

Encefalopatía espongiforme bovina o “enfermedad de las vacas locas”

Drs. Alipio A. Hernández F.*, Ghislaine Céspedes C.***, Sandra Romero***

Sección de Neuropatología. Instituto Anatomopatológico “Dr. José A. O’Daly”.
Universidad Central de Venezuela. Caracas

RESUMEN

La encefalopatía espongiforme bovina o “enfermedad de las vacas locas” representa en la actualidad un verdadero problema de salud pública a nivel mundial. Originalmente confinada en el Reino Unido y superando las medidas epidemiológicas instauradas para su control, esta enfermedad ha logrado extenderse durante los últimos años por diferentes países de Europa y Japón.

Mediante la ingestión de productos bovinos contaminados, los priones bovinos también han dado lugar a la aparición de nuevas variantes de encefalopatía espongiforme transmisible en animales de otras especies y en el hombre. El término nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ha sido adoptado para referirse a la encefalopatía espongiforme transmisible humana producida por los priones bovinos y, a pesar del bajo número de casos informados hasta la fecha, algunos expertos internacionales todavía predicen una epidemia mundial a gran escala por esta enfermedad. En este artículo se tratan diferentes tópicos de la encefalopatía espongiforme bovina, con especial referencia a su origen, características clínico-patológicas e impacto epidemiológico en la salud humana.

Palabras clave: Encefalopatía espongiforme transmisible. Encefalopatía espongiforme bovina. Nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

INTRODUCCIÓN

Con la aparición de la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) o “enfermedad de las vacas locas” y de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvECJ) en los humanos, esta última adquirida por el consumo de ganado vacuno infectado, las enfermedades priónicas (EP) o encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) en general han logrado despojarse del velo de misterios y especulaciones que las cubrió durante mucho tiempo en el pasado para convertirse ahora en el centro de atención mundial desde el punto de vista científico, sanitario, político y económico.

En la actualidad, la EEB ha sobrepasado los límites geográficos del Reino Unido, sitio de origen de la epidemia, para convertirse primero en un mal continental luego de su extensión por diferentes países de Europa y luego mundial por los casos informados desde Japón (1). A pesar de que la afección en los humanos ha tenido una incidencia baja (2-4), algunos expertos todavía predicen una epidemia futura a gran escala por esta enfermedad (5), lo que pudiera generar un impacto sanitario sólo comparable a aquel producido por el SIDA durante el siglo pasado. Frente a esta problemática, la reacción de los países libres de EEB no se ha hecho esperar y actualmente son muchas las fronteras que de manera hermética impiden el paso a toda importación de ganado vacuno o derivados procedentes desde los países afectados, lo que lógicamente ha causado en estos últimos un desastre económico de índole inimaginable.

En Venezuela se han confirmado desde 1972 algunos casos de humanos con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) esporádica (6-9) y familiar (10), pero no hemos tenido hasta el presente casos

* Médico Anatomopatólogo. Profesor Instructor y Adjunto de la Sección de Microscopía Electrónica e Inmunohistoquímica del Instituto Anatomopatológico de la UCV.

** Médico Anatomopatólogo. Profesor Asociado, Jefe de la Sección de Neuropatología y Jefe (E) de la Sección de Microscopía Electrónica e Inmunohistoquímica del Instituto Anatomopatológico de la UCV.

*** Médico Cirujano. Residente del Posgrado de Anatomía Patológica en el Instituto Anatomopatológico de la UCV.

de la nvECJ ni enfermedad priónica animal, incluida la EEB. No obstante, frente a la situación europea las autoridades gubernamentales, a través del Servicio Autónomo de Sanidad Agropecuaria del Ministerio de la Producción y el Comercio, han implementado un paquete de medidas en nuestras fronteras que persigue impedir la entrada de la enfermedad al país (Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela. Año CXXVIII – Mes VII. N° 37.186. Pág. 318.128. Caracas, 27 de abril de 2001). También con propósitos preventivos, la Dirección de Epidemiología y Análisis Estratégico del Ministerio de Salud y Desarrollo Social ha puesto en marcha la creación de un Grupo de Trabajo para el Estudio de las EET en Venezuela, para lo cual diferentes especialistas en medicina humana y veterinaria hemos sido llamados. Teniendo por norte la creación de un laboratorio especializado de referencia nacional que permita la confirmación del diagnóstico en casos de EP humana y animal, así como la ejecución de programas de vigilancia epidemiológica continua en haciendas de ganado vacuno y mataderos que le den fundamento científico a nuestra condición de país libre de EEB, hemos acordado en diferentes reuniones que uno de los objetivos primordiales del Grupo de Trabajo debe ser la realización de una campaña divulgativa que vaya dirigida fundamentalmente a todo el personal de salud humana y animal y que trate todos los aspectos relacionados con las EP, desde su definición hasta los avances científicos más recientes, con especial referencia al problema de la EEB y a la importancia de prevenirla. Con este propósito, presentamos a continuación una revisión que intenta abarcar diferentes tópicos de la EEB y explicar los motivos por los cuales esta rara enfermedad animal ha cobrado tanto auge en materia de salud pública mundial. Los aspectos generales acerca de los eventos fisiopatológicos que se suceden durante la infección priónica, así como las características epidemiológicas y clínico-patológicas de otras variantes de EET en humanos y animales, no serán tratadas en este artículo, puesto que forman parte de una revisión previa publicada en el último volumen de esta revista, a la cual remitimos al lector interesado para un mejor entendimiento del tema.

Consideraciones generales acerca de la EEB

La EEB fue reconocida como una nueva EET animal a raíz de la epidemia de las “vacas locas”

acaecida en Inglaterra durante el período 1989-92 (Cuadro 1), aunque los primeros casos fueron detectados en 1986 (11-14). Se estima que durante esta epidemia unas 200 000 vacas (principalmente lecheras adultas de tipo Holstein-Friesian) sucumbieron por la enfermedad y otras 4 500 000 (asintomáticas menores de 30 meses de edad) fueron sacrificadas como medida de prevención epidemiológica (4,12,13,15). También se ha mencionado que más de 1 000 000 de vacas fueron infectadas, pero que la mayoría no desarrollaron la enfermedad porque fueron sacrificadas para consumo humano entre los 2 y 3 años de edad (16).

El prión que produce la EEB es designado como PrP^{EEB} y el período de incubación de la enfermedad en el ganado vacuno ha sido calculado en 4-5 años (13,15,17). Las manifestaciones clínicas suelen aparecer entre los 5 ó 6 años de edad (13,17) y comprenden cambios en la postura y conducta del animal, así como aprehensión, trastornos de sensibilidad y pérdida de la coordinación (13,14). Además del daño cerebral, histopatológicamente existe un compromiso prominente del tallo encefálico y de toda la médula espinal, con cambio esponjiforme de la sustancia gris y formación de las placas amiloides floridas características de la enfermedad (18-20).

A diferencia del *scrapie* de las ovejas, donde más de 20 tipos diferentes de priones han sido caracterizados fenotípicamente en ratones experimentales (14,21), los inóculos de la Pr^{EEB} obtenidos desde numerosas vacas infectadas del Reino Unido y Suiza han dado lugar a un fenotipo similar cuando se estudian en ratones (19,22,23). De allí que la PrP^{EEB} sea considerada un prión único en su clase adaptado al ganado bovino (13,22,23).

Origen de la epidemia de las “vacas locas” en el Reino Unido

La afectación a un mismo tiempo de numerosos rebaños de ganado localizados en diferentes regiones del Reino Unido, sin posibilidad de contacto interrebaño, descartó en un primer momento la posibilidad de una transmisión horizontal o vertical de la enfermedad entre las vacas, así como también alguna alteración genética como causa probable de la EEB (18,19). Los estudios epidemiológicos implementados durante la epidemia permitieron determinar que la vía oral representaba la ruta de la

Cuadro I
Número de casos de encefalopatía espongiforme bovina informados en el mundo

Años	RU	Al	Au	Bé	Di	Eq	Ev	Es	Fi	Fr	Gr	Ir	It	Ja	Lie	Lu	PB	Po	RC	Su
≤ 1987	446																			
1988	2 514																			
1989	7 228	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10+(5)	0	0	0	0	0	0	0	0
1990	14 407	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13+(1)	0	0	0	0	0	(1)	0	2
1991	25 359	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	15+(2)	0	0	0	0	0	(1)	0	8
1992	37 280	(1)	0	0	(1)	0	0	0	0	0	0	16+(2)	0	0	0	0	0	(1)	0	15
1993	35 090	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	16	0	0	0	0	0	(3)	0	29
1994	24 436	(3)	0	0	0	0	0	0	0	4	0	18+(1)	(2)	0	0	0	0	12	0	64
1995	14 562	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	15+(1)	0	0	0	0	0	15	0	68
1996	8 149	0	0	0	0	0	0	0	0	12	0	73	0	0	0	0	0	31	0	45
1997	4 393	(2)	0	1	0	0	0	0	0	6	0	80	0	0	0	1	2	30	0	38
1998	3 235	0	0	6	0	0	0	0	0	18	0	83	0	0	2*	0	2	127	0	14
1999	2 300	0	0	3	0	0	0	0	0	30+(1)	0	91	0	0	0	0	2	159	0	50
2000	1 443	7	0	9	1	0	0	2	0	161	0	149	0	0	0	0	2	149	0	33
2001	526*	125	1*	46	6*	5	1*	82	1*	274	1*	242	48	3	0	0	20	110	2	42
2002	15*			8*				22*				42*	4*			0*	2*			5*
Total	181 368	147+(6)	1	73	7+(1)	5	1	106	1	514+(1)	1	863+(12)	52+(2)	3	2	1	30	633+(6)	2	413

* Última fecha de confirmación: Reino Unido: 30/09/01. Alemania: 31/01/02. Austria: 13/12/01. Bélgica: 22/02/02. Dinamarca: 28/02/02. Eslovenia: 20/11/01. España: 07/03/02. Finlandia: 07/12/01. Grecia: 29/06/01. Irlanda: 31/01/02. Italia: 30/01/02. Liechtenstein: confirmación del último caso el 30/09/98. Luxemburgo: 31/01/02. Países Bajos: 31/01/02. Suiza: 01/03/02. Para los países en los cuales no se indica la última fecha de confirmación, se toma el 14/03/02 como fecha de última actualización. El número entre paréntesis indica los casos importados. [Fuente: Oficina Internacional de Epizootias (referencia 1)]. Abreviaturas: RU= Reino Unido; Al= Alemania; Au= Austria; Bé= Bélgica; Di= Dinamarca; Eq=Eslovaquia; Ev= Eslovenia; Es= España; Fi= Finlandia; Fr= Francia; Gr= Grecia; Ir= Irlanda; It= Italia; Ja= Japón; Lie= Liechtenstein; Lu= Luxemburgo; PB= Países bajos; Po= Portugal; RC= República Checa; Su= Suiza.

infección, puesto que era una práctica nacional la alimentación del ganado vacuno con suplementos nutricionales a base de harinas obtenidas de despojos de carne y huesos de reses muertas y de otros animales de cría (11-13,15). De hecho, la epidemia de la EEB cesó justo en el momento en que el gobierno de Inglaterra prohibió la distribución comercial de tales productos alimenticios (4,19,24).

Las harinas de carne y huesos habían sido utilizadas desde 1926 para la alimentación del ganado vacuno y de otros animales en cautiverio (animales de zoológicos y de laboratorio, especies de cría y domésticas, etc.) (25) y, para el momento de su prohibición en 1988, existían en el Reino Unido unas 46 plantas de procesamiento y suministro de las mismas (13). La materia prima utilizada para la fabricación de estas harinas era una mezcla de carne, huesos y grasa de origen bovino, ovino, porcino, avícola y de otros animales de cría que quedaban como despojos luego de la remoción de todos los tejidos utilizables para el consumo humano (11,13,15). Los materiales crudos eran molidos y posteriormente descompuestos en grandes tanques mediante calentamiento durante períodos variables de tiempo a temperaturas que oscilaban hasta 150°C (4,13). La grasa fundida (sebo) era entonces separada de los sólidos ricos en proteínas (chicharrones) (4,13). Al término de este paso, el producto proteico contenía aproximadamente un 14% de grasa (11,13). Una fase adicional de extracción caliente por solvente hidrocarbonado era ejecutada para incrementar la eliminación del sebo mediante calentamiento adicional prolongado (a 70°C por 8 horas) en presencia de un solvente hidrocarbonado (13). El chicharrón así procesado contenía menos del 1 % de grasa (11,13). El solvente residual era removido por tratamiento con vapor presurizado y el producto final era molido y desecado para la obtención de la harina de carne y huesos, que era entonces empaquetada y distribuida comercialmente a todo lo largo del país (4,13).

En la actualidad continúa el debate acerca de si el *scrapie* de las ovejas representó o no la fuente de infección de la EEB, si existía una EEB endémica no reconocida en un período previo a la epidemia o si fue una mutación *de novo* en el gen de la proteína priónica de la vaca la que dio origen a los primeros animales infectados (4,13,15,26). De cualquier modo, ambos animales (ovejas y vacas infectadas) sirvieron como materia prima para la fabricación de las harinas de carne y huesos, creándose así un

círculo vicioso de reciclaje de tejidos infectados mediante el cual se produciría la explosión epidémica de la EEB en toda Inglaterra (Figura 1) (4,12,24,27). A este respecto, hay que resaltar un evento coincidental de particular interés ocurrido a finales de los años 70 y principio de los 80 en las plantas de suministro de harinas de carne y huesos de toda Inglaterra (11,13). Debido a la caída del mercado del sebo y también por razones de bioseguridad, la industria de comida animal omitió el paso de la extracción caliente por solvente hidrocarbonado (11,13,27). De esta manera, la PrP^{EEB} presente en las harinas fabricadas después del cambio pudo haber estado más protegida y, por tanto en mayor dosis, en chicharrones que fueron sometidos a períodos menores de calentamiento y que tenían un contenido mayor de grasa (11-13,27). Esta omisión de la extracción caliente por solvente hidrocarbonado se produjo durante 1981-82, precisamente el período en el cual se considera que el inóculo de la EEB fue recibido por las primeras vacas que murieron por la enfermedad en 1985-86 (11,13).

Materiales específicos de riesgo para la transmisión de la EEB

La PrPEEB ha sido transmitida por inyección parenteral de homogenizados cerebrales infectados en vacas, ovejas, cabras, cerdos, visones, marmotas y ratones, pero no en hamsters ni aves de corral (11,13,27,28). La transmisión experimental por la vía oral ha sido posible en vacas, ovejas, cabras, visones y ratones, pero no en cerdos ni aves de corral (11,13,27,28). Se ha estimado que la dosis oral efectiva para provocar la infección es de tan sólo 1 g de tejido nervioso para las vacas y de 0,5 g para las ovejas y cabras (13,17,29).

El término “materiales específicos de riesgo” fue creado para referirse a todos aquellos tejidos de la vaca con EEB que han resultado ser infecciosos para animales de experimentación cuando son administrados bajo la forma de inóculos centrales, parenterales u orales (11,12,17). Está plenamente demostrado que el cerebro, la médula espinal y la retina representan los tejidos con mayor potencial de infectividad, seguidos por el íleon distal y todo el tejido linfático de la vaca, especialmente timo y bazo (12,17,30). No se ha podido demostrar que el tejido muscular esquelético (carne de res), leche, glándula mamaria, placenta, médula ósea ni nervios periféricos representen un peligro inherente de

Origen de la epidemia de EEB en el Reino Unido

HIPÓTESIS

1. Existencia de **EEB** endémica previa a la epidemia
2. Mutación *de novo* en el gen de **PrP** de la vaca
3. Transmisión a partir del *scrapie* de las ovejas

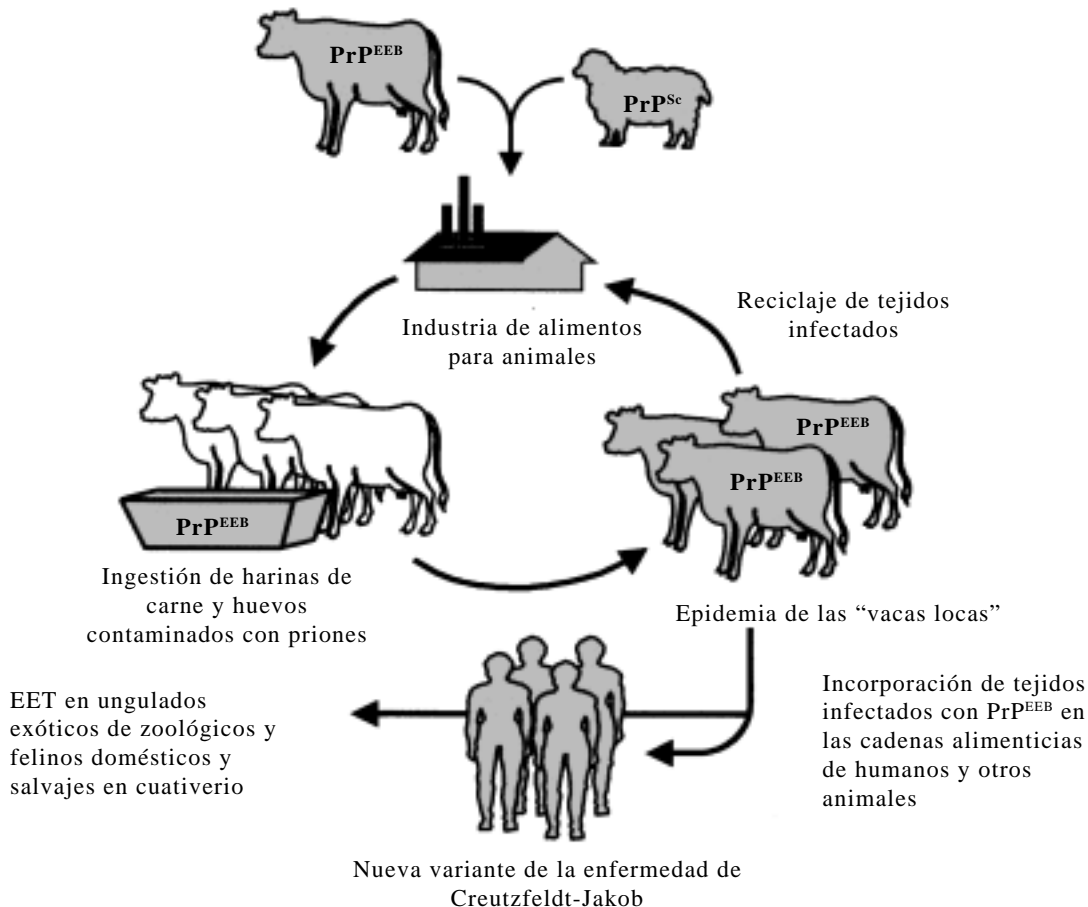


Figura 1. Representación esquemática del origen de la epidemia de encefalopatía espongiforme bovina y su transmisión al hombre y otros animales. Abreviaturas: EEB: encefalopatía espongiforme bovina; PrP: proteína priónica; PrP^{EEB}: prión de la EEB; PrP^{Sc}: prión del *scrapie*; EET: encefalopatía espongiforme transmisibile.

infección al ser incorporados en la cadena alimenticia humana o animal (13,17,27,29), aunque en el caso del músculo existe cierto riesgo de contaminación con tejido nervioso infectado durante el manejo de la carne en los mataderos, especialmente aquella relacionada con la columna vertebral y cabeza de los animales que suele ser recuperada mecánicamente (por trituramiento) y utilizada para la fabricación de salchichas, carne de hamburguesas y pasteles de carne (4,13,17,27). De allí, que toda la cabeza de la res y la columna vertebral (excluyendo las vértebras de la cola), así como todo el tejido nervioso y linfático visible, hayan sido incluidos dentro de los

materiales específicos de riesgo y abandonados para el consumo humano y de todos los animales (17).

Afectación de otros animales y del hombre por la EEB

Durante 1990, luego de la aparición en el Reino Unido de algunos casos de EET con cambios neuropatológicos similares a los descritos en la EEB en animales en los que hasta ese momento no se había descrito la enfermedad, tales como ungulados exóticos de zoológicos y felinos domésticos y

salvajes en cautiverio, se creó en Edimburgo, °Escocia, la Unidad de Vigilancia de la ECJ con la finalidad de monitorizar las EET en los humanos y de detectar cualquier cambio epidemiológico que pudiera sugerir alguna posibilidad de contagio a partir de la EEB (11,17,23,31). Los ungulados y felinos afectados también habían sido alimentados con harinas de carne y huesos y con tejidos vacunos crudos no cocidos que incluían la cabeza y columna vertebral de los animales (4,11,14), razón por la cual no podía ser ignorada la posibilidad de que la EEB pudiera cruzar la barrera de especies e infectar a los humanos a través del consumo de la carne y leche de las reses o quizás por contaminación ocupacional en campesinos y empleados de mataderos y carnicerías (4,11,25).

Entre mayo de 1995 y marzo de 1996, la Unidad de Vigilancia de la ECJ detectó 10 casos de la ECJ en personas menores de 45 años (incluidos varios adolescentes) procedentes de diferentes regiones de Gran Bretaña, con características clínico-patológicas diferentes de las descritas en las EP humanas conocidas hasta la fecha (Cuadro 2), motivo por el cual se adoptó el término de nvECJ para referirse a estos casos en particular (32-35).

La aparición de una nueva variante de la ECJ como enfermedad predominante del Reino Unido, precisamente unos 10 años después de iniciada la epidemia de la EEB, representó el primer indicio para una relación causal entre la EEB y la nvECJ (23,27). Durante 1996, los hallazgos neuropatológicos característicos de la nvECJ (placas floridas y compromiso prominente del cerebelo) fueron reproducidos casi exactamente en primates inoculados con la PrP^{EEB} (15,16,23,27), pero no sería sino hasta la utilización del Western blots que llegaría a comprobarse que la nvECJ era causada por el prión de la EEB (23,27,36,37).

Modo de contagio de la EEB

Aunque existe la posibilidad de transmisión de la EEB a través de implantes o inyecciones de materiales médicos relacionados en su manufactura o derivados de productos bovinos contaminados (como por ejemplo, suturas de catgut y vacunas humanas), así como también el riesgo ocupacional de infección vía conjuntival en trabajadores de mataderos, carnicerías y fábricas de alimentos para animales, el contagio por la vía oral a través del consumo de los materiales específicos de riesgo ha

Cuadro 2

Comparación de las características clínicas, morfológicas y moleculares de la ECJ esporádica y de la nueva variante de la ECJ

Características	ECJ esporádica*	Nueva variante
Inicio (edad en años)	65	27
Duración (meses)	5	16
Manifestaciones iniciales	Demencia rápidamente progresiva	Ansiedad, depresión, parestesia
EEG periódico	65%	0%
M/M en el c129	80%	100%
Cambio espongiiforme	Difuso en cerebro	Núcleos basales
Gliosís talámica	Infrecuente	100%
Placas de PrP amiloide	<15%	100% (floridas)
PrP en tejidos linfáticos	No	Amígdalas, bazo y ganglios linfáticos
Modo de transmisión	Desconocido	Oral

*La ECJ esporádica representa el tipo más frecuente (85-90%) de los casos) de enfermedad priónica en humanos, con un modo de transmisión todavía desconocido y una incidencia mundial estimada en 1-2 casos nuevos por millón de habitantes por año.

Abreviaturas: ECJ: enfermedad de Creutzfeldt-Jacob. EEG: electroencefalograma. M/M: metionina/metionina. c129: codón 129 el gen de la proteína priónica. PrP: proteína priónica. [Tomado de la referencia 31, con permiso del autor].

sido considerada hasta el presente como la principal ruta de infección de la EEB para el hombre (17,23,24,38).

La PrP^{EEB} puede resistir la temperatura de cocimiento doméstico (incluyendo el cocimiento en ollas de presión y en microondas) y, una vez ingerida, mantenerse viable luego de su exposición al ambiente ácido y enzimático del estómago y yeyuno (17). Puesta en contacto con las placas de Peyer intestinales, la PrP^{EEB} puede replicarse y entonces diseminarse por todo el tejido linfático del cuerpo, ocurriendo finalmente la invasión del sistema nervioso central vía nervios viscerales y médula espinal (17,39,40).

Impacto epidemiológico de la EEB

El número de casos de la nvECJ informados hasta noviembre de 2000 alcanzó la cifra de 84 casos confirmados (81 en el Reino Unido, 2 en Francia y 1 en la República de Irlanda) y 7 casos probables (6 en el Reino Unido y 1 en Francia) (Cuadro 3) (4,41). A diferencia de la EEB epidémica, el brote de la nvECJ ha mostrado sólo un ligero incremento en sus primeros 6 años (incidencia anual de 23 % a partir de 1994) y el número de pacientes que iniciaron la enfermedad en el año 2000 continúa siendo bajo (2-4). Con base al número de casos confirmados hasta 1999, al período de incubación probable de la enfermedad y a la susceptibilidad genética de la población ante la infección, Ghani y col. (5) predicen que entre 63 a 136 000 nuevos casos de la nvECJ aparecerán en el Reino Unido durante el período 2000-2002.

La diferencia tan marcada que se observa al comparar el número de casos de la nvECJ con aquellos de la EEB, en países que han sido afectados por ambas enfermedades, puede deberse al hecho de que en los humanos no ha ocurrido el reciclaje de tejidos infectados, lo cual representó la causa fundamental de la EEB epidémica, y que la dosis infecciosa de PrP^{EEB} presente en los productos bovinos contaminados consumidos por los humanos no ha sido lo suficientemente alta como para salvar el efecto combinado de una barrera de especies vaca-hombre y una ruta oral de infección relativamente ineficiente en comparación con las vías central y parenteral (4,12,27,42).

Sin obviar el hecho de que la cantidad de tejido infeccioso ingerido debe ser un determinante crítico

para la transmisión de la EEB, el genotipo humano parece determinar el grado de susceptibilidad ante la infección (4,17,37). Todos los pacientes con la nvECJ han sido homocigotos metionina/metionina (M/M) en el codon 129 (c129) del gen de la proteína priónica (PRNP) (17,22,43), lo cual sugiere que el prión de la EEB es incapaz de replicarse en sujetos con genotipos diferentes (4,43). No obstante, también puede ser posible que los heterocigotos metionina/valina sean comparativamente más resistentes a la infección y, por tanto, desarrollen la enfermedad luego de un período de incubación mucho más prolongado que aquellos sujetos homocigotos (4,17,44), tal como ha sido observado en casos de ECJ esporádica (45,46), ECJ iatrogénica (45,47,48) y en el Kuru (44,49). Este fenómeno pudiera representar otra de las causas por las cuales el número de casos anuales de la nvECJ es significativamente más bajo que el de la EEB. Es factible que muchas personas se encuentren en estos momentos incubando silentemente la nvECJ y que los casos hasta ahora confirmados representen apenas el inicio de una epidemia humana a gran escala, sin dejar a un lado el riesgo añadido de transmisión iatrogénica debida a instrumentación quirúrgica, donación de órganos o transfusiones sanguíneas de estos pacientes "asintomáticos" (4,48,49). Sólo una vigilancia continua en el futuro revelará si la homocigocidad M/M en el c129 del PRNP es necesaria para el desarrollo de la nvECJ o si simplemente está

Cuadro 3

Número de casos informados de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob *

Año de inicio de la enfermedad	Reino Unido	Francia	Irlanda
1994	8	1	
1995	10		
1996	11		
1997	14		
1998	17		
1999 a	20 + (4)	1 + (1)	1 b
2000 a	1 + (2)		
Total	81 + (6)	2 + (1)	1

* Hasta noviembre de 2000. a El paréntesis indica el número de personas todavía vivas con sospecha de la enfermedad o personas fallecidas sin confirmación neuropatológica. b Este paciente vivió en Inglaterra durante años. [Tomado de la referencia 4].

relacionada con un período de incubación más corto (4,49,50).

Perspectivas futuras en cuanto a la EEB y la nvECJ

Aunque han pasado más de 10 años desde la epidemia de las “vacas locas” en Gran Bretaña, no se conoce a ciencia cierta el verdadero impacto económico y sanitario que tendrá en el futuro el consumo del ganado infectado durante los años de la epidemia, no solamente en esta región del mundo sino también en otros países, si se toman en cuenta las exportaciones de productos bovinos realizadas desde el Reino Unido antes de ser confirmada la epidemia de la EEB y de implementado el cerco epidemiológico pertinente (4,12,15). De hecho, nuevos brotes de EEB han aparecido en diferentes países de Europa y en Japón (Cuadro 1), además de los casos de bovinos importados con la enfermedad que han sido informados en Omán, Kuwait, Canadá y las Islas Malvinas (1).

Evaluación del programa de prevención de la EEB adoptado por el Reino Unido

A pesar de la detección de casos de EEB desde 1986, la enfermedad no se hizo notificable en el Reino Unido sino hasta 1988, año en el cual también serían puestas en práctica las primeras medidas gubernamentales para hacerle frente a la epidemia: la prohibición del consumo de harinas de carne y huesos por parte de los rumiantes y el sacrificio y destrucción masiva de todos los rebaños afectados por la enfermedad (13,24). En 1989, los materiales específicos de riesgo fueron prohibidos para el consumo humano y, un año después, para todos los animales de cría incluidas las aves (13-15). Para 1995, la carne recuperada mecánicamente desde la columna vertebral fue incluida dentro de los materiales específicos de riesgo y en 1996, luego de la aparición de la nvECJ, terminarían prohibiéndose para todo consumo humano y animal las reses enteras mayores de 30 meses de edad y las cabezas de todas aquellas mayores de 6 meses (13,25). Aunque para la fecha se habían informado alrededor de 50 casos de EEB en animales menores de 30 meses, el 99,97 % de unos 180 000 casos confirmados en Europa, la gran mayoría de ellos procedentes de Gran Bretaña, habían caído dentro de este grupo

etario, lo cual sugería que las reses menores de 30 meses de edad tenían un riesgo mínimo de desarrollar la EEB y, por tanto, de ser infecciosas para el humano u otros animales al ser incorporadas en las cadenas alimenticias (51,52).

Muchas han sido las críticas que ha recibido el gobierno inglés acerca de la manera en que afrontó el problema de la EEB y, tanto es así, que este mismo gobierno ordenó una audiencia pública para evaluar el desempeño de todo el tren gubernamental y científico que tuvo que ver con el manejo de la epidemia en el Reino Unido durante los últimos 15 años (25,53,54). Esta investigación tardó 33 meses en ser realizada y culminó en el año 2000 con un reporte escrito de 16 volúmenes (25,53). Si bien es cierto que las medidas implementadas en el Reino Unido son consideradas ahora como las más adecuadas para el control de la epidemia de la EEB, el reporte señala que muchas de ellas fueron instituidas a destiempo y que su ejecución fue pobremente controlada (25,54,55). También se menciona que el exceso de procedimientos burocráticos en el gobierno y la lentitud de respuesta de los diferentes comités científicos creados para el estudio de la epidemia contribuyeron a ocasionar retrasos inaceptables para la puesta en práctica de muchas de las políticas implementadas (25,54,55). Uno de los puntos álgidos del reporte que ha generado bastante controversia se refiere a la campaña tranquilizadora de la opinión pública que adoptó el gobierno de Inglaterra en base a un informe científico erróneo (Southwood, 1989) que daba por establecido que la EEB era una enfermedad similar al *scrapie* de las ovejas y que como tal no era infecciosa para los humanos (25,54,56). Más allá del juicio legal a que hubiere lugar, el objetivo fundamental del reporte británico ha sido el de alertar a los gobiernos de otros países afectados por la EEB acerca de los errores que no deben cometerse para lograr un control epidemiológico oportuno y satisfactorio de la enfermedad y, de esta manera, evitar su extensión por todo el mundo (25).

Otros materiales bovinos de riesgo

Aunque la alimentación ha sido centro de atención económica y científica internacional desde que apareció la EEB y la nvECJ, un tema no menos importante que también ha generado preocupación se refiere al potencial infeccioso que pueden tener algunos productos de la vaca que, si bien no entran

directamente a la cadena alimenticia, igualmente son utilizados por los humanos (13,27,57). Tal es el caso de las suturas de catgut obtenidas desde el intestino de la vaca, el suero fetal y otros productos bovinos empleados para el cultivo de bacterias y virus durante la fabricación de vacunas humanas, los materiales incorporados en implantes o inyecciones y la gelatina utilizada en la industria farmacéutica y de cosméticos (13,27,57,58). En comparación con la industria de los alimentos, el programa de vigilancia de la EEB ha sido más flexible en relación con la industria farmacéutica (57,59). En el Reino Unido, la prohibición del uso de productos bovinos británicos o procedentes de otros países con EEB para la fabricación de fármacos y vacunas fue recomendada en 1989, pero se hizo ley apenas en marzo de 2001 (57). Durante todo este tiempo, las compañías farmacéuticas fueron conminadas a seguir voluntariamente las guías impuestas y el descubrimiento en noviembre de 2000 de una compañía (Medeva) que continuaba usando el suero bovino británico para la elaboración de una vacuna oral antipoliomielítica denota que tales medidas no fueron rigurosamente acatadas (57). Se ha demostrado en animales de experimentación que la sangre y algunos de sus componentes pueden transmitir los priones (60,61), razón por la cual algunos autores han planteado la posibilidad de que muchas personas puedan haber sido infectadas con la PrP^{EEB} a través de inmunizaciones (57,58). Sin embargo, esta hipótesis aún no ha sido probada y no existe correlación aparente entre las fechas de aplicación de las vacunas supuestamente contaminadas y la aparición de las manifestaciones clínicas en los pacientes hasta ahora afectados por la nvECJ (62).

Existencia de portadores asintomáticos de EEB y nvECJ

Todavía existe el temor de que un número importante de humanos y de animales puedan estar incubando silenciosamente la PrP^{EEB}, lo que supone la perpetuación en el tiempo del problema de la EEB y la posibilidad de una epidemia futura de la nvECJ (3,63,64). Un estudio efectuado en ratones experimentales por Hill y col. (63) ha dado soporte científico a estas suposiciones y estimulado la creación de programas de pesquisa masivos que permitan la detección de humanos y animales asintomáticos que pudieran transmitir la enfermedad.

Un buen número de investigaciones previas ha

demostrado que los ratones CD-1 inoculados con un tipo de prión de hamster (Sc237) no desarrollan la enfermedad durante toda su vida (cerca de 2 años) (15,45,65,66). Este modelo experimental ha sido utilizado para ilustrar el fenómeno de la barrera de especies y está basado en la alta resistencia que muestran los ratones para infectarse con los priones de los hamsters (45,67-69). Hill y col. (63) repitieron este estudio y obtuvieron resultados similares, pero no conformes con la ausencia de las manifestaciones clínicas de la enfermedad realizaron un examen histológico e inmunohistoquímico sistemático en los cerebros de estos animales. Interesantemente, algunos de los ratones inoculados mostraron cambios neuropatológicos típicos de EET y 50 % fueron inmunopositivos para la proteína priónica anormal (63). Por si fuera poco, los extractos cerebrales obtenidos de los ratones “asintomáticos” e inoculados a un segundo grupo de ratones y hamsters sanos provocaron la enfermedad en el 100 % de estos animales, los cuales también mostraron los cambios histopatológicos típicos de EET y dieron resultados positivos en el *Western blots* para la proteína priónica infecciosa (63). Estos resultados han causado gran revuelo entre la comunidad científica internacional, puesto que siembran dudas acerca de lo que hasta ahora se conoce como barrera de especies y demuestran la existencia de animales “portadores” que pueden ser asintomáticos de por vida y capaces de transmitir la enfermedad (3,63). Según esto, es posible que algunos de los animales que no han sido afectados por la EEB (tales como cerdos y aves de corral, entre otros) pueden, en calidad de portadores, ser una fuente de infección de la enfermedad e igualmente existe la posibilidad de que un sinnúmero de vacas y humanos infectados se encuentren en pleno período de incubación, asintomáticos y potencialmente infecciosos (3,27,63).

Programas de pesquisa *postmortem* de la EEB

Aunque no existe evidencia científica alguna que haya demostrado que los cerdos y las aves de corral (especialmente pollos) fueran infectados con la EEB (3), lo que sí está plenamente aceptado es la necesidad de establecer programas de pesquisa *postmortem* en vacas aparentemente sanas que puedan estar incubando la EEB, especialmente aquellas mayores de 30 meses de edad que son destinadas para el consumo humano y/o animal (15,70). Bajo esta

premisa, durante 1999 en Geel, Bélgica, un grupo de expertos asignados por la Comisión Europea evaluó la eficacia de 4 test propuestos para el diagnóstico de la EEB: E.G. & Wallac Ltd. del Reino Unido (test A), Prionics A.G. de Suiza (test B), Enfer Technology Ltd. de Irlanda (test C) y *Commissariat à L'Energie Atomique* [CEA] de Francia (test D) (71,72). Se utilizaron en total 336 muestras de tallo encefálico y médula espinal obtenidas de 300 bovinos con EEB (casos) y 1 064 muestras similares de 1 000 bovinos adultos sanos (controles) (71,72). Los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos para los test B, C y D fueron de 100 %, en tanto que el test A mostró una sensibilidad de 70 % y una especificidad de 90% (51,71,72). Adicionalmente, los test B, C y D arrojaron resultados positivos sobre muestras diluidas de tejido nervioso infectado (71,72). Con base a los resultados obtenidos, la Comisión Europea aprobó los test B, C y D para el diagnóstico de EEB y, a pesar de que las pruebas también fueron efectivas para la detección de pequeñas cantidades de PrP^{EEB} en material diluido, no se arribó a una conclusión definitiva con respecto a su utilidad para el diagnóstico pre-clínico de la EEB, dada la ausencia de información científica suficiente acerca de la progresión de la enfermedad en los bovinos y, especialmente, de la relación existente entre la concentración de la PrP^{EEB} y los títulos de infectividad que se producen durante el período de incubación de la EEB (51,71,72).

En enero de 2001, la Comisión Europea ordenó la aplicación de cualquiera de los test aprobados para la confirmación del diagnóstico en todos aquellos bovinos que presenten manifestaciones clínicas sospechosas de EEB y, a partir de julio de 2001, las mismas están siendo utilizadas para la detección de casos en todos los bovinos asintomáticos mayores de 30 meses de edad que son destinados al consumo humano o animal (51). Algunos países de Europa, tales como Suiza, Francia y Alemania, han venido aplicando esta última medida desde enero de 2001 y particularmente en Alemania se están evaluando incluso las reses mayores de 24 meses de edad (51,52,71,73).

Potencial infeccioso de la sangre en casos de EEB y nvECJ

Otro de los aspectos relacionados con la nvECJ y la EEB que ha generado gran interés científico en la actualidad tiene que ver con el potencial infeccioso

de la sangre (48,60,74). Todos los leucocitos mononucleares y plaquetas expresan proteína priónica celular (75-77). Se ha demostrado que la sangre de animales experimentales con EP en período de incubación puede ser infecciosa y, más específicamente en este sentido, se ha logrado la transmisión efectiva de la enfermedad a partir del sobrenadante de la sangre centrifugada, el cual es rico en leucocitos mononucleares y plaquetas, y en menor grado desde el plasma, crioprecipitado y fracciones IV y V de Cohn (60,78). No se ha encontrado hasta el presente potencial infeccioso alguno en glóbulos rojos (60). En comparación con la vía central de inoculación, se ha estimado que 7 veces más plasma y 5 veces más sobrenadante de la sangre centrifugada son requeridos para transmitir la enfermedad por la vía periférica (78). Aunque el grado de infectividad del plasma no es afectado por la filtración de células blancas ni por la centrifugación a alta velocidad (78), sí se ha demostrado que las propias técnicas de procesamiento del plasma pueden reducir considerablemente su potencial infeccioso (78).

Existen estudios publicados donde diferentes componentes de la sangre obtenidos de animales infectados experimentalmente con priones de origen humano y animal, incluida la PrP^{EEB}, sea que se encuentren en fase pre-clínica o clínica de la enfermedad, han transmitido efectivamente la enfermedad luego de su inoculación central o periférica en otros animales de la misma especie (61,78-80). Sin embargo, la sangre de animales que se han infectado en forma natural (como ovejas y cabras con *scrapie*, visones con EET del visón y vacas con EEB) no ha provocado la enfermedad en otros animales luego de numerosos intentos de inoculación y los pocos casos de transmisión experimental lograda en puercos, ratones y hamsters a partir de extractos de sangre de humanos con la ECJ esporádica han sido técnicamente cuestionados e imposibles de reproducir (60,61,78). Tampoco se conoce hasta la fecha ningún experimento de transmisión animal que haya utilizado la sangre de los pacientes con la nvECJ (61) ni se han identificado casos de EET humana producidos por transfusiones de sangre o productos derivados de la misma (60,78). Como quiera que sea, el tema sigue siendo motivo de ardua investigación y permanece latente la posibilidad de una transmisión iatrogénica de la nvECJ vía transfusiones de sangre o derivados (61,81-83). Como una medida preventiva en tal sentido, la Comunidad Europea ha recomendado el

abandono de los productos sanguíneos obtenidos de personas con sospecha clínica de la nvECJ (33) y algunos países como EE.UU, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Japón y Alemania, han prohibido las donaciones de sangre por parte de todas aquellas personas que hayan vivido o estado por más de 6 meses en el Reino Unido durante el período 1980-96 (81,83-85). Incluso en el mismo Reino Unido, se ha venido aplicando la leucodepleción en todas las donaciones de sangre e importado todo el plasma y derivados desde países libres de EEB (76). Sobre este último punto, es importante señalar que la leucodepleción de la sangre representa actualmente un tema de controversia y en opinión de algunos expertos puede no ser necesaria ni suficiente para prevenir el riesgo de contagio de la nvECJ (74,76), aunque otros señalan que quizás pudiese ser una política adecuada mientras se espera por un mayor número de investigaciones en tal sentido (86).

Búsqueda de métodos de pesquisa antemortem de la EEB y nvECJ

Se ha sugerido que todos los esfuerzos científicos deberían centrarse en la creación de una prueba diagnóstica confiable que utilice muestras de sangre en vez de tejido cerebral, puesto que sería un método de pesquisa mucho más práctico que la biopsia cerebral para confirmar el diagnóstico antemortem de la nvECJ y la EEB, bien sea en fase clínica o preclínica de la enfermedad (51,82). Demostrada recientemente por Fischer y col. (87), la unión de los priones al plasminógeno sérico ha alentado a muchos investigadores en tal sentido, ya que esta interacción podría ser utilizada para desarrollar una prueba diagnóstica en sangre (51,64,87). Otro estudio que también ha generado bastante optimismo es el de Mary Jo Schmerr (88) desde el Centro Nacional de Enfermedad Animal de EE.UU, quien ha logrado desarrollar un test capaz de detectar cantidades ínfimas de priones en la sangre de ovejas con *scrapie* y de venados con la enfermedad de desgaste crónico, lo que promete ser de gran utilidad para el estudio de los pacientes con la nvECJ (51,64,88). Esta prueba utiliza el sobrenadante de la sangre y mide la capacidad competitiva que tienen los priones infecciosos y una proteína priónica sintética marcada fluorescentemente para unirse a anticuerpos específicos, siendo la mezcla resultante separada y posteriormente analizada por electroforesis capilar (51,64,68). Otras pruebas sanguíneas que han sido

propuestas para el diagnóstico de las EET y se encuentran actualmente bajo evaluación experimental comprenden la electroforesis en gel de poliacrilamida seguida de *Western blot* para proteína priónica, la prueba de ELISA, la fluoroscopia ultravioleta multiespectral, el *scan* para blancos intensamente fluorescentes y la inmuno-PCR (60).

La biopsia de las amígdalas palatinas parece ser un método diagnóstico de gran valor para el estudio antemortem de los pacientes con la nvECJ (33,89). En un informe reciente de 8 casos con la enfermedad, 3 de ellos confirmados neuropatológicamente, las muestras de amígdalas palatinas (obtenidas por biopsia en los pacientes vivos) resultaron inmunopositivas para la proteína priónica anormal y dieron lugar a un perfil de *Western blot* compatible con la nvECJ (89). Por su parte, Ironside y col. (43) también observaron en 33 pacientes con la nvECJ una reacción inmunohistoquímica positiva para la proteína priónica en el tejido linfático de las amígdalas palatinas, apéndice cecal y bazo, así como en las placas de Peyer del íleon y en los ganglios linfáticos cervicales, mediastinales, paraórticos y mesentéricos.

Tomando en cuenta que la PrP anormal se acumula en el tejido linfático de los pacientes con la nvECJ antes de que ocurra la neuroinvasión (40,89-91) y el resultado de inmunorreactividad positiva para la proteína priónica en el apéndice cecal de un paciente con la nvECJ meses antes de la aparición de las manifestaciones clínicas (92), la Unidad de Vigilancia de la ECJ del Reino Unido ha venido realizando una evaluación inmunohistoquímica sobre muestras de amígdalas palatinas y apéndice cecal de pacientes que fueron intervenidos en un hospital ciudadano entre 1996 y 1998, con el firme propósito de detectar portadores asintomáticos de la nvECJ (64,93). Aunque el estudio contempla la revisión de 18 000 especímenes de biopsia, los resultados obtenidos en las primeras 3 170 muestras evaluadas han sido negativos (64,93). Algunos expertos sostienen que estos resultados parciales, incluso de mantenerse, no deben ser considerados una evidencia definitiva para descartar la existencia de portadores de la nvECJ, puesto que el método diagnóstico utilizado puede no ser el más adecuado en términos de sensibilidad al ser aplicado en tejidos que han sido fijados en formol e incluidos en parafina (64,93). Además, tampoco se conoce en qué momento durante el período de incubación de la nvECJ los diferentes tejidos del cuerpo, incluidas las amígdalas palatinas

y el apéndice cecal, se hacen inmunopositivos para la proteína priónica anormal, cuán largo puede ser el período de incubación o incluso qué significado pronóstico tendría un resultado positivo en individuos asintomáticos (64,89,93).

Conclusiones

Como puede notarse en la casuística internacional informada hasta la fecha, existe el riesgo latente de que la EEB se extienda por todo el mundo. El programa de prevención epidemiológica adoptado en el Reino Unido logró controlar la epidemia inicial de la enfermedad en esta región, pero no impidió su extensión a otros países de Europa. De igual manera, la aparición de casos confirmados en Japón supone que las medidas implementadas por la Comisión Europea para el control de la EEB han fallado de alguna manera, lo que plantea un motivo de preocupación seria para prácticamente todos los países del mundo que se mantienen a la expectativa, especialmente aquellos que realizaron importaciones de productos bovinos desde las zonas afectadas. A pesar del número limitado de casos informados de la nvECJ, existe evidencia científica que augura un mayor número de casos en el futuro y dada la aparición de esta enfermedad en países diferentes del Reino Unido, tales como la República de Irlanda y Francia, existe la fuerte sospecha de que la nvECJ pueda extenderse de la misma manera en que lo ha hecho la EEB, para lo cual todos los países afectados por EEB deberán esperar unas cuantas décadas antes de dar por sentado que se encuentran exentos de riesgo. La falta de una prueba diagnóstica antemortem confiable, así como la probable existencia de portadores asintomáticos y la ausencia de un tratamiento médico efectivo contra las EET, especialmente en lo que respecta a la EEB y la nvECJ, representan motivos perennes de preocupación sanitaria mundial, frente a lo cual todo el esfuerzo científico internacional debe estar abocado con el objeto de evitar que la “enfermedad de las vacas locas” pueda convertirse en “el mal de este nuevo siglo”, tal como ha sido vaticinado por algunos expertos.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de Sanidad Animal. Situación sanitaria de la EEB. Office International des Epizooties

2002 Mar 14 [citada 2002 Mar 15]: [3 pantallas]. Se consigue en: http://www.oie.int/esp/info/es_esbmonde.htm.

2. Balter M. Hunt for mad cow in sheep reassuring. *Science* 2000;289:849.

3. Balter M. Experts downplay new vCJD fears. *Science* 2000;289:1663-1666.

4. Brown P, Will RG, Bradley R, Asher DM, Detwiler L. Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: Background, evolution, and current concerns. *Emerg Infect Dis* [publicación periódica en línea] 2001 Jan-Feb [citada 2001 Feb 25]; 7 (1): [13 pantallas]. Se consigue en: URL: <http://www.cdc.gov/ncidoc/eid/vol7no1/brown.htm>.

5. Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 2000;406:583-584.

6. Faoro A, Filomena MV, de Pernía E, Borges J. Importancia del EEG en el diagnóstico de la enfermedad de Jakob-Creutzfeldt. A propósito de dos casos. *Rev Ven Neurol Neurocir* 1987;1:17-20.

7. Caraballo AJ. Creutzfeldt-Jakob disease in Venezuela: A case report. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1991;49:218-221.

8. Méndez O, Luzardo G, Molina O, Cardozo J. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Reporte de 2 casos. *Invest Clín* 1995;36:23-30.

9. Hernández A, Céspedes G, González A, Álvarez A, Lara C, Soto A, et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en Venezuela: informe de 10 casos y revisión de la literatura. *Rev Inst Nac Hig “Rafael Rangel”* 1999;30:14-20.

10. Caruzo G, Díaz F, Bohórquez M, Rodríguez L, Gambetti P, Molina O, et al. Encefalopatía priónica familiar. XLIII Jornadas Venezolanas de Anatomía Patológica; nov 18-20; San Cristóbal, Venezuela. 1999.p.17.

11. Bradley R, Wilesmith JW. Epidemiology and control of bovine encephalopathy (BSE). *Br Med Bull* 1993;49:932-959.

12. Sardas RHK, Wilesmith JW. Bovine spongiform encephalopathy: Epidemiology, low dose exposure and risks. *Ann NY Acad Sci* 1994;724:210-220.

13. Collee JG, Bradley R. BSE: A decade on-part 1. *Lancet* 1997;349:636-641.

14. Haywood AM. Transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1997;337:1821-1828.

15. Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 1997;278:245-250.

16. Prusiner SB. The prion diseases. *Brain Pathol* 1998;8:499-513.

17. Collee JG, Bradley R. BSE: A decade on-part 2. *Lancet* 1997;349:715-721.
18. Lantos PL. From slow virus to prion: A review of transmissible spongiform encephalopathies. *Histopathology* 1992;20:1-11.
19. Wells GAH, Wilesmith JW. The neuropathology and epidemiology of bovine spongiform encephalopathy. *Brain Pathol* 1995;5:91-103.
20. Wells GAH, Spencer YI, Haritani M. Configurations and topographic distribution of PrP in the central nervous system in bovine spongiform encephalopathy: and immunohistochemical study. *Ann NY Acad Sci* 1994; 724: 350-2.
21. Rubenstein R, Hui D, Race R, Ju W, Scalici C, Papini M, et al. Replication of scrapie strain in vitro and their influence on neuronal functions. *Ann NY Acad Sci* 1994;724:331-337.
22. Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD. *Nature* 1996;383:685-690.
23. Almond J, Pattison J. Human BSE. *Nature* 1997;389:437-438.
24. Brown P, Bradley R. 1755 and all that: A historical primer of transmissible spongiform encephalopathy. *BMJ* 1998;317:1688-1692.
25. Ashraf H. BSE inquiry uncovers "a peculiarly British disaster". *Lancet* 2000;356:1579-1580.
26. Gravenor MB, Cox DR, Hoinville LJ, Hoek A, McLean AR. Scrapie in Britain during the BSE years. *Nature* 2000;406:584-585.
27. Brown P. The risk of bovine spongiform encephalopathy ("mad cow disease") to human health. *JAMA* 1997;278:1008-1011.
28. Foster JD, Hope J, McConnell I, Bruce M, Fraser H. Transmission of bovine spongiform encephalopathy to sheep, goats, and mice. *Ann NY Acad Sci* 1994;724:300-303.
29. World Health Organization. Public health issues and clinical and neurological characteristics of the new variant of Creutzfeldt-Jakob disease and other human and animal transmissible spongiform encephalopathies: Memorandum from two WHO meetings. *Bull World Health Organ* 1996;74:453-463.
30. van der Valk P. Prion diseases: What will be next? *J Clin Pathol* 1998;51:265-269.
31. Ironside JW. Prion diseases in man. *J Pathol* 1998;186:227-234.
32. Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, Bateman DE, Bates D, Burn DJ, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: Neurological features and diagnostic test. *Lancet* 1997;350:903-907.
33. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000;47:575-582.
34. 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;347:921-925.
35. Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RWK, Dickens CM, Fisher CJ, Francis AF, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: Psychiatric features. *Lancet* 1997;350:908-910.
36. Aguzzi A, Weissmann C. A suspicious signature. *Nature* 1996;383: 666-667.
37. Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KCL, Gowland I, Collinge J, et al. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997;389:448-450.
38. Hope J. Mice and beef and brain diseases. *Nature* 1995;378:761-762.
39. Aguzzi A, Klein MA, Montrasio F, Pekarik V, Brandner S, Furukawa H, et al. Prions: pathogenesis and reverse genetics. *Ann NY Acad Sci* 2000;920:140-157.
40. Montrasio F, Frigg R, Glatzel M, Klein MA, Mackay F, Aguzzi A, et al. Impaired prion replication in spleens of mice lacking functional follicular dendritic cells. *Science* 2000;288:1257-1259.
41. Aldhous P, Abbott A. Battling the killer proteins. *Nature* 2000;408:902-903.
42. Bonn D. New predictions for total vCJD mortality lower than before. *Lancet* 2000;356:570.
43. Ironside JW, Head MW, Bell JE, McCardle L, Will RG. Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Histopathology* 2000;37:1-9.
44. Cervenáková L, Goldfarb LG, Garruto R, Lee H-S, Gajdusek DC, Brown P. Phenotype-genotype studies in kuru: Implications for new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc Natl Acad Sci EE.UU* 1998;95:13239-13241.
45. DeArmond SJ, Prusiner SB. Etiology and pathogenesis of prion diseases. *Am J Pathol* 1995;146:785-811.
46. Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 1991;352:340-342.
47. Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1991;337:1441-1442.
48. Brown P, Preece M, Brandel J-P, Sato T, McShane L,

ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME BOVINA

- Zerr I, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000;55:1075-1081.
49. Lee H-S, Brown P, Cervenáková L, Garruto RM, Alpers MP, Gajdusek DC, et al. Increased susceptibility to Kuru of carriers of the PRNP 129 methionine/methionine genotype. *J Infect Dis* 2001;183:192-196.
 50. McLean CA, Ironside JW, Alpers MP, Brown PW, Cervenáková L, Anderson RMcD, et al. Comparative neuropathology of Kuru with the new variant of Creutzfeldt-Jakob disease: Evidence for strain if agent predominating over genotype of host. *Brain Pathol* 1998;8:429-437.
 51. Schiermeier Q. Testing times for BSE. *Nature* 2001;409:658-659.
 52. Donnelly CA. Likely size of the French BSE epidemic. *Nature* 2000;408:787-788.
 53. Gavaghan H. Report flags hazards of risk assesment. *Science* 2000;290:911-913.
 54. Abbasi K. BSE inquiry plays down errors. *BMJ* 2000;321:1097.
 55. Dobson R. UK report urges screening for "mad sheep" disease. *Bull World Health Organ* 2000;78:1476.
 56. Will RG. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease. *Br Med Bull* 1993;49:960-970.
 57. Birmingham K. Were some CJD victims infected by vaccines? *Nature* 2000;408:3-4.
 58. Loder N. UK ignored BSE vaccine advice, inquiry told. *Nature* 1999;400:389.
 59. Marwick C. FDA calls bovine-based vaccines currently safe. *JAMA* 2000;248:1231-1232.
 60. Brown P, Cervenáková L, Diringer H. Blood infectivity and the prospects for a diagnostic screening test in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Lab Clin Med* 2001;137:5-13.
 61. Brown P. BSE and transmission through blood [commentary] *Lancet* 2000;356:955-956.
 62. Minor PD, Will RG, Salisbury D. Vaccines and variant CJD. *Vaccine* 2001;19:409-410.
 63. Hill AF, Joiner S, Linehan J, Desbruslais M, Lantos PL, Collinge J. Species-barrier-independent prion replication in apparently resistant species. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10248-10253.
 64. Bonn D. Future uncertain for reliable vCJD screening tests. *Lancet* 2000;356:228.
 65. Weissmann C, Büeler H, Sailer A, Fischer M, Aguet M, Aguzzi A. Role of PrP in prion diseases. *Br Med Bull* 1993;49:995-1011.
 66. DeArmond SJ, Prusiner SB. Prion protein transgenes and the neuropathology in prion diseases. *Brain Pathol* 1995;5:77-89.
 67. Prusiner SB. Molecular biology of prion disease. *Science* 1991;252:1515-1522.
 68. Prusiner SB, Hsiao KK. Human prion diseases. *Ann Neurol* 1994;35:385-395.
 69. Prusiner SB. Transgenetics and cell biology of prion diseases: Investigations of PrP^{Sc} synthesis and diversity. *Br Med Bull* 1993;49:873-912.
 70. Deslys JP, Comoy E, Hawkins S, Simon S, Schimmel H, Wells G, et al. Screening slaughtered cattle for BSE. *Nature* 2001;409:476-477.
 71. European Commission. The evaluation of tests for the diagnosis of transmissible spongiform encephalopathy in bovines. Geel (Belgium): Directorate B – Scientific Health Opinions, Directorate – General XXIV Consumer Policy and Consumer Health Protection, European Commission; 1999 Unit B3 – Management of Scientific Committees II.
 72. Moynagh J, Schimmel H. Tests for BSE evaluated. *Nature* 1999;400:105.
 73. Abbott A, Schiermeier Q. Germany rues "complacency" over BSE testing strategy. *Nature* 2000;408:506.
 74. Sivakumaran M. Universal leucodepletion and new-variant Creutzfeldt-Jakob disease [letter]. *Br J Haematol* 2000; 110: 747-8.
 75. Starke R, Cramer E, Harrison P. Expression of cell-associated prion protein on normal human platelets [letter]. *Br J Haematol* 2000;110:748-749.
 76. Sivakumaran M. Universal leucodepletion to reduce the risk of transmission of new-variant Creutzfeldt-Jakob disease [letter]. *Br J Haematol* 2000;110:234.
 77. Barclay GR. Expression of cell-associated prion protein on normal human platelets [reply]. *Br J Haematol* 2000;110:749-750.
 78. Brown P, Cervenáková L, McShane LM, Barber P, Rubenstein R, Drohan WN. Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *Transfusion* 1999;39:1169-1178.
 79. Manuelidis EE, Kim JH, Mericangas JR, Manuelidis L. Transmission to animals of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood [letter]. *Lancet* 1985;II:896-897.
 80. Tateishi J. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood and urine into mice [letter]. *Lancet* 1985;II:1074.
 81. Gottlieb S. FDA bans blood donation by people who have lived in UK. *BMJ* 1999;319:535.

82. Houston F, Foster JD, Chong A, Hunter N, Bostock CJ. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 2000;356:999-1000.
83. Ramsay S, Birchard K, Watts J. Variant CJD fears prompt growing number of countries to ban British bloods donations. *Lancet* 1999;354:754.
84. Ault A. FDA bans UK blood donation. *Nat Med* 1999;5:720.
85. Gottlieb S. US considers ban on British blood. *BMJ* 1999;318:1574.
86. Turner M. Universal leucodepletion to reduce potential risk of transmission of new-variant Creutzfeldt-Jakob disease [letter]. *Br J Haematol* 2000;110:745-747.
87. Fischer MB, Roeckl C, Parizek P, Schwarz HP, Aguzzi A. Binding of disease-associated prion protein to plasminogen. *Nature* 2000;408:479-483.
88. Schmerr MJ, Jenny AA. A diagnostic test for scrapie infected sheep using a capillary electrophoresis immunoassay with fluorescent-labeled peptides. *Electrophoresis* 1998;19:409-414.
89. Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, Jackson G, Rossor MN, Thomas DJ, et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999;353:183-189.
90. Brandner S, Klein MA, Frigg R, Pekarik V, Parizek P, Raeber A, et al. Neuroinvasion of prions: Insights from mouse models. *Exp Physiol* 2000;85:705-712.
91. Mabbott NA, Farquhar CF, Brown KL, Bruce ME. Involvement of the immune system in TSE pathogenesis. *Immunology Today* 1998;19:201-203.
92. Hilton DA, Fathers E, Edwards P, Ironside JW, Zajicek J. Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1998;352:703-704.
93. Dobson R. First results of vCJD survey show no signs of prion. *BMJ* 2000;320:1226.

Dirección de Correspondencia: Sección de Neuropatología. Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly". Universidad Central de Venezuela. Apartado postal 50647. Sabana Grande. Caracas 1050. Venezuela. Correo electrónico: ghisa@telcel.net.ven y alipiohf@hotmail.com.

Las mujeres y el tabaco de la política a la acción

De acuerdo a este trabajo, elaborado por Virginia Ernster (Departamento de Epidemiología y Bioestadística de la Escuela de Medicina, Universidad de California, San Francisco) y sus colaboradores, las proyecciones de la OMS para la década de 1990 estiman la proporción mundial de fumadores en un 47% para los hombres y un 12% para las mujeres. Sin embargo, la prevalencia del tabaquismo entre la población femenina es mucho mayor (>20%) en las Américas y Europa, y alcanza el 30% en el Brasil, Dinamarca y Noruega.

De la revisión de la literatura sobre el tema, señalan los autores que en comparación con las no fumadoras, es más probable que sufran infertilidad primaria y secundaria, así como dificultades para quedar embarazadas. En ellas es mayor el riesgo de rotura prematura de la fuente, del desprendimiento prematuro de la placenta, de placenta previa y de parto prematuro. Además, sus hijos tienen al nacer pesos inferiores al promedio, suelen ser pequeños para la edad gestacional y corren mayor riesgo de muerte perinatal que los hijos de mujeres no fumadoras.

Refieren que más de una docena de estudios prospectivos y numerosos estudios de casos y controles han demostrado que el hábito de fumar es una de las principales causas de cardiopatía coronaria en la población femenina. Las mujeres que toman anticonceptivos orales corren un mayor riesgo de cardiopatía coronaria si son fumadoras. Algunos estudios han demostrado que el riesgo era entre 20 y 40 veces mayor entre quienes los tomaban y fumaban mucho, frente a las que nunca habían fumado ni utilizaban anticonceptivos orales.

En el artículo, cuya lectura recomendamos, se proponen orientaciones de carácter normativo. Los autores sugieren que debe plantearse a todos los niveles una estrategia en múltiples frentes, incluidos cambios legislativos y fiscales, mejoras en los servicios de salud con perspectiva de género y programas de deshabituación. Insisten en la necesidad de mayor investigación sobre el consumo del tabaco en función del género sobre todo en los países en desarrollo.

Ernster V, Kaufman N, Nitcher M, Samet J, Yoon SY. *Bull WHO* 2000;78(7):891-901