

Encefalopatías espongiformes transmisibles.

Segunda parte, encefalopatía espongiforme bovina

Subtite. Aux. Méd. Vet. Carlos Cedillo-Peláez,* M.C. Fernando Constantino-Casas**

Dirección General de Sanidad, Sección de Veterinaria y Remonta. Ciudad de México.

RESUMEN

En octubre de 1987, Wells y otros investigadores informaron sobre una nueva enfermedad neurológica del ganado bovino doméstico en el sur del Reino Unido, la cual era muy similar a la enfermedad de "scrapie" de los ovinos, reconociéndose como una nueva encefalopatía espongiforme transmisible (EET). Con base en las lesiones encontradas, se denominó encefalopatía espongiforme bovina (EEB). Los casos iniciales fueron diagnosticados por histopatología en noviembre de 1986, aunque estudios retrospectivos señalaron que los primeros casos clínicos se presentaron desde abril de 1985.

Con base en los últimos acontecimientos relacionados con la presentación de diferentes casos de EEB en el mundo y ya ahora en el continente americano (Canadá, mayo 2003), existe la necesidad de estudiar e informarnos con respecto a este tipo de enfermedades.

Este artículo es el complemento de la revisión de las EET, descritas en la primera parte. La EEB es una enfermedad emergente de impacto económico y sanitario mundial, considerada por algunos autores de importancia similar que la misma fiebre aftosa.

Palabras clave: encefalopatías espongiformes, priones, medicina veterinaria.

Introducción

La encefalopatía espongiforme bovina (EEB), también conocida como enfermedad de las "vacas locas", es una enfermedad crónica y degenerativa que afecta el sistema nervioso central de los bovinos.^{1,2}

En octubre de 1987, Wells y otros investigadores informaron la ocurrencia de una nueva enfermedad neurológica del ganado bovino doméstico en el sur del Reino Unido, la cual era muy similar a la enfermedad de "scra-

Transmissible spongiform encephalopathies. **Second part, bovine spongiform encephalopathy**

SUMMARY

In October of 1987, Wells and other researcher informed the occurrence of a new neurological illness of the bovine livestock in the south of the United Kingdom, which was very similar to the illness of scrapie in sheeps, recognized as a new transmissible spongiform encephalopathy (TSE). It was named bovine spongiform encephalopathy (BSE). The initial cases were diagnosed by histopathology in November of 1986, although retrospective studies pointed out that the first clinical cases were presented since April of 1985.

On the bases with the last events related with the presentation of different cases of BSE in the world and already in the American continent (Canada, May 2003), there is the need to study and know this type of illnesses.

This paper is the complement of the revision of the TSE, described in the first part. BSE is an emergent illness of economic impact and world sanitarium, considered by some authors, of similar importance that the same Foot-and-Mouth Disease.

Key words: Spongiform encephalopathies, prion, veterinary medicine.

pie" de los ovinos, reconociéndose como una nueva encefalopatía espongiforme transmisible (EET). Con base en las lesiones encontradas, se denominó como encefalopatía espongiforme bovina (EEB). Los casos iniciales fueron diagnosticados por histopatología en noviembre de 1986, aunque estudios retrospectivos señalaron que los primeros casos clínicos se presentaron desde abril de 1985. En junio de 1987, debido al gran impacto de la entidad, ya existía la necesidad de una investigación epidemiológica de la enfermedad.¹⁻⁵

* Laboratorio Químico Biológico, Sección de Veterinaria y Remonta, Dirección General de Sanidad, SDN. ** Jefe del Departamento de Patología. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM.

Correspondencia:

Subtite. Aux. Méd. Vet. Carlos Cedillo-Peláez

Laboratorio Químico Biológico, Campo Militar 1-A, Av. Conscripto s/n, Delegación Miguel Hidalgo. Tel.: 2122-1310 ext. 6385.

Correo electrónico: z.carlos@mailcity.com

Recibido: Junio 23, 2003.

Aceptado: Julio 21, 2003.

La Oficina Internacional de Epizootias (OIE) clasifica a la EEB como enfermedad de reporte obligatorio (lista B), siendo igual de importante que la misma fiebre aftosa.⁵

Epizootiología

Existen diferentes hipótesis acerca del origen de la EEB. Los datos epidemiológicos actuales sugieren que la EEB en el Reino Unido involucró una ruta epidémica en común que involucraba la alimentación del ganado, a partir de subproductos que contenían carne y/o hueso de animales con alguna EET, como fuente de proteína. Se sospechaba que el agente causal podría provenir de borregos afectados con “scrapie” o bovinos con una previa EET sin identificar.^{1,3,4,6} Actualmente se considera como etiología a un agente transmisible no convencional, similar al causante de “scrapie” en los ovinos, denominado hipotéticamente como “prión” o proteína infecciosa (consultar primera parte).^{1,3-6}

Entre los factores reconocidos para la presentación de la EEB en el Reino Unido, se identificaron los siguientes:

1. Aumento en la población total de borregos, coincidiendo con la incidencia de “scrapie”.
2. En 1981 se realizaron modificaciones en los procedimientos para la extracción de grasas, del procesamiento para la obtención de harinas de carne y de hueso, la cual se hacía a partir de despojos de ovinos y bovinos.^{3,6}

Después del reconocimiento de la enfermedad a mediados de los 80, se han detectado a la fecha más de 180,000 casos clínicos de EEB a nivel mundial, que representan alrededor de 95% de los casos diagnosticados, en más de 35,000 rebaños del Reino Unido. El impacto económico en la industria ganadera en los países con EEB

es bastante severo; los brotes y los costos directos e indirectos pueden llegar a alcanzar billones de dólares estadounidenses.^{1,4}

En el Reino Unido se alcanzó el pico epidémico en 1992 y 1993, con aproximadamente 1,000 casos reportados por semana. Para el año 2000 se observó un declive, con aproximadamente 50 casos semanales (*Cuadro 1*).^{1,4,7} Los casos que habían sido informados en otros países, aparentemente habían sido el resultado de las importaciones del ganado vivo, o más significativamente por alimento contaminado proveniente del Reino Unido (*Cuadro 2*).^{1,4,8}

Transmisión

La EEB es provocada muy probablemente por la ingestión de alimentos que contienen harinas de carne y hueso contaminados con proteínas infecciosas o priones.^{3,5,6}

Algunos datos indican un riesgo de transmisión materna para los terneros nacidos de madres afectadas. Aún no se conocen los mecanismos biológicos, pero esta vía no tiene significación epidemiológica. No existen pruebas de transmisión horizontal de la EEB entre bovinos.⁵ Experimentalmente, la EEB se ha transmitido a diferentes especies por inoculación intracerebral a bovinos, borregos, cabras, mustélidos, cerdos, macacos y ratones.¹

Signos clínicos

El ganado afectado por la EEB desarrolla degeneración progresiva del sistema nervioso, pero es en el ganado lechero donde se observan la mayoría de los casos, asociado a una mayor exposición por los suplementos proteicos empleados en su alimentación.

Los signos neurológicos se pueden clasificar en tres categorías:

Cuadro 1. Número de casos confirmados de EEB en el Reino Unido.

	Alderney	Gran Bretaña	Guernsey	Irlanda del Norte	Isla de Man	Jersey	Total Reino Unido
1987 y antes	0	442	4	0	0	0	446
1988	0	2,469	34	4	6	1	2,514
1989	0	7,137	52	29	6	4	7,228
1990	0	14,181	83	113	22	8	14,407
1991	0	25,032	75	170	67	15	25,359
1992	0	36,682	92	374	109	23	37,280
1993	0	34,370	115	459	111	35	35,090
1994	2	23,945	69	345	55	22	24,438
1995	0	14,302	44	173	33	10	14,562
1996	0	8,016	36	74	11	12	8,149
1997	0	4,312	44	23	9	5	4,393
1998	0	3,179	25	18	5	8	3,235
1999	0	2,274	11	7	3	6	2,301
2000	0	1,355	13	75	0	0	1,443
2001	0	1,113	2	87	0	0	1,202
2002	0	1,044	1	98	0	1	1,144
Acumulativo	2	179,853	700	2,049	437	204	183,245

Tomado de: Oficina Internacional de Epizootias. Número de casos de encefalopatía espongiforme bovina señalados en el Reino Unido. <http://www.oie.int/>

Cuadro 2. Número de casos confirmados de EEB en el mundo

	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Total
Alemania	0	0	0	1	0	3	0	0	2	0	0	7	125	106	3	247
Austria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	—	1
Bélgica	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	3	9	46	38	8	111
Canadá	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Rep. Checa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	—	4
Dinamarca	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	6	3	1	12
Eslovaquia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	6	—	11
Eslovenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3
España	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	82	127	66	277
Finlandia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	—	1
Francia	0	0	5	0	1	4	3	12	6	18	31	161	274	239	37	791
Grecia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	—	1
Irlanda	15	14	17	18	16	19	16	73	80	83	91	149	246	333	68	1,238
Israel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	—	1
Italia	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	48	38	—	88
Japón	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	7
Liechtenstein	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	—	—	—	—	—	2
Luxemburgo	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2
Países Bajos	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	20	24	7	59
Polonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1	5
Portugal	0	1	1	1	3	12	15	31	30	127	159	149	110	86	42	767
Suiza	0	2	8	15	29	64	68	45	38	14	50	33	42	24	—	432
Acumulativo	15	17	31	36	50	104	102	162	160	252	336	513	1,013	1,035	237	4,062

Tomado de: Oficina Internacional de Epizootias. Número de casos de encefalopatía espongiforme bovina señalados en el Reino Unido. <http://www.oie.int/>

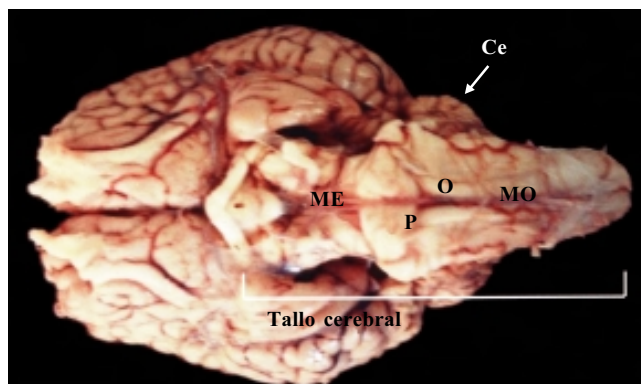


Figura 1. Encéfalo de bovino. Se aprecian las porciones ideales para el diagnóstico de EEB: Tallo cerebral (TC), mesencéfalo (ME), puente (P), cerebelo (Ce), obex (O) y médula oblonga (MO).

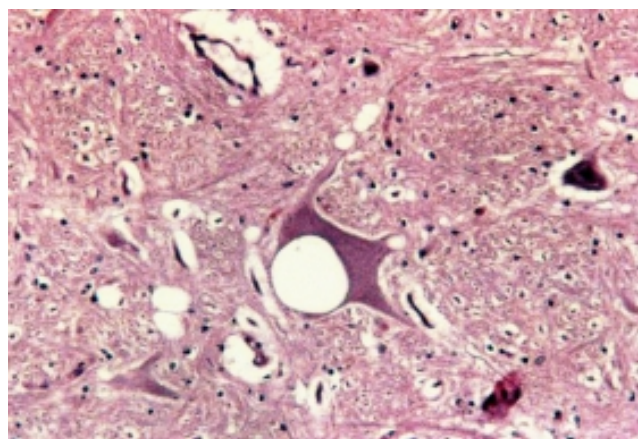


Figura 2. Microfotografía de corte histológico de encéfalo de bovino.

1. Cambios de comportamiento, donde se observa comúnmente aprensión, cambios de conducta o temperamento, agresión y nerviosismo.
2. Anormalidades de la postura y movimientos no habituales, incoordinación manifiesta como ataxia de miembros posteriores, temores y caídas.
3. Cambios en la sensación, exhibiendo hiperestesia a los sonidos y el tacto.

Adicionalmente, se ha observado que muchos animales tienden a bajar su producción de leche y progresiva pérdida de la condición corporal, asociada a la falta de apetito.

El periodo de incubación oscila de dos a ocho años, siendo la mayoría de los animales afectados entre los cinco a

siete años de edad. Después del comienzo de los signos clínicos, la condición del animal gradualmente se deteriora hasta que permanece en recumbencia y muere o es eliminado. Implica este periodo un lapso de dos semanas a seis meses.^{4-6,9,10}

Diagnóstico de laboratorio

La EEB ha evolucionado rápidamente hasta convertirse en uno de los mayores problemas veterinarios de las últimas décadas. La relación entre la EEB y la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en humanos ha contribuido al incremento de investigaciones de estas enfermedades, debido a sus posibilidades de transmisión, siendo necesario

desarrollar técnicas diagnósticas que permitan detectar a los animales vivos antes de la manifestación de los signos clínicos, esto debido a la ausencia de pruebas serológicas para la identificación de la enfermedad.^{9,11}

En la infección natural, el agente ha sido identificado en el cerebro, médula espinal y retina.¹

El diagnóstico de la EEB está basado en la presentación de los signos clínicos en los animales, el cual, posteriormente, se confirma pos mortem mediante la examinación histopatológica del tejido cerebral.^{1,3,6,9,10,12,13}

En nuestro país la Comisión Nacional de Sanidad Agropecuaria editó un “Manual para la toma de muestras de EEB y scrapie”, donde se recomienda como la muestra adecuada para el diagnóstico histopatológico el tallo cerebral completo incluyendo el obex (*Figura 1*).¹⁰

Durante la revisión histopatológica, los cambios que se observan son de tipo degenerativo y se presentan en forma bilateral simétrica, generalmente en sustancia gris del tallo cerebral. Estos cambios son caracterizados por vacuolización o microcavitaciones de las células nerviosas en núcleos del tallo cerebral (*Figura 2*). El pericarion neural y los axones de ciertos núcleos del tallo cerebral contienen vacuolas intracitoplasmáticas de varios tamaños que dan un aspecto de “tejido o cerebro esponjoso”. También se llega a observar hipertrofia de astrocitos frecuentemente acompañada de vacuolización.^{1,9,13-15}

Existen pruebas complementarias válidas para reforzar el diagnóstico de la EEB, estas pruebas están enfocadas para la detección de proteínas priónicas resistentes (PrP^{res}):

1. La inmunohistoquímica puede utilizar el mismo tejido que el empleado para el diagnóstico por histopatología.
2. Técnica de Western Blot, se basa en la extracción y purificación de proteínas a partir de tejido cerebral sospechoso, la cual tiene la ventaja de poder emplear tejido autorizado o congelado (van Keulen, 2000).
3. La microscopia electrónica permite demostrar fibras asociadas a “scrapie”, mediante una tinción negativa o con oro coloidal.^{1,9,13,14}

Diagnósticos diferenciales

Los diagnósticos diferenciales de la EEB incluyen rabia, listeriosis, fiebre catarral maligna, polioencefalomalacia, ceto-sis nerviosa, fiebre de leche, tetania de los pastos, tumores intracraneales, intoxicaciones que afecten el sistema nervioso y/o muscular de animales adultos.^{3,4,7-10,13,14}

Tratamiento, prevención y control

No existe tratamiento para la EEB o para cualquier otra EET y ni tampoco vacuna preventiva. Sin embargo, varios compuestos, incluidos la anfotericina, sulfatidos polianiónicos, colorante de rojo congo, antibióticos antraciclínicos, péptidos sintéticos y poliaminas ramificadas, han sido probados por su habilidad para inhibir la replicación del agente

de las EET. Aunque algunos de estos compuestos han mostrado cierta efectividad *in vitro*, no se ha logrado demostrar resultados prominentes en modelos animales *in vivo*.^{1,3}

Vigilancia en el continente americano

Actualmente, México se encuentra libre de la EEB y “scrapie”, porque existe un programa de vigilancia para EET y neuropatías en rumiantes, coordinado por la Comisión México-Estados Unidos para la Prevención de la Fiebre Aftosa y Otras Enfermedades Exóticas de los animales (CPA), por medio de sus coordinadores regionales.

Esta vigilancia consiste, por una parte, en la recolección de muestras de encéfalos de bovinos, ovinos y caprinos que muestren signos de enfermedad nerviosa (vigilancia pasiva). En estos casos se descartan los diagnósticos diferenciales, principalmente con la rabia (enfermedad zoonótica en nuestro país). Las muestras que resulten negativas a rabia se revisan por histopatología para el diagnóstico de EEB o “scrapie”.

La otra parte implica la recolección de muestras en rastros que, por sus características, se consideren bajo riesgo (vigilancia activa). En el caso de los bovinos, se consideraban a los animales mayores de tres años de edad, importados o provenientes de padres importados, con antecedentes de haber consumido en alguna etapa de su vida harinas de carne y hueso importadas (manual). Actualmente, los criterios para la edad de los animales se están ajustando debido a los últimos casos de EEB presentes en diferentes partes del mundo.¹⁰

En Canadá, durante el año 2002 fueron evaluados 3,741 encéfalos dentro del programa de vigilancia para la EEB.⁵

En Estados Unidos antes de 1993, los casos neurológicos sospechosos eran evaluados rutinariamente mediante histopatología. Posterior a esta fecha, los encéfalos han sido examinados usando un método inmunohistoquímico más sensitivo para detectar PrP^{res}. Hasta el año 2003, más de 20,000 encéfalos de bovino han sido examinados, sin encontrar evidencia de EEB.⁴

El 20 de mayo de 2003, el Dr. Brian Evans, director ejecutivo de la Agencia Canadiense de Inspección de Alimentos (ACIA), informó del primer caso (no de importación) de EEB proveniente de una granja en Alberta, Canadá. El diagnóstico presuntivo fue realizado el 16 de mayo de 2003 por un laboratorio de la provincia de Alberta. Las muestras fueron enviadas al Laboratorio del Centro Nacional de las Enfermedades Exóticas de Winnipeg, emitiéndose el diagnóstico de EEB el 18 de mayo. Los resultados fueron confirmados el 20 de mayo por el Laboratorio Veterinario Central de Weybridge, Reino Unido (Laboratorio de referencia de la OIE para la EEB).

El caso fue detectado en el marco del programa de vigilancia de la EEB vigente en Canadá. Las autoridades sanitarias de Alberta recogieron muestras de la vaca decomisada en el matadero el 31 de enero de 2003, la cual tenía ocho años de edad y pertenecía a un rebaño de 150 animales constituido hace tres años.

A la fecha, la ACIA ha puesto en cuarentena la explotación de Alberta y localiza 211 terneros vendidos por el ganadero en el mes de abril de 2003, para su aislamiento y posterior eliminación. El rebaño restante de la explotación será despoblado, así como todos los rebaños que se encuentren en riesgo después de la investigación epidemiológica.¹⁶

Comentarios

Con base en los últimos acontecimientos relacionados con la presentación de diferentes casos de EEB en el mundo (Eslovenia, marzo 2003; Japón, enero 2003; Polonia, noviembre 2002; Luxemburgo, agosto 2002; Israel, junio 2002; Austria, marzo 2002; y Finlandia, diciembre 2001) y ya ahora en el continente americano (Canadá, mayo 2003), existe la necesidad de estudiar e informarnos con respecto a este tipo de enfermedades de impacto sanitario y económico a nivel mundial.¹⁶

En años anteriores, al no haberse presentado ningún caso nativo en América, los factores de riesgo eran menores para nuestro país, sin embargo, con el incremento de los diferentes tratados de libre comercio y la liberación de aranceles en el sector pecuario, aunado a la presentación de otras EET en los países vecinos del Norte ("scrapie", enfermedad crónica-desgastante de los cérvidos, encefalopatía espongiiforme del mink y ahora la EEB), las posibilidades de presentación de alguna EET en nuestro país son más viables que nunca, lo que implica un reto para las autoridades agropecuarias de nuestro país, así como para todos los médicos veterinarios o profesionales relacionados, involucrados en la salud animal y diagnóstico de las enfermedades.

Referencias

1. Detwiler LA, Rubenstein R, Williams ES. Transmissible spongiform encephalopathies. *Emerging diseases of animals*. ASM Press; 2000, p. 131-59.
2. Wells GA, et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec* 1987; 121: 419-20.
3. Correa P. Enfermedad de las vacas locas, encefalopatía espongiiforme de los bovinos. Folleto técnico Núm. 1. CENID-INIFAP-SAGARPA. 2001.
4. Williams ES. The transmissible spongiform encephalopathies: disease risk for North America. *Vet Clin Food Anim* 2002; 18: 461-73.
5. Oficina Internacional de Epizootias. Encefalopatía espongiiforme bovina. Disponible en: <http://www.oie.int/>. Última actualización: 22 de abril de 2002.
6. Montaña JA, Mateos A. Encefalopatía espongiiforme bovina. *Imag Vet* 2001; 1(4): 58-67.
7. Oficina Internacional de Epizootias. Número de casos de encefalopatía espongiiforme bovina señalados en el Reino Unido. Disponible en: <http://www.oie.int/>. Última actualización: 8 de mayo de 2003.
8. Oficina Internacional de Epizootias. Número de casos de encefalopatía espongiiforme bovina señalados en el mundo. Disponible en: <http://www.oie.int/>. Última actualización: 28 de mayo de 2003.
9. van Keulen, et al. Diagnosis of bovine spongiform encephalopathy: a review. *Vet Quart* 2000; 22(4): 147-200.
10. Comisión Nacional de Sanidad Agropecuaria. Manual para la toma de muestras de encefalopatía espongiiforme bovina y "scrapie". Departamento de Difusión y Capacitación, CPA. 2000.
11. Prusiner SB. Neuropathology of transmissible spongiform encephalopathies. In *Prion: Novel Infectious Pathogens causing scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease*. USA: Academic Press Inc.; 1987, p. 331-85.
12. Willemsmith JW, et al. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological features 1985 to 1990. *Vet Rec* 1992; 130: 90-4.
13. McGavin MD, Carlton WW, Zachary JF. Thomson's special veterinary pathology. 3rd Ed. St. Louis, Missouri, USA: Mosby; 2001, p. 436-8.
14. Summer D, LaHunta J. Veterinary neuropathology. USA: Mosby; 2000, p. 136-41.
15. Jones TC, Hunt RD, King NW. Prions, In *Veterinary Pathology*. 6th Ed. Baltimore, Maryland, USA: Williams and Wilkins; 1997, p. 360-7.
16. Oficina Internacional de Epizootias. Informes semanales. Encefalopatía espongiiforme bovina en Canadá. Disponible en: http://www.oie.int. Última actualización: 28 de mayo de 2003.