanitario mayor, de consecuencias probablemente más graves.

La encefalopatía espongiforme bovina (EEB) (“enfermedad de las vacas locas") parece haberse originado a partir del *scrapie*, una encefalopatía espongiforme endémica del ovino y caprino, que está reconocida en Europa desde mediados del siglo XVIII[2]. Sigue habiendo dudas al respecto[3], puesto que también pudiera ser el desarrollo de una EEB endémica no reconocida.

Estamos ante una enfermedad muy compleja, pero también ante un grave problema de salud pública, condicionado por múltiples factores, muchos de ellos desconocidos y que afectará a un gran número de disciplinas. Los problemas se han producido posiblemente por una cascada de acontecimientos difíciles de entender y más difíciles aún de explicar, que puede originar un número imprevisible de enfermos en los próximos años y cuya evolución epidemiológica es desconocida. Por otra parte, no existe todavía prueba para la detección de la enfermedad *in vivo*, a lo que se añade que el agente que parece causar la enfermedad, la proteína anómala con capacidad para infectar, no se destruye con proteasas ni formalina, pero sí con otros agentes químicos como el hipoclorito sódico o el hidróxido sódico. Todo lo cual, y como mencionábamos anteriormente, ha provocado una respuesta social en toda Europa sobre la que se ha perdido el control. En consecuencia, parece que asistimos a un fenómeno de salud pública extraordinariamente rico y apasionante, sin precedentes.

Hay más incertidumbres que certezas y quedan por resolver muchas cuestiones:

- ¿Por qué la nueva variedad afecta a sujetos jóvenes? Esto contrasta con la hipótesis de que algunos casos hubieran pasado desapercibidos al ser identificados como Alzheimer.
- ¿Para qué sirve la proteína normal, que todos los mamíferos tienen, cuya presencia es imprescindible para que actúe la proteína infectiva?

En el apartado de las paradojas podemos colocar que, a pesar de que, económicamente, la *crisis de las vacas locas* puede ser un desastre, nutricionalmente podría ser una balanza que equilibrara el excesivo consumo de proteínas de los países desarrollados. Los últimos estudios confirman que los occidentales consumen el doble de este tipo de nutrientes de la cantidad aconsejada, por lo que podría aplicarse aquello de "no hay mal que

---

® EEB: Encefalopatia Espongiforme, ECJ Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, vECJ : Nueva variedad de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

por bien no venga". ¿Dejar de consumir proteínas y hierro derivados de bovino puede repercutir negativamente en la salud? Cualquier otro tipo de carne -como la de avestruz-, como el pescado o los huevos, contiene las cantidades necesarias de proteínas: 0,8 gramos por kilo de peso y día.

La crisis sanitaria desencadenada en torno a la EEB y lo que se considera su consecuencia en el hombre, la vECJ®, mantienen planteadas innumerables preguntas sin contestación que pueden resolverse como quería hacerlo el presidente de un comité de educación local en el norte de Inglaterra: “la autoridad no servirá bovino hasta que el gobierno pueda probar con resultados concretos de investigaciones que las personas no pueden contraer la vECJ por comer alimentos infectados por EEB”.

Aunque no está muy claro qué perfil profesional deben reunir y a qué disciplinas pertenecen, sobre los expertos recae la responsabilidad de dar la información necesaria y suficiente para tomar las medidas de salud pública, algo que no pueden ofrecer por no disponer de ella y también, en otro orden de cosas, por no aceptar, simplemente por razones éticas, que no se sabe lo que se desea saber como para que algunas autoridades mientan a la población al hablar de riesgo “extremadamente bajo”, “muy reducido” o “minúsculo”; mucho menos garantizar un “riesgo cero”, como la población erróneamente espera.

Es necesario reconocer que el actual estado del problema no ha permitido a la comunidad científica proponer estudios que tengan valor real para aumentar nuestro conocimiento. La insuficiente evidencia científica no debe impedir la toma de medidas en el campo de la política sanitaria pública, medidas que deben procurar minimizar los errores; no obstante, a riesgo de cometerlos, se deben tomar decisiones en un marco amplio que englobe todas las responsabilidades administrativas al respecto. Mientras, los epidemiólogos siguen ayudando a mejorar los métodos y la toma de decisiones de los políticos al definir y concretar lo que han denominado “Riesgo Geográfico de EEB” (RGEEB).

Hay grandes progresos en la comprensión de las relaciones entre EEB, ECJ y vECJ; sin embargo, no hay respuesta a numerosas preguntas pues la investigación científica todavía no permite dar respuestas suficientes. Pretendemos ofrecer una síntesis de la situación actual del problema y una retrospectiva que permita ofrecer claves sobre el comportamiento, origen, desarrollo y consecuencias sociales y sanitarias del mismo; también hemos revisado el estado de los conocimientos con respecto a la causalidad y riesgo para el hombre de la EEB

II. DEFINICIONES

(Fecha de Actualización:20/02/2001)

Estabilidad

Nuevo término que define la capacidad del sistema para eliminar con el paso del tiempo el agente de la EEB tan rápidamente como sea posible. La estabilidad de un sistema dependerá de su capacidad para identificar los bovinos infectados por la EEB y excluirlos del procesamiento, y de su capacidad para evitar el reciclaje del agente de la EEB a

® EEB: Encefalopatia Espongiforme, ECJ Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, vECJ : Nueva variedad de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

través de los piensos. Un sistema "estable" eliminará la EEB con el paso del tiempo, mientras que un sistema "inestable" la amplificará.

Incidencia de EEB

Es el número de casos de confirmados de EEB por millón dentro de la población de ganado por encima de los 24 meses de edad en el país o zona, calculado a lo largo de los últimos 12 meses.

Riesgo Geográfico de EEB (RGEEB)

Es un indicador de la probabilidad de que una o más reses de ganado esté infectada clínica o en situación preclínica por el agente de la EEB en un determinado punto en el tiempo, en una región geográfica/país y allí donde se confirme la presencia del nivel de incidencia. El RGEEB presenta cuatro grados que califican de:

I: Altamente improbable

II: Improbable, pero no excluido

III: Probable, pero sin confirmar o confirmado con un bajo nivel

IV: Confirmado, a un alto nivel la posibilidad de que un territorio o región tenga presencia de uno o más animales en situación clínica o preclínica infectados con el agente de la EEB.

Vigilancia activa

Muestreo de sub-poblaciones de bovino en riesgo de que no se declaran como sospechosos de EEB.

Vigilancia pasiva

Vigilancia de los sospechosos de EEB declarados, es decir, de los animales que son declarados porque presentan señales compatibles con la EEB.

Identificación de los sujetos enfermos (casos)

Una etapa crucial en todo estudio epidemiológico es la localización e identificación de los casos, es decir, de los sujetos que presentan la enfermedad objeto de estudio. Sólo después de una correcta identificación de los casos podemos describir la frecuencia de la enfermedad mediante los índices de morbilidad estudiados.

Sensibilidad

Es la capacidad de una prueba diagnóstica para detectar la enfermedad en los sujetos que realmente están enfermos. Respondiendo a la formula Sensibilidad=Verdaderos positivos/total enfermos.

Especificidad

Es la capacidad de la prueba para no detectar la enfermedad en los sujetos que están sanos. Especificidad = Verdaderos negativos/total sanos.

Valor predictivo positivo

Proporción de enfermos en el conjunto de sujetos con resultados positivos en la prueba. VPP:=Verdaderos positivos/total positivos

Valor predictivo negativo (VPN)

Proporción de sujetos sanos en el total de sujetos con resultado negativo en la prueba. VPN – Verdaderos negativos/total negativos

Determinación del punto de corte: Curva ROC

Con criterios diagnósticos más estrictos aumenta el valor de la especificidad, (es más seguro que el sano en la prueba esté sano de verdad) y disminuya el valor de la sensibilidad (es menos seguro que el que de enfermo en la prueba lo esté de verdad)

III. RECUERDO HISTÓRICO

(Fecha de Actualizació :20/02/2001)

La *crisis del petróleo* de los años ochenta pudo provocar cambios en los procesos de fabricación de harinas de origen animal (HOA)® al intentar ahorrar parte de la energía utilizada en los mismos. Durante esos procesos, las canales de las que se habían retirado las partes consumibles, eran sometidas a presiones atmosféricas muy altas en grandes recipientes para descomponerlas y producir un cieno acuoso de prote1ínas bajo una capa de grasa (sebo). Una vez eliminada la grasa, el cieno se secaba para obtener un producto de harina de carne y hueso que, empaquetado por la industria de los alimentos para animales, se distribuía a propietarios de bovinos y otros animales cautivos (por ejemplo, animales de zoo y de laboratorio, especies para cría, animales de compañía, mascotas...).

Aunque todavía se debate sobre los elementos de la historia, parece probable que los cambios en los procedimientos de extracción, que tuvieron lugar alrededor de 1980, permitieron que el agente etiológico presente en canales infectadas sobreviviera, contaminara los suplementos de proteínas, infectara a los bovinos y se adaptara a ellos. Los restos y canales de éstos últimos fueron a su vez reciclados en las plantas de extracción, lo que incrementó los niveles del patógeno en los suplementos de proteínas y provocó finalmente una epidemia de EEB a gran escala[2,3,4,5].

En GB hasta 1988 las canales del ganado, de las que se habían extraído las partes dirigidas al consumo humano, eran sometidas a un proceso de extracción; se convertían en pienso y servían de alimento a los rumiantes y otros animales como suplemento nutricional rico en proteínas[3].

El siguiente repaso histórico en la cronología y en las Tablas 1 y 2 añade mayor fundamento a las hipótesis anteriores.

En abril de 1985 se detectó el primer caso de EEB en Ashford.

En 1986, en la misma localidad los casos conocidos ascendieron a 50.

En 1987 el Ministerio de Agricultura Británico reconoce como enfermos de EBB a 450 animales y se crea la Comisión Southwood para estudiar el problema.

En 1988, con 4.500 casos, la enfermedad de EEB pasó a ser de declaración obligatoria.

Los casos siguieron aumentando y en 1989 la Comisión admitió que los piensos con proteínas de origen animal eran los causantes de la enfermedad. Se prohibió el uso de ese alimento en los herbívoros, pero sorprendentemente no se prohibió su exportación.

En 1996 la revista Nature publicó una carta anónima, remitida en 1988, en la que el autor denunciaba que el Ministerio de Agricultura británico falseaba los datos epidemiológicos. Posteriormente, en la misma revista, John Collinge publicó la primera evidencia científica de que la enfermedad podía transmitirse a los humanos.

En GB se han detectado unos 180.000 casos de EEB y se han sacrificado 4,7 millo-

---

® EEB: Encefalopatia Espongiforme, ECJ Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, vECJ : Nueva variedad de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. HOA: Harinas De Origen Animal . GB. Gran Bretaña

nes de vacas de una cabaña de 11,5 millones; de todos los animales nacidos a partir de 1996, sólo en uno se ha detectado EEB. Hasta finales de Enero de 2001 se han producido 91 casos de vECJ®, 7 de los cuales permanecen vivos.

Al comportamiento de GB se añade que el resto de países de la UE reaccionó tarde, pues entre 1985 y 1996 se han introducido en ellos grandes cantidades de animales, carne y piensos contaminados cuyas consecuencias aún desconocemos.

En noviembre del 2000 se declara el primer caso de EEB en España (Tabla 7)

IV. ETIOLOGÍA

(Fecha de Actualización: 20/02/2001)

Las prionopatías o encefalopatías espongiformes son un conjunto de neurodegeneraciones letales de mamíferos cuyo denominador común es el metabolismo aberrante de una glicoproteína celular de membrana denominada proteína del prión (PrP-c). Esta proteína en condiciones patológicas se transforma en un isómero conformacional que, además de presentar propiedades bioquímicas divergentes, exhibe la nueva propiedad de reconocer a la forma normal y transformarla en su homólogo, mediante un proceso en el que se desconoce la participación de otros factores aún no identificados.[4] Así, se denomina *prión* a la forma alterada de una proteína celular funcional (PrP en mamíferos) que ha podido perder se función normal, pero que ha adquirido la capacidad de transformar la forma normal en patológica [4].

Estas proteínas están codificadas por una copia de un gen del huésped (denominada PRNP) presente en el brazo corto del cromosoma 20. Se desconoce la función de la isoforma celular normal del gen PRNP (PrP-c), aunque existen tanto formas asociadas a la membrana como secretoras. A partir de cerebros de animales y de seres humanos que han sufrido enfermedades por priones, puede aislarse una forma modificada, la PrP-sc, que es resistente a la digestión proteolítica y se agrega espontáneamente para producir estructuras similares a bastones o partículas fibrilares.

Sigue sin conocerse el mecanismo exacto por el que la PrP-c se transforma en su isoforma patológica (PrP-sc), el método por el que la PrP-sc se replica a sí misma y la vía por la que la acumulación de PrP-sc provoca la degeneración neuronal[5].

Los priones son extremadamente resistentes a los métodos de desinfección y esterilización usados habitualmente; permanecen activos tras ser sometidos a radiaciones ionizantes y ultravioletas, son resistentes a las enzimas nucleasas y no provocan respuesta inmune. Se inactivan en autoclave a temperaturas superiores a 134º C o con hipoclorito sódico.

® EEB: Encefalopatia Espongiforme, vECJ : Nueva variedad de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. GB. Gran Bretaña GB. Gran Bretaña. UE: Union Europea.PrP-c: glicoproteína celular de membrana denominada proteína del prión. PrP :Prión o la forma alterada de una proteina celular funcional. En los mamiferos.PRNP: copia de un gen del huesped presnte en el brazo corto del cromosoma 20. PrP-sc proteina modificada presnte en los cerebros de mamiferos enfermos resistente a la digestión proteolitica

V. CLASIFICACIÓN ®

(Fecha de Actualización: 20/02/2001)

En el hombre han sido descritos diversos tipos de encefalopatías espongiformes. La clasificación más aceptada hoy en día es la siguiente:

Esporádicas

Enfermedad de Creutzfeldt- Jakob clásica (ECJ típica)

ECJ formas atípicas

Adquiridas:

Kuru (canibalismo)

ECJ yatrogénica:

- Hormona del crecimiento, gonadotrofina
- Transplante de córnea, electrodos (EEG)
- Implante de duramadre...

Nueva variante: ¿Encefalopatía espongiforme bovina?

Genéticas:

ECJ familiar

Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinher

Insomnio familiar mortal

Enfermedades por priones atípicas

VI. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LAS FORMAS CLÁSICAS DE ECJ

(Fecha de Actualización:20/02/2001)

La ECJ tipica [4] debuta como una demencia que progresa rápidamente con llamativas mioclonias asociadas. Las manifestaciones clínicas son muy variadas y a menudo incluyen combinaciones de demencia grave y progresiva, trastornos motores piramidales y extrapiramidales, signos y síntomas de disfunción cerebelosa. El curso clínico es rápido, generalmente lleva a la muerte antes de un año. La incidencia de la enfermedad es de un caso por millón de habitantes y la edad de afectación suele ser de 45 a 75 años.

La enfermedad no es contagiosa, aunque se han dado casos de transmisión persona a persona tras transplante de córnea, injerto de duramadre o tratamiento con hormonas hipofisarias de individuos afectados (ECJ yatrogénica).

La clínica de la ECJ yatrogenica, asociada al tratamiento con hormonas hipofisarias procedentes de cadáveres difiere de la clásica en que los pacientes suelen ser más jó-

---

® Nota: *Esta clasificación es provisional, deriva de los acontecimientos históricos acaecidos y contiene todas las incógnitas que persisten*

vECJ : Nueva variedad de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

venes y a menudo debutan con una clínica similar al *kuru*, en la que inicialmente las manifestaciones cerebelosas son más notables que la demencia y con trastornos visuales-oculomotores. Los casos de ECJ yatrogénica en todo el mundo se cifran en alrededor de 200.

El *kuru* era endémico entre los miembros de la tribu Fore de Papúa-Nueva Guinea. Se manifestaba como una ataxia cerebelosa grave con movimientos involuntarios asociados, incluidos la coreoatetosis, las mioclonias y el temblor. Éstas se asociaban al posterior desarrollo del deterioro mental y signos de liberación frontal. No se han comunicado casos nuevos de la enfermedad en personas nacidas después de terminarse el canibalismo ritual que tenía lugar en las zonas afectadas.

La forma familiar de la ECJ se transmite de forma autosómica dominante y es debida a una mutación en el gen localizado en el brazo corto del cromosoma 20, que codifica la proteína priónica. Suponen un 10-15% de los casos de ECJ.

El síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker es consiste en una rara degeneración espinocerebelosa. Los pacientes manifiestan signos y síntomas de disfunción cerebelosa progresiva en la edad media de la vida, con inestabilidad, torpeza de movimientos, descoordinación y dificultad progresiva para la marcha. Progresa con ataxia, disartria y nistagmo. A diferencia de la ECJ, la demencia y las mioclonias son inexistentes o mínimas y quedan enmascaradas por la disfunción cerebelosa.

El insomnio familiar mortal es una enfermedad autosómica dominante, rápidamente progresiva, de la edad media o tardía de la vida, que se manifiesta por insomnio intratable y disautonomía en forma de hipertermia, sudoración, miosis y trastornos esfinterianos; después aparece estado confusional que llega al coma y provoca la muerte a los 9 meses.

Aún no estan disponibles test diagnosticos en vivos. Existen **criterios diagnósticos** modificados en 1998 (denominados criterios OMS). El diagnóstico de certeza se hace mediante anatomía patológica de tejido cerebral por necropsia: presencia de pequeñas vacuolas redondeadas, pérdida neuronal, hipertrofia y proliferación de las células gliales y ausencia de inflamación y afectación de la sustancia blanca. Los cambios anatomopatológicos son máximos en la corteza cerebral, ganglios basales, cerebelo y tálamo. La detección de la proteína priónica en el tejido cerebral por la técnica de Western blot es el marcador más fiable. En el diagnóstico premorten de la ECJ® es útil una prueba en líquido cefalorraquídeo mediante inmunoanálisis para la proteína 14-3-3.

El TAC y la RM pueden mostrar signos de atrofia cortical generalizada, aunque el grado de demencia suele resultar desproporcionado para la atrofia cerebral que se aprecia en estas pruebas. El electroencefalograma es muy útil para sugerir el diagnóstico, pero el patrón clásico de esta enfermedad (ondas lentas) se encuentra en el 75-95% de los casos; en estadios precoces o tardíos de la enfermedad no aparece.

La identificación de mutaciones en el gen que codifica la proteína priónica permite definir el carácter hereditario de la enfermedad. Otro determinante genético de estas enfermedades es el polimorfismo en el codón 129 del gen, ya que parece tener un papel importante en la susceptibilidad de padecer una enfermedad priónica (en la mayoría de los casos de ECJ son homocigotos para el codón 129). Hoy en día no disponemos de

---

®® EEB: Encefalopatia Espongiforme, vECJ : Nueva variedad de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

tratamientos eficaces para esta enfermedad en ninguna de sus variantes.

VII. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LA VECJ

(Fecha de Actualización: 20/02/2001)

En el año 1996, la Unidad de Vigilancia de la ECJ de Edimburgo describió diez casos de enfermos que habían presentado una forma de ECJ que se diferenciaba de los casos típicos. En el momento actual se ha declarado un total de 91 casos (87 en Gran Bretaña, 3 en Francia y 1 en Irlanda).

La vECJ se caracteriza por presentar síntomas iniciales psiquiátricos y la posterior aparición de un cuadro neurológico. Los síntomas psiquiátricos son heterogéneos: la mayoría de los pacientes presenta depresión, ideas delirantes y/o alucinaciones. Los síntomas neurológicos que aparecen posteriormente (aproximadamente a los seis meses de establecerse la enfermedad) son ataxia, movimientos involuntarios y alteraciones cognitivas. Los pacientes evolucionan hacia demencia y con frecuencia en las fases finales aparece mutismo acinético.

La edad de comienzo está en un rango de 15 a 55 años, con una media de edad de alrededor de 30 años. En la forma clásica la enfermedad aparece en edades avanzadas, por encima de los 55 años y con un pico de incidencia de 70 años. El curso clínico en la vECJ no es tan rápido y suele durar más de un año.

Presenta asimismo diferencias con las formas clásicas de ECJ en aspectos genéticos, anatomopatológicos y fenotípicos. Su histología está caracterizada por la formación de grandes depósitos de proteína priónica en tejido cerebral rodeados de vacuolas (placas floridas) y, a diferencia de la forma clásica, se han encontrado depósitos de esta proteína en órganos linfoides periféricos, como placas de Peyer y amígdalas, cuyo fácil abordaje y estudio probablemente permita confirmar el diagnóstico *in vivo*.

Se relacionó con la epidemia de EEB que había aparecido en GB diez años antes por la similitud molecular de los priones causantes de ambas enfermedades. La fuente de contaminación parece haber sido la carne de ternera contaminada por tejidos del sistema nervioso. La alteración se encuentra en el codón 129 de la proteína del prión, en el brazo corto del cromosoma 5. Como se ha mencionado anteriormenete, parece ser que el polimorfismo del codón 129 juega un papel importante en la susceptibilidad a la infección; de hecho los casos diagnosticados hasta ahora son homocigotos para metionina en este codón, aunque esto no implica que no pueda aparecer la enfermedad más adelante en otro genotipo.

La vECJ precisa para su diagnóstico definitivo de anatomía patológica: aspecto espongiforme en los ganglios basales y el tálamo con astrocitosis talámica y placas floridas, sobre todo en cerebelo y lóbulo occipital. Para establecer el diagnóstico es útil la RM por presentar algunas alteraciones específicas, pero no son útiles ni el electroencefalograma ni la prueba de la proteína 14-3-3. En la Tabla 4 del Anexo se hace referencia las diferencias principales entre la ECJ tipìca y su nueva variante la vECJ®.

® vECJ : Nueva variedad de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

VIII. CRONOLOGÍA

(Fecha de Actualización: 20/02/2001)

1980

Stanley B. Prusiner descubre que unas partículas proteínicas infecciosas llamadas *priones* podían ser la causa de enfermedades hereditarias[6]. Posteriormente el mismo autor descubre que los *priones* se multiplican y convierten proteínas normales en moléculas peligrosas al modificar su forma.

1985

Surge la epidemia de EEB en GB y afecta a casi 200.000 bovinos[3,7 ©, 8, 9, 10, 11], aunque también aparecen casos en otros países de la UE ®(Francia, Suiza y Alemania).

1986

Gerald A.H. Wells y John W. Wilesmicth identificaron la EEB del ganado vacuno cuando empezó a afectar a la cabaña de vacas de GB. Se la relaciona con los piensos que incluían harinas animales.

1988

Primeras medidas en GB: la EEB se convierte en enfermedad de declaración obligatoria, se prohibieron de piensos de origen animal [7], aunque sería más correcto decir que se prohibieron las "proteínas derivadas de rumiantes para alimentar a rumiantes" y se ordenó el sacrificio y eliminación de canales de todos los bóvidos sospechosos de padecer EEB.

1989

En Noviembre se prohibieron para el consumo humano las vísceras de bovino, incluidos cerebro, médula espinal y ojos.

1990

Se prohibieron los piensos de origen animal para cualquier tipo de animal y las aves. En mayo se creó en Gran Bretaña una Unidad de Vigilancia para el control de la ECJ; Tres años después la vigilancia se extendió a otros países europeos, coordinados por la UE[8].

1991

Se detecta el primer caso en Francia.

1992

Comienza a controlarse y se crea un sistema europeo de vigilancia e investigación en varios países de la UE, incluidos Francia, Alemania, Italia, Holanda, España y el GB[3].

1993

Francia, Alemania, Italia, Holanda, España y GB tienen tasas de incidencia de ECJ®

© Disponible la traducción en castelllano, en papel y soporte electronico.

®EEB: Encefalopatia Espongiforme, GB. Gran Bretaña GB. Gran Bretaña. UE: Union Europea.

®EEB: Encefalopatia Espongiforme, ECJ: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. vECJ : Nueva variedad de la Enfermedad de Creut-

similares, aproximadamente 0,5-1,0 casos por millón de habitantes al año[3].

1994

Se establece la primera sospecha diagnóstica de la Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) en GB; se produjo en una joven de 16 años, ocho años después del primer brote epidémico de EEB. (12)

En este año y el siguiente se doblan las tasas en Holanda, Francia y GB, sin embargo, hay razones para creer que ese incremento probablemente se debe a una mejor detección de los casos, especialmente en ancianos.

Se prohíbe en la UE el uso de harinas de origen cárnico para alimentación de bovinos.Se crea en España el Registro Nacional de ECJ, coordinado desde el Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III).

1995

Fallece la primera víctima en GB por vECJ: una persona de 19 años. Cuando en Mayo-Octubre la epidemia en bóvidos disminuye, se notifican en Gran Bretaña 3 casos de ECJ en pacientes de 16, 19 y 29 años[12,13]. La juventud de los casos contradice lo esperado; las lesiones amiloideas que aparecen en el examen neuropatológico de los tres casos sólo se había dado hasta entonces en el 5-10% de los casos previos. Tenían síntomas psiquiátricos con una lenta evolución hasta la muerte. Todo indica que se está ante una nueva variedad de ECJ (vECJ).

1996

Hasta este año la preocupación de que la enfermedad afectara al hombre aprecia ser una cuestión que implicaba sólo a GB. Se conoce el curso temporal de la EEB epidémica en GB (1986-2000), con las fechas de las intervenciones precautorias más importantes.

Marzo:

• El gobierno británico anuncia lo que habían adelantado algunos científicos: el riesgo de transmisión al hombre de la EEB puede ser real y su manifestación clínica puede coincidir con la vECJ europea. La evidencia científica sugiere que sobre todo cerebro, ojos, médula espinal e íleo distal de los bovinos con EEB son altamente infecciosos. Es fácil comprender por qué el miedo provoca un rechazo masivo a todos los productos de vacuno en general, más aún cuando se hace público que los productos más infecciosos eran utilizados para fabricar hamburguesas, embutidos y alimentos infantiles[3].

• Publicación de un Real Decreto con la prohibición de los Materiales Especificados de Riesgo (MER)® que aumenta la prohibición implantada en 1994 de utilizar proteínas de mamíferos en la harina de carne y hueso para alimentación de las especies de animales de granja. Extiende la prohibición hasta incluir a todas las espe-

---

zfeldt-Jakob. GB. Gran Bretaña GB. Gran Bretaña. UE: Union Europea.

® EEB: Encefalopatia Espongiforme, vECJ : Nueva variedad de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. GB. Gran Bretaña GB. Gran Bretaña. UE: Union Europea. MER: Material Especifico de Riesgo. SBO: despojos específicos de bovino (cerebro, médula espinal, timo, amígdala, bazo e intestinos de bovinos mayores de 6 meses de edad);

cies de mamíferos(2).

Abril:

• Se describen en la revista The Lancet los 10 primeros casos de la vECJ. Actualmente hay 91 casos en Europa, aunque la mayor parte se ha producido en GB (Tabla 5).

1998

Se realizan preguntas no resueltas actualmente, como, por ejemplo, si la ingesta dietética de productos de bovino infectado por priones provoca la ECJ o la vECJ o ambas en el hombre[3].

El Comité Asesor sobre EE, en su reunión de junio, recomienda la leucorreducción (extracción de glóbulos blancos) de la sangre destinada a transfusiones para reducir la probabilidad de transmisión de la enfermedad por esta vía. Esta medida sólo se ha puesto en práctica en algunos países (en España todavía no).

Comienza en España la publicación en el Boletín Epidemiológico Semanal de la información del Registro Nacional de ECJ: 138 casos de 1993 a 1997, todos pertenecientes a la forma clásica de la ECJ (ninguno sospechoso de la nueva variante); 8 casos en menores de 45 años (2 yatrogénicos, 3 familiares y 3 esporádicos).

2000

En noviembre aparece el primer caso de EEB en España, en Galicia, una vaca de 5 años y 6 meses.

Se adoptan medidas iniciales en la UE para tratar de evitar la transmisión de la enfermedad entre animales y de éstos al hombre.

Estados Unidos excluye como donantes de sangre a todas las personas que hayan residido durante al menos seis meses en GB entre 1980 y 1996. A esta medida se unen posteriormente Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Suiza, Japón y Alemania.

2001

Se comienza a realizar obligatoriamente en todos los países de la UE “pruebas rápidas” de detección *postmortem* específicas para EEB a todas las reses mayores de 30 meses (Vigilancia pasiva)

Alemania decide sacrificar a todas las reses mayores de 24 meses para eliminar toda fuente de propagación de la enfermedad.

La UE recomienda separar el espinazo de la carne destinada al consumo humano. Se prohíbe la comercialización de cerebro, ojos y amígdalas.

IX. EPIDEMIOLOGÍA Y PROBLEMAS DE SALUD PÚBLICA

(Fecha de Actualización: 20/02/2001

Hasta finales del año 2000 han sido diagnosticados 91 casos de la variante de la ECJ (Tabla 5).

Es impredecible la evolución de esta epidemia, pues millones de personas han podido estar potencialmente expuestas al consumo de carnes infectadas. ¿Cabe por tanto esperar que millones de personas sean víctimas de la enfermedad? Aunque uno de los estudios de la UE se aventura a estimar que morirán unas 500.000 personas víctimas de la vECJ, el más reciente de los estudios, llevado a cabo por la Fundación Wellcome de Oxford dice que el número de fallecidos podría oscilar entre 150 y 136.000[14]. Una de las incertidumbres que hacen muy difícil valorar la extensión de la epidemia es el desconocimiento sobre el periodo de incubación.

La transmisibilidad e infectividad de tejidos y/o fluidos ha sido establecida por la OMS y los divide en cuatro categorías por orden decreciente. Los tejidos prohibidos como MER® son el cerebro, la médula espinal, los ojos, las amígdalas y los intestinos.

Junto a esto el otro riesgo a tener en cuenta es la posibilidad de transmisión de la enfermedad de persona a persona a través de las **prácticas médicas y quirúrgicas** que se realizan. Por eso, además de los problemas de seguridad alimentaria, contaminación del medio ambiente, cosméticos, medicamentos y vacunas, se han tomado medidas a fin de minimizar el riesgo de transmisión por productos sanguíneos y por instrumental médico y quirúrgico.

® EEB: Encefalopatia Espongiforme, vECJ : Nueva variedad de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. GB. Gran Bretaña GB. Gran Bretaña. UE: Union Europea. MER: Material Especifico de Riesgo. VEB: Visceras especificas de Bovino, en ingles SBO: despojos específicos de bovino (cerebro, médula espinal, timo, amígdala, bazo e intestinos de bovinos mayores de 6 meses de edad);

X. LAS INCERTIDUMBRES: LO QUE NO SE SABE TODAVÍA

Fecha de Actualización: 20/02/2001

Se desconoce el riesgo potencial de la enfermedad, lo que origina un nivel de incertidumbre sanitaria que se multiplica día a día, tiende al infinito y otorga al problema una magnitud innecesaria pero difícil de evitar, con consecuencias que pueden ser más graves que las derivadas directamente del propio problema.

Un objetivo fundamental de los médicos de cabecera y de los profesionales de atención primaria con especial referencia al status profesional de sanitarios locales (médicos, veterinarios, farmacéuticos y enfermeros titulares) es intentar paliar los efectos generados por la incertidumbre sanitaria ofreciendo la respuesta oportuna y en el lenguaje adecuado a las comunidades atendidas, con especial atención a las comunidades rurales donde, al problema sanitario de la población general, se añade el problema de crisis económica y concentración de ambas en comunidades semicerradas.

Sigue sin haber información epidemiológica sobre el posible riesgo de la vECJ® asociado a la ingestión de productos infectados por la EEB. No hay base científica para definir quiénes estaban y están en riesgo y se desconoce la prevalencia de la exposición en el hombre. Por otra parte, la identificación de los casos de ECJ y de vECJ es difícil porque aún no se dispone de un test *in vivo* con suficiente sensibilidad y especificidad.

Falta información sobre la relación causa-efecto entre la cantidad de alimentos con capacidad infecciosa consumidos y el riesgo que puedan originar. Deben existir múltiples factores modificadores del riesgo de enfermar en personas expuestas, pero se desconocen. La exposición puede ser acumulativa pero se ignora el mecanismo de eliminación o depuración de riesgo y en cuánto tiempo se produce.

Teniendo en cuenta lo ya expuesto, las actuales medidas del control de riesgo de EEB, incluido el control del mercado entre los diferentes estados de la UE, se basan en la incidencia de EEB en bovinos (vigilancia pasiva).

Todo lo anterior presenta serias deficiencias y numerosas dudas sin solución que, por otro lado, no deben hacer retirar las medidas tomadas a no ser que fueran sustituidas por otras más eficaces. Además, deja fuera de control a los casos asintomáticos, lo que se ha demostrado con los estudios con vigilancia activa realizados en Suiza y Gran Bretaña.

El hallazgo del agente de la EEB en ganado ovino en GB abre las puertas a una nueva dimensión de la enfermedad. Persisten dudas todavía sobre la explicación del origen de la enfermedad[11,15] para las que no existe predicción posible:

1. Se desconoce si el agente infeccioso se originó en ovejas enfermas de *scrapie* o si la EEB era una enfermedad previa no reconocida del bovino3. Se cree que esta epidemia se origina por la transmisión del agente de la EEB a bovinos a través de piensos de carne y hueso infectados.

® EEB: Encefalopatia Espongiforme, vECJ : Nueva variedad de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. GB. Gran Bretaña GB. Gran Bretaña.

2. No esta claro por qué la mutación que ha dado origen a la enfermedad sólo se ha producido en GB y no en otros países con prácticas similares.
3. ¿Cómo se ha producido el salto entre especies? ¿Dónde esta la raiz de e ste cambio?. Al principio se pensó que el *scrapie* no era una infección humana y, en consecuencia, como se presuponía que la EEB era una variación del *scrapie,* no debería afectar al hombre. Sin embargo, parece que su capacidad para hospedar en el hombre varía tras su paso por los bovinos, fenómeno descrito experimentalmente en otras especies con grandes diferencias entre ellas y que sólo tenían en común haber sido alimentadas con harinas o restos de animales contaminados[16, 17, 18]. No se sabe, pero existe la posibilidad de que la enfermedad haya saltado de una especie a otra. Probablemente a través del consumo de carne de bovino o productos lácteos, o quizás por el contacto laboral con bovinos de los granjeros, lecheros o trabajadores de los mataderos[19], o por mecanismos aún no reconocidos. Queda por saber si el *scrapie* puede volver a los ovinos alimentados con las mismas harinas de restos contaminados y saltar de nuevo de una especie a otra; pero, ahora, modificado tras su paso por los bóvidos y con capacidad para infectar desde aquéllos al hombre.
4. Todos los casos son consecuencia del reciclaje de productos contaminados en forma de piensos; no parece que haya habido casos originados por transmisión de novo o de vaca a vaca [2].
5. El pienso contaminado se considera la única fuente posible de infección al haberse demostrado claramente que el origen y el mantenimiento de la epidemia de EEB en el Reino Unido han estado directamente relacionados con el consumo de HCH® infectada por los animales.
6. Es posible la intercontaminación entre piensos para el ganado. Los libres de HCHM (harina de carne y hueso de mamífero) son mezclados o contaminados con otros piensos que sí contienen dichos ingredientes; son una causa importante de propagación de la enfermedad, especialmente en niveles de prevalencia bajos. Mientras sea posible que en cualquier explotación sean alimentados con HCHM no estaremos libres de riesgo. No puede desecharse que puedan estar produciéndose nuevas infecciones a partir de piensos contaminados destinados a otras especies, como el porcino o las aves [2] e incluso peces.
7. No resulta claro qué especies alimentadas con harinas animales (ovejas, cerdos, aves de granja, incluso peces de piscifactoría) puedan vehiculizar y replicar el agente de la EEB [2, 19, 20, 21, 22]. En consecuencia, se debería prestar atención a otras harinas, como las de pescado, que no están prohibidas.
8. Se desconoce el periodo de incubación, aunque se piensa en un periodo entre 10-15 años debido a que es el tiempo que transcurre desde los primeros casos de EEB® al comienzo de los 80 y los primeros casos en el hombre.

® HCH: Harinas de Carne y Hueso. HCHM: Harinas de Carne y Hueson de Mamiferos. EEB: Encefalopatia Espongiforme, vECJ : Nueva variedad de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. GB. Gran Bretaña

9. No sabemos si las medidas a tomar son suficientes, aunque parece que sí a juzgar por los resultados obtenidos en GB, sobre todo debido al sacrificio de buena parte de su cabaña de vacuno mayor de 30 meses. En España se han puesto en marcha las medidas apuntadas, pero hay dudas sobre si dan los resultados deseados puesto que la incidencia está aumentando. Este aumento probablemente sea debido a que están apareciendo casos iniciales o a la mejor y mayor detección de casos.
10. Ya han aparecido casos de EEB en ganado menor de 30 meses; al parecer las pruebas de detección de la EEB no resultan válidas en él. En este sentido un test negativo no garantiza que el animal esté sano; es decir, puede estar enfermo y los tests resultan negativos. Esto justificaría las decisiones de la UE respecto a la prohibición generalizada de consumo de ciertas piezas del ganado vacuno (espinazo).
11. Se desconoce por qué ocurre vECJ, que afecta a 10 personas jóvenes (18-42 años) en el GB, entre los 207 casos de ECJ examinados neuropatológicamente desde mayo de 1990 a 1995. Es controvertida su relación con el consumo de productos de animales con EEB [11,15,] [23].
12. Los modelos matemáticos no ofrecen solución a la pregunta de cuántos casos se esperan en la vECJ, pues ofrecen resultados que pueden variar entre 100 y cientos de miles de casos[24, 25, 26, 27].
13. Comparando la epidemia de EEB con el brote de la vECJ, ha habido un pequeño incremento durante sus primeros 6 años y el número de casos aparecidos en el año 2000 sigue por debajo de los del año 1999. No se ha aclarado por qué el comportamiento tan diferente entre la EEB y la vECJ y se manejan varias hipótesis. Puede ser que en el hombre la epidemia evolucione mucho más lentamente que en el bovino, o también que el brote tan limitado en humanos es debido a dosis infecciosas muy pequeñas que, excepto en personas genéticamente susceptibles, no pueden superar los efectos combinados de la barrera entre especies y la vía de infección comparativamente ineficiente.
14. Al igual que en el caso del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), si un gran número de personas infectadas está incubando silenciosamente la enfermedad, la posibilidad de propagación yatrogénica de la vECJ® persona-persona es muy real [11] El hecho de que no aparezca la enfermedad (conjunto de síntomas y/o signos) no significa que un individuo no esté infectado por el agente de la EEB o que no lo pueda transmitir a otros seres de la misma especie (hombre) o diferente especie (animales). Como en el VIH, las personas asintomáticas o aparentemente sanas forman parte de población general y en consecuencia se realizará sobre ellas cualquier intervención médica o quirúrgica[11] y también si se trata de neurocirugía o cirugía oftalmológica.

---

taña GB. Gran Bretaña. UE: Union Europea.

®EET: Encefalopatia Espongiforme Transmisible. vECJ : Nueva variedad de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. GB. Gran Bretaña

15. Al igual que en el hombre, no se puede asegurar que no exista transmisión a través de animales sin síntomas.

16. No existe, por ahora, ningún indicio de que la enfermedad se pueda transmitir por la leche o por la sangre o por otro tipo de productos derivados de la grasa, gelatinas y cosmética, aunque tampoco se puede garantizar su seguridad. Por otro lado, en GB todo el plasma es importado y toda la sangre de donantes se filtra para eliminar los leucocitos, que son los portadores más probables de infectividad en la sangre[28,29,30]. En consecuencia, una política de *riesgo cero* hoy por hoy es imposible o se desconoce una medida que ofrezca esas garantías, a no ser que se decida no realizar intervenciones imprescindibles para la supervivencia del que las recibe, por ejemplo donación y trasplante de órganos.

17. ¿Qué se puede hacer con una persona con vECJ que precisa una intervención quirúrgica? Éticamente es inaceptable en cualquier caso negársela. Aunque existen recomendaciones específicas de la OMS para la esterilización del instrumental no desechable[31], todavía no se conoce un procedimiento de esterilización con garantías [32,33,34].

18. Es difícil predecir cuánto va a durar el problema, cuándo se van a poder controlar los elementos patógenos de la EET sobre todo por su infiltración medioambiental que hará difícil su erradicación[35,36 ,37,38,39].

ANEXO 1

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1.- Medidas preventivas propagación EEB a los animales.

MEDIDAS. OBLIGACIONES Y PROHIBICIONES	GB[a]	UE[a]	EEUU
La EEB se convierte en enfermedad notificable	Jun 88	Abr 90	Nov 87
Vigilancia de la EEB con examen histológico de los cerebros	Jun 88	May 90	May 90
Prohibición de proteínas de rumiante en piensos para rumiantes	Jul 88		
Prohibición de exportación de bovinos de G. Bretaña nacidos antes la prohibición de piensos de julio de 1988		Jul 89	
Prohibición de importación de rumiantes vivos y la mayor parte de los productos de rumiante de todos los países con EEB			Jul/Nov 89
Prohibida exportación desde G. Bretaña de bovinos mayores de 6 meses		Mar 90	
Prohibición uso SBO®en la nutrición animal; prohibición de exportar SBO y piensos que contengan SBO a países de la UE	Sep 90		
Los despojos de alto riesgo deben someterse a 134ºC/3bar/20 min (u otro procedimiento aprobado)		Nov 90	
Prohibir exportar SBO y piensos con SBO a países no pertenecientes a la UE	Jul 91		
Prohibición de la HCH de SBO en los fertilizantes	Nov 91		
Desde 1/1/95 los métodos de extracción deben esterilizar la EEB		Jun 94	
Prohibición HCH de mamíferos en los piensos para rumiantes		Jul 94	
La vigilancia EEB incluye características inmunohistológicas de los cerebros			Oct 94
Prohibición proteínas de mamíferos para piensos de rumiantes[e]	Nov 94		Ago 97
Prohibir importación de rumiantes vivos y la mayoría de los productos de rumiante (incluidos productos cárnicos) de todos los países de Europa			Dic 97
Tests inmunológicos de proteínas de rumiantes en los piensos animales		Jul 95	
Prohibir HCH mamíferos en todos los piensos animales/ fertilizantes	Mar/Abr 96		
Los bovinos mayores de 30 meses se sacrificarán (excepto ciertos bovinos para carne, mayores de 42 meses); no son aptos para uso animal (excluidas las pieles para confección)	Mar 96		
Retirada de harinas y los piensos que contienen HCH de mamíferos	Jun 96		
Todos los despojos de mamíferos deben someterse a un proceso de extracción a 134ºC/3bar/20 min (u otro procedimiento aprobado)		Jul 96	
Se mejora el sistema de trazabilidad de los bovinos	Sep 98		
Cuarentena de 3 rebaños de ovino importados de Europa con posible exposición a la EEB (4 animales mueren por una EET[f] atípica)			Oct 98
Aumenta la EEB en ganado caído (vacas muertas)			Oct 98
Se retoma la propuesta de erradicar el *scrapie*			Nov 99
Se permite exportación de carne de bovino deshuesada de animales mayores de 30 meses nacidos después de julio de 1996	Ago 99		
Se prohíbe el uso de proteínas animales, incluidas HCH y harina de sangre (pero excluida la leche o la harina de pescado para no rumiantes) en los piensos para especies animales de granja (efectivo el 1 de enero de 2001)		Dic 00	
Se prohíbe la importación de proteínas y despojos sometidos a extracción originarios o procesados en Europa			Dic 00

[a] En Irlanda del Norte y Escocia las fechas de aplicación a veces difieren de las indicadas para Inglaterra y Gales; además, algunos países UE han adoptado a menudo individualmente medidas diferentes en fechas diferentes.
[e] Algunas exenciones, por ejemplo, leche, sangre y gelatina.

Fuente: Brown P et al. Bovine espongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: background, evolution, and current concerns. http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no1/brown.htm

Tabla 2.- Medidas preventivas para la propagación de la EEB a los humanos.

	G.B.[a]	UE[a]	EEUU
Matanza obligatoria del bovino afectado	Ago 88		
Destrucción de la leche de vacas afectadas (excepto la leche para los terneros hijos de la propia vaca)	Dic 88		
Prohibición de la importación del bovino de G. Bretaña nacido después de la prohibición de piensos de julio de 1988		Jul 89	
Prohibición de SBO® para consumo nacional	Nov 89		
Prohibición de la exportación a la UE[c] de SBO y algunos otros tejidos, incluidos los nódulos linfáticos, pituitarias y suero	Abr 90	Abr 90	
Prohibición de la exportación de bovinos vivos de G. Bretaña (excepto terneros menores de 6 meses de edad)	Jun 90	Jun 90	
Prohibir uso de carne de la cabeza tras haber abierto el cráneo	Mar 92		
La FDA recomienda el uso de fuentes libres de EEB / *scrapie* para los materiales usados en los suplementos dietéticos; solicitud de planes de seguridad			Nov 92
Las líneas celulares usadas para productos biológicos deben estar libres del agente de la EEB			May 93
La FDA solicita que los materiales de origen bovino (excepto la gelatina) usados para la producción de productos regulados se restrinjan a los países libres de EEB			Dic 93
Carne de bovino sin hueso sólo de granjas sin EEB durante 6 años; si no están libres de EEB, debe deshuesarse con extracción del tejido nervioso y linfático visible		Jul 94	
La FDA solicita que los materiales de bovino (uso animal, cosméticos y suplementos dietéticos) no procedan de países con EEB			Ago 94
El timo y los intestinos de terneros < 6 meses de edad se consideran SBO	Nov 94		
Importación de carne de bovino sólo de bovinos del Reino Unidos: 1) > 30 meses; o 2) de rebaños libres de EEB durante 6 años; o 3) sino están libres de EEB, deshuesada con extracción del tejido nervioso y linfático visible		Jul 95	
Prohibición ampliada de SBO para incluir todo el cráneo (MER)	Ago 95		
La MRM[d] de la columna vertebral de bovino prohibida y prohibida la exportación	Dic 95		
Extracción de los nódulos linfáticos y el tejido nervioso visible de la carne de bovinos mayores de 30 meses exportada a la UE	Ene 96		
Prohibición de la exportación de todos los bovinos y productos de bovinos de G. Bretaña excepto la leche		Mar 96	
Prohibición ampliada de SBM[e] incluida toda la cabeza Excluida la lengua no contaminada	Mar 96		
Bovinos sacrificados mayores de 30 meses de edad (o ciertos bovinos para carne mayores de 42 meses) no aptos para uso animal o humano (excepto pieles)	Mar 96		
La FDA insta a los fabricantes de productos humanos regulados por la FDA a que tomen medidas para asegurar que estén libres del agente de la EEB			May 96
Levantamiento parcial de la prohibición de exportación de sebo y gelatina		Jun 96	
Ampliada la prohibición de SBM hasta incluir ciertas cabezas, bazos y médulas espinales (MER) de ovino y caprino	Sep 96		
La FDA recomienda retirar el plasma y derivados elaborados a partir de bancos de sangre a los que contribuyeron personas que posteriormente murieron			Dic 96

®HCH: Harinas de Carne y Hueso. SBM: Materiales especificos de bovino. MER: Material Especifico de Riesgo.SBO: despojos específicos de bovino (cerebro, médula espinal, timo, amígdala, bazo e intestinos de bovinos mayores de 6 meses de edad);

por ECJ			
Tejidos del SNC excluidos de los productos cosméticos para uso en la UE		Ene 97	
Se ordena el sacrifico y destrucción en G. B. bovinos de cohortes con EEB	Ene 97		
Se propone la prohibición de MER en cosméticos para uso en la UE (efectiva octubre de 2000)		Jul 97	
Controles de SBM para cosméticos y productos sanitarios	Mar 97		
La FDA pide a los fabricantes que no se utilicen gelatina de bovinos de países con EEB en productos inyectables, implantables u oftalmológicos; que se tomen precauciones especiales para la gelatina de uso oral y tópico			Sep/Dic 97
Prohibición de la comercialización de productos cosméticos que contengan MER preparados antes del 1 de abril de 1998		Mar 98	
Se permite la exportación de bovino y productos de bovino de animales mayores de 30 meses de rebaños certificados libres de EEB de Irlanda del Norte		Mar 98	
Importar todo el plasma y productos de plasma para uso en G. Bretaña	Ago 98		
La FDA limita la retirada de productos de plasma de bancos de sangre con riesgo de contaminación por donantes con vECJ			Sep 98
Sacrificio y destrucción de la progenie nacida de bovinos afectados por EEB después de julio de 1996	Ene 99		
Orientación de la FDA para relegar los donantes de sangre con una residencia acumulativa mayor de 6 meses en G. Bretaña en el periodo 1980-1996			Nov 99
Leucodeplección de donaciones de sangre entera de residentes en G. B.	Jul/Nov 99		
Debate público de la FDA sobre el posible riesgo asociado a las vacunas producidas con materiales derivados de bovino de países con EEB			Jul 00
Retirada y destrucción de un lote de 1989 de vacuna de la polio de un fabricante potencialmente afectado	Oct 00		
Aplicación de la prohibición de MER (efectiva en octubre de 2000)		Jul 00	
Prohibición de las técnicas de sacrificio que puedan contaminar las canales de bovino con tromboembolismos cerebrales (por ejemplo, descabello o pistolas neumáticas de aturdimiento), efectiva en enero de 2001		Jul 00	
Todos los bovinos mayores de 30 meses deben ser sometidos a exámenes del cerebro para detección de la proteína resistente a proteinasa (PrP) antes de entrar en la cadena de la alimentación humana		Dic 00	

[a] En Irlanda del Norte y Escocia las fechas de aplicación a veces difieren de las indicadas para Inglaterra y Gales; además, algunos países de la Unión Europea han adoptado a menudo individualmente medidas diferentes en fechas diferentes.

Fuente: Brown P et al. 7

Tabla 3.- Casos de EEB detectados en Europa.

Notificados a diciembre de 2000[a]

País	Nativos	Importados	Total de casos
Reino Unido	180.376[b]	0	180.376
República de Irlanda	487	12	499
Portugal	446	6	452
Suiza[c]	363	0	363
Francia[c]	150	1	151
Bélgica	18	0	18
Holanda	6	0	6
Liechtenstein	2	0	2
Dinamarca	1	1	2
Luxemburgo	1	0	1
Alemania	3	6	9
Omán	0	2	2
Italia	0	2	2
España [d]	0	2	2
Canadá	0	1	1
Islas Falklands (RU)	0	1	1
Azores (Portugal)[e]	0	1	1

[a] Datos de la Organización de Epizootías Internacionales (París) y el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación del Reino Unido. [b] Incluye 1.287 casos en las islas británicas de alta mar. [c] Incluye casos detectados mediante la vigilancia activa con métodos inmunológicos. [d] El origen y las fechas de los casos importados están siendo investigados. [e] Caso importado de Alemania.

Fuente: Paul Brown et al. (7), modificada

Tabla 4.- Diferencias entre forma clásica de la ECJ y la vECJ.

	FORMA CLÁSICA ECJ	VECJ
INCIDENCIA	1-1,5 casos/1.000.000 habitantes y año.	91 personas. 86 en Gran Bretaña 3 en Francia 1 en Irlanda
EDAD COMIENZO	Gran mayoría mayor de 55 años	Gran mayoría entre 15 y 55 años
ETIOLOGÍA	F.Esporádica (85%). F.Desconocida. F.Familiar (10-15%). F.Genética. F.Yatrogénica: intervención médica.	Posiblemente consumo de productos con tejido de ganado vacuno infectado con EEB
SÍNTOMAS	Demencia rápida progresiva Mioclonias y mutismo acinético Ocasionalmente alteraciones cerebelosas	Síntomas psiquiátricos tempranos Posteriormente síntomas neurológicos
DURACIÓN	Inferior al año, con una media de duración entre 4 y 6 meses	Algo más de un año Promedio de 14 meses
DIAGNÓSTICO	Complejos periódicos de ondas agudas en el EEG LCR: Alta sensibilidad prueba de la proteína 14-3-3 Anatomopatológico: proteína priónica en tejido cerebral	EEG: ausencia de complejos periódicos de ondas agudas LCR: baja sensibilidad de la prueba a la proteína 14-3-3 Anatomopatológico: placas amiloides (placas floridas) de la proteína priónica en tejido cerebral

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

Tabla 5.- Distribución anual de casos (vECJ)en la UE por países.

Fecha de actualizacion 31/12/2000

Año aparición	Reino Unido	Francia	Irlanda
1994	8	1	
1995	10		
1996	11		
1997	14		
1998	17		
1999[a]	15	1	1
2000[a]	30	1	

Fuente: Paul Brown et al. (7), modificada

Tabla 6. Definición de los niveles de amenaza de EEB.

AMENAZA	Amenaza externa a través de importaciones			Amenaza Interna [Nº esperado bovinos nacionales infectados vivos en un punto determinado en el tiempo]
	Bovinos importados 1988-1993 GB	HCH® (toneladas) importada 1986-1990 de GB		
Extremadamente alta	≥ 10.000	≥ 10.000	Para importaciones de piensos multiplicar por 50	≥ 500
Muy alta	1.000 - 10.000	1.000 - 10.000		50 - 500
Alta	100 - 1.000	100 - 1.000		5 - 50
Moderada	20 – 100	20 - 100		1 - 5
Baja	10 – 20	10 - 20		< 1
Muy baja	5 - 10	5 - 10		
Insignificante	0 - 5	0 - 5		

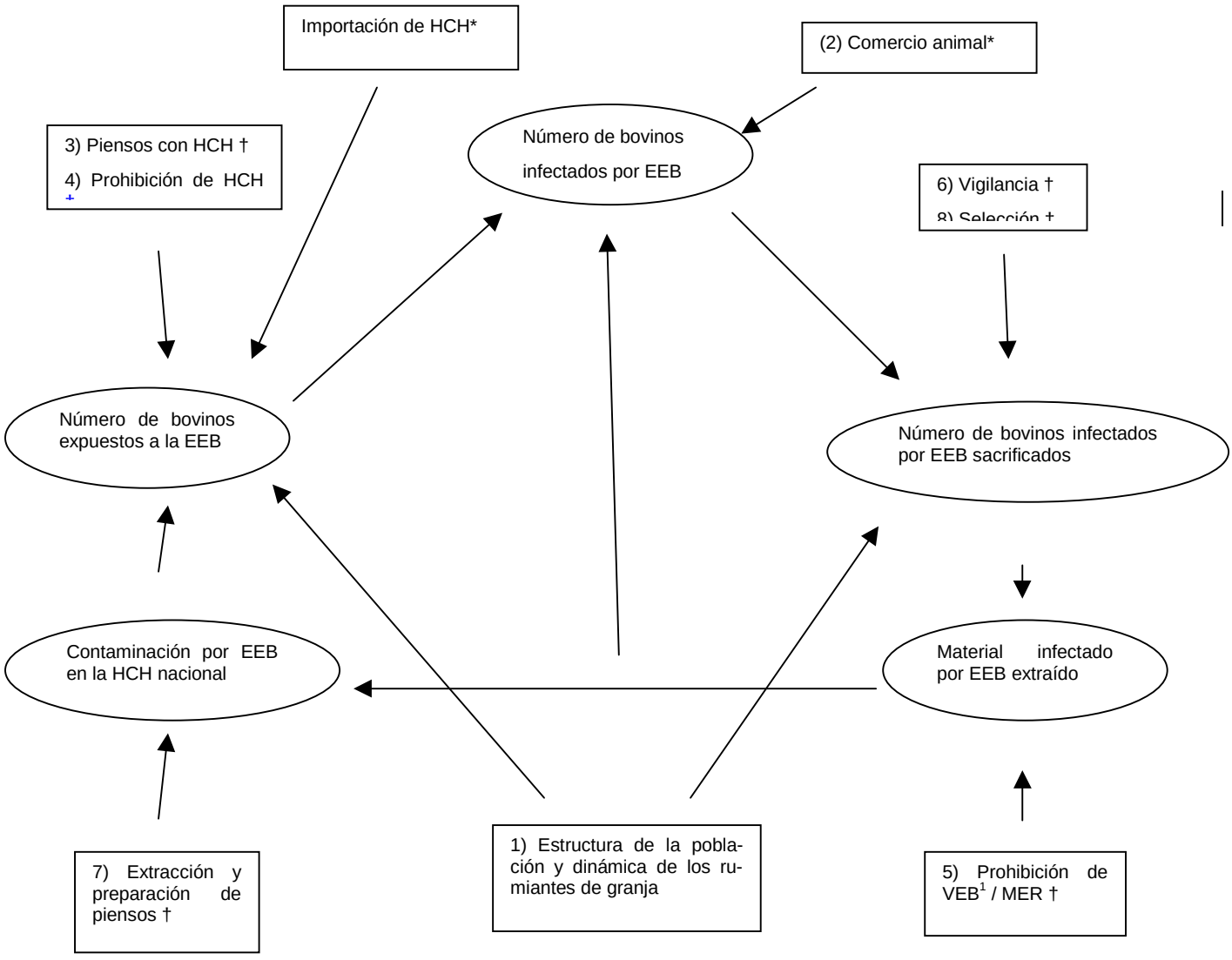
® HCH: Harinas de Carne y Hueso

TABLA 7: CRONOLOGIA EEB EN ESPAÑA

Nº de caso	CCAA	Provincia	Municipio	Fecha confirmación	Fecha nacimiento	Raza
2000/1	Galicia	Lugo	Carballedo	22-nov-00	30-may-95	Cruce
2000/2	Galicia	La Coruña	Coristanco	07-dic-00	07-sep-95	Fleckvich
2001/1	Castilla y León	León	Algadefe	05-ene-01	01-dic-95	Frisona
2001/2	Castilla y León	León	Crémenes	05-ene-01	30-dic-94	Parda Alpina
2001/3	Galicia	Lugo	Guitiriz	05-ene-01	01-ene-94	Rubia Gallega
2001/4	Asturias	Asturias	Siero	19-ene-01	Mayo 1986	Frisona
2001/5	Asturias	Asturias	Pilona	19-ene-01	31-may-94	Cruce
2001/6	Castilla y León	Ávila	Martiherrero	25-ene-01	01-jun-96	Frisona
2001/7	Castilla y León	Zamora	Argujillo	25-ene-01	01-feb-95	Frisona
2001/8	Galicia	La Coruña	Ordes	31-ene-01	30-oct-95	Cruce
2001/9	Galicia	Lugo	O incio	31-ene-01	30-jul-93	Cruce
2001/10	Galicia	Pontevedra	Rodeiro	31-ene-01	30-sep-95	Frisona
2001/11	Galicia	Coruña	Aranga	6-feb-01	7 años	Cruce
2001/12	Galicia	Orense	Viana do Bolo	6-feb-01	5 años	Cruce
2001/13	Galicia	Lugo	Sarria	6-feb-01	5 años	Frisona
2001/14	Navarra	Navarra	Hiriberri	6-feb-01	5-feb-95	Pirenaica
2001/15	Navarra	Navarra	Hiriberri	6-feb-01	23-oct-93	Pirenaica

Adminitracción General del Estado. Informacion EEB. http://www.eeb.es/eebnets.htm

Figura 1.- El modelo del SSC del sistema EEB/ganado.



Amenaza externa.

† factores de estabilidad,

Numeración según el SSC, febrero de 1998;

"comercio animal" se refiere a los animales importados/exportados a/desde el sistema.

XI. REFERENCIAS

(Fecha de Actualización:20/02/2001)

[1] J.M. Polo. Historia y clasificación de las enfermedades priónicas humanas. Rev Neurol 2000; 31 (2):139.

[2] Brown P, Bradley R. 1755 and all that: a historical primer of transmissible spongiform encephalopathy. BMJ 1998; 317: 1688-92.

[3] Alfredo Morabia y Miquel Porta. Ética de la ignorancia: lecciones de la evaluación epidemiológica de la epidemia de encefalopatía espongiforme bovina ("enfermedad de las vacas locas"). Invierno de 1998.

[4] M. Gasset, D. Westaway. Los priones y su biología. Rev. Neurología 2000; 31 (2): 129-132.

[5] Kennetrh Tyler. Meningitis aséptica, encefalitis viral y enfermedades por priones. Harrison Principios de Medicina Interna 14ª edición 2790-2791.

[6] Stanley B. Prusiner . El prión en la patologia . Investigación y Ciencia. Marzo 1995. 14-21

[7] Paul Brown, Robert G. Will, Raymond Bradley, David M. Asher y Linda Detwiler. Bovine Spongiform Encephalopaty and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease: Background, Evolution, and Current Concerns. CDC Emerging Infectious Diseases. Vol.7, Nº 1 Enero-Febrero 2001.

[8] Wells GAH, Scott AC, Johnson CT, Gunning RF, Hancock RD, Jeffrey M, et al. A novel progressive esongiform encephalopathy in cattle. Vet Rec 1987; 121: 419-20.

[9] Collee JG, Bradley R. BSE: a decade on-Part 1. Lancet 1997; 349: 636-42.

[10] Collee JG, Bradley R. BSE: a decade on-Part 2. Lancet 1997; 349: 715-21.

[11] Brown P. The risk of bovine spongiform encephalopathy ("mad cow disease") to human health. JAMA 1997; 278: 1008-11.

[12] Britton TC, Al-Sarraj S, Shaw C, Campbell T, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 16-year-old in the UK. Lancet 1995; 346: 1155.

[13] Bateman D, Hilton D, Love S, Zeidler M, Beck J, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 18-year-old in the UK. Lancet 1995; 346: 1155-6.

[14] A. Sánchez. Jano. Enero 2001 Vol.LX nº 1370, 26.

[15] The BSE inquiry: report, (BSE) and variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) and the action taken in response to it up to evidence and supporting papers of the inquiry into the emergence and identification of Bovine Spongiform Encephalopathy 20 March 1996. Lord Phillips of Worth Matravers, Chairman. London: The Stationery Office. October 26, 2000.

[16] Kimberlin RH, Walker CA, Fraser H. The genomic identity of different strains of mouse scrapie is expressed in hamsters and preserved on reisolation in mice. J Gen Virol 1989; 70: 2017-25.

[17] Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Amyx H. Strain variation in the viruses of Creutzfeldt-Jakob disease and kuru. In: Prusiner SB, Hadlow WJ, editors. Slow transmissible diseases of the nervous system. Volume 2. New York: Academic Press; 1979. p. 87-110.

[18] Foster JD, Hope J, McConnell I, Bruce M, Fraser H. Transmission of bovine spongiform encephalopathy to sheep, goats, and mice. Ann N Y Acad Sci 1994; 724: 300-303.

[19] Jeffrey M, Wells GAH. Spongiform encephalopathy in a Nyala (Tragelaphus angasi). Vet Pathol 1988; 25: 398-399.

[20] Fleetwood AJ, Furley CW. Spongiform enecphalopathy in an eland. Vet Rec 1990;126:408-9. Wyatt JM, Pearson GR, Smerdon T, Gruffydd-Jones TJ, Wells GAH. Spongiform encephalopathy in a cat. Vet Rec 1990;126:513.

[21] Kirkwood JK, Wells GAH, Wilesmith JW, Cunningham AA, Jackson SI. Spongiform encephalopathy in an Arabian oryx (Oryx leucoryx) and a greater kudu (Tragelaphus strepsiceros). Vet Rec 1990; 127: 418-20.

[22]Willoughby K, Kelly DF, Lyon DG, Wells GAH. Spongiform encephalopathy in a captive puma (Felis concolor). Vet Rec 1992; 131: 431-4.

[23] Will RG, Ironside, JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 1996; 347: 921-5.

[24] Cousens SN, Vynnycky E, Zeidler M, Will RG, Smith PG. Predicting the CJD epidemic in humans. Nature 1997; 385:197-8.

[25] Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA Hagenaars TJ, Anderson RM. Epidemiological determinants of the pattern and magnitude of the vCJD epidemic in Great Britain. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1998; 265: 2443-52.

[26] Donnelly CA, Ferguson NM. Predictions and scenario analysis for vCJD. In: Statistical aspects of BSE and vCJD: models for an epidemic. Boca Raton (FL): CRC Press LLC; 1999. p.163-94.

[27] Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Predicted vCJD mortality in Great Britain. Nature 2000; 406: 583-4.

[28] Brown P. Can Creutzfeldt-Jakob disease be transmitted by transfusion? Curr Opin Hematol 1995; 76: 472-7.

[29] Brown P, Cervenáková L, McShane LM, Barber P, Rubenstein R, Drohan WN. Further studies of blood infectivity in an experimental model of tranmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit disease in humans. Transfusion 1999; 39: 1169-78.

[30] Brown P, Cervenáková L. Reply to a letter to the editor. Transfusion 2000; 40: 754-755.

[31] WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO Consultation. WHO/CDS/CSR/APH/2000.3. Geneva: March 23-26, 1999.

[32] Kimberlin RH, Walker CA. Competition between strains of scrapie depends on the blocking agent being infectious. Intervirology 1985; 23: 74-81.

[33] Manuelidis L. Decontamination of Creutzfeldt-Jakob disease and other transmissible agents. J Neurovirol 1997; 3: 62-5.

[34] Pocchiari M, Peano S, Conz A, Eshkol A, Maillard, Brown P, et al. Combination ultrafiltration and 6 M urea treatment of human growth hormone effectively minimizes risk from potential Creutzfeldt-Jakob disease virus contamination. Horm Res 1991; 35: 161-6.

[35] Roels S, Vanopdenbosch E, Langeveld JP, Schreuder BE. Immunohistochemical evaluation of tonsillar tissue for preclinical screening of scrapie based on surveillance in Belgium. Vet Rec 1999; 145: 524-5.

[36] O'Rourke KI, Baszler TV, Besser TE, Miller JM, Cutlip RC, Wells GA, et al. Preclinical diagnosis of scrapie by immunohistochemistry of third eyelid lymphoid tissue. J Clin Microbiol 2000; 38: 3254-9. Schmerr MJ, Jenny AL, Bulgin MS, Miller JM, Hamir AN, Cutlip RC, et al. Use of capillary electrophoresis and fluorescent labeled peptides to detect the abnormal prion protein in the blood of animals that are infected with a transmissible spongiform encephalopathy. J Chromatog A 1999; 853: 207-14.

[37] Brown P, Cervenáková L, Diringer H. Blood infectivity and the prospects for a diagnostic screening test in Creutzfeldt-Jakob disease. J Lab Clin Med. In press 2001.

[38] Palsson PA. Rida (scrapie) in Iceland and its epidemiology. In: Prusiner SB, Hadlow WJ, editors. Slow transmissible diseases of the nervous system. Vol. 1. New York: Academic Press; 1979. p. 357-6.

[39] Brown P, Gadjusek DC. Survival of scrapie virus after 3 years' interment. Lancet 1991;337:269-70.