

ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME BOVINA

GUILLERMO SUÁREZ FERNÁNDEZ

La Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) o Enfermedad de las vacas locas es la enfermedad de mayor impacto en la historia reciente de la Emergencia Infecciosa referida tanto a la Sanidad Animal como a la Salud Pública, y por la enorme repercusión, no solamente en el área sanitaria y de consumo, ha trascendido con gran fuerza al plano económico y político de la U.E.

Esta enfermedad se diagnostica por primera vez en Inglaterra en 1986, originando un serio problema económico así como una perturbación social que llevó al Reino Unido al borde de una moción de censura por parte del Parlamento Europeo.

En España se han detectado 35 casos de EEB en el ganado vacuno pero, hasta el momento, no existen casos humanos por la nueva variante de Creutzfeldt-Jakob o vECJ de origen bovino.

En Francia y Portugal, nuestros vecinos, se han diagnosticado doscientos cincuenta y quinientos veinticinco casos vacunos y, concretamente en Francia, tres encefalopatías humanas de origen bovino. En la Unión Europea se han denunciado casos de EEB en 10 países y fuera de Europa la enfermedad es inexistente, con la excepción de Canadá y el Sultanato de Omán.

La historia natural de las encefalopatías espongiformes comienza, hace más de 200 años con el diagnóstico del «Scrapie», prurito lumbar o tembladera de la oveja, en 1732 en Inglaterra y en 1759 en Alemania y es la enfermedad modelo de este grupo de procesos infecciosos, calificados por Gajdusek, Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1976 como producidos por agentes «no convencionales» y entre los que figuran, al menos, seis procesos infecciosos humanos y otros tantos en animales. Todas estas enfermedades son neurodegenerativas y su origen puede ser genético, esporádico o infeccioso. La relación actual de Encefalopatías Espongiformes es la siguiente:

En el hombre

- Kuru, con pérdida de coordinación y demencia
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)
- Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS)

- Enfermedad de Alpers o polidistrofia infantil
- Enfermedad del insomnio familiar fatal (IFF)
- Enfermedad angiopática amiloide

En los animales

- Tembladera o prurito lumbar («Scrapie»)
- Encefalopatía espongiiforme bovina (EEB)
- Encefalopatía transmisible del visón
- Encefalopatía degenerativa consuntiva del alce (*Cervus elaphus*) y ciervo mulo (*Odocoileus hemionus*)
- Encefalopatía de ungulados exóticos como nyala, oryx y kudu
- Encefalopatía espongiiforme de los felinos
- Encefalopatía del avestruz

Gajdusek fue premiado por sus estudios sobre el Kuru en Guinea Papua en los años 50 a 70, enfermedad transmitida por la práctica del canibalismo ritual selectivo en la región, pero en esta investigación no partió de cero. Anteriormente en 1959 un Veterinario Escocés, W. J. Hadlow, publica una carta en *Lancet* en la que señala que la neuropatología del Kuru se parecía al «Scrapie» y, por tanto, la enfermedad podría transmitirse por inoculación intracerebral de extractos nerviosos de cerebro en monos tras un largo período de incubación.

J. S. Griffith publica en *Nature* en 1967 que el agente del «Scrapie» ovino, que atravesaba los filtros de poro fino capaces de retener a los virus y mostraba una mayor resistencia que estos podría ser una proteína de unas determinadas características, entre las que se destacaba su gran resistencia a los agentes físicos y químicos.

En el mismo año de 1967 la Dra. Tivah Alper envía a *Nature* un artículo demostrando que irradiando tejidos procedentes de ovejas con «Scrapie», con una intensidad capaz de garantizar la destrucción de los ácidos nucleicos DNA y RNA, estos conservaban su poder infeccioso y contaminante.

En 1982 Stanley Prusiner¹ describe el agente transmisible productor de este grupo de enfermedades que denomina Prión término acuñado para designar ciertas partículas proteínicas o «proteinaceous infectious particle».

¹ A Prusiner le invitamos con motivo de organizar un Simposio sobre Emergencia Infecciosa en el XVI Congreso Nacional de Microbiología de Barcelona en julio de 1997, todavía no era Premio Nobel, lo fue meses después. Aceptó, nos envió la ponencia firmada con su principal colaborador, Stephen DeArmond y, al final se excusó, y envió al Dr. DeArmond que pronunció también la Conferencia Inaugural del Congreso, cuya organización nos había sido encomendada.

No es aventurado pensar que las ideas de Hadlow pudieron influir en Gajdusek y las de Griffith y Alper en el propio Prusiner. Estos hechos se están repitiendo en la Ciencia, de tal manera que no existe o es muy difícil la originalidad absoluta, por arriesgada y problemática que sea una teoría y la referente al «Prión» como agente infeccioso único lo fue.

En principio se consideró la teoría del Prión de Prusiner una teoría herética y debieron transcurrir 15 años para que de una manera gradual se fuesen produciendo adhesiones a su doctrina para obtener el Premio Lasker en 1994 y, finalmente, el Premio Nobel en 1997

Hoy la ingeniosa teoría del Prión que sirve para explicar cualquier supuesto científico en relación con las encefalopatías espongiformes es ampliamente aceptada, si bien se estima necesaria la colaboración de otra u otras proteínas en la inducción del cambio de la conformación estructural de la proteína prión normal o celular.

El gran reto de la teoría de Prusiner estaba en el supuesto de que un animal que careciese de Prión celular PrP^c y fue resuelto por Weissmann² logrando ratones «knock-out» con ablación del gen que codifica la síntesis de PrP^c en el cromosoma 2. Los ratones no se infectaron.

No obstante, una minoría de científicos cualificados no se muestran de acuerdo con la teoría del Prión y algunos defienden la teoría viral. Otros estiman que PrP^{sc} o forma patógena del Prión participaría solamente en la adaptación a la especie.

En opinión de Prusiner, los priones se multiplican sin la intervención de material nucleico, por una sorprendente vía: la de convertir proteínas normales en moléculas peligrosas sin más que modificar su forma. ¿Es posible que una malformación estructural sea la causa, a nivel molecular, de una gran alteración patológica?

Los priones contienen como componente patógeno principal una isoforma anormal (PrP^{sc} o PrP 27-30 kDa) de una proteína celular normal (PrP^c 33-35 kDa). Ambas formas son codificadas por un mismo gen cromosómico y no por un ácido nucleico de la partícula infecciosa. El gen que codifica la proteína Prión está en el cromosoma 20 en el hombre y en el 2 en el ratón y se expresa conjuntamente con el gen colinacetyltransferasa. El gen consta de dos exones separados por un intrón de 10 Kb. El mRNA traduce una proteína de 33-35 kDa (PrP^c 33-35). La estructura presenta un 42 por ciento de alfa-hélice y un 3 por cien de beta-lámina. En condiciones patológicas, en los estados infecciosos, la proteína PrP^c sufre una modificación postraduccional con un incremento de la estructura en hojas beta hasta un 43 por cien, conservando un 30 por cien de alfa-hélice sin modificación de su peso molecular (m.w.).

Esta proteína se polimeriza formando placas amiloides, con estructura fibrilar, características de las enfermedades degenerativas de carácter espongiforme y sus propiedades más notables son la resistencia parcial a las proteasas, la insolubilidad y capacidad de agregación. No existe respuesta inmunológica detectable ni reacción inflamatoria.

² Weissmann, suizo, trabaja actualmente en Inglaterra en la Imperial School of Medicine de Londres. Pronunció una interesante conferencia sobre Priones invitado por el Centro de Microbiología Molecular Severo Ochoa de la Universidad Autónoma de Madrid el día 15 de febrero para participar en el acto necrológico dedicado al Prof. D. Eladio Viñuela.

El Prión es una proteína glicosilada con un anclaje a la célula nerviosa y del tejido linforreticular tipo GPI (enlace glicosil-fosfatidil-inositol).

El hecho de que la proteína PrP^c se encuentra distribuida en la mayoría de los vertebrados, incluidos los peces, hace pensar que se trata de una proteína muy antigua codificada por un gen altamente conservado y que desempeña alguna función útil al fisiologismo cerebral de los vertebrados habiéndosele atribuido diferentes papeles, tales como la intervención de la función sináptica neuronal, actuación como neurotransmisor o estimulador de receptores tipo acetilcolina, factor regulador de homeostásis del catión Cu y su acción en la sinapsis, prevención de la apoptosis de la neurona, protección de las células de Purkinje para una supervivencia a largo plazo, activación linfocitaria y glial, etc. Se ha especulado también con una posible acción en el sueño y en la memoria y algo es claro, la necesidad de conocer mejor la patogénesis de las enfermedades priónicas que nos permita precisar el riesgo y establecer una profilaxis o estrategia terapéutica.

Para comprender el origen de la vida en la tierra, hace unos 3.500 millones de años, hay que imaginar moléculas capaces de autoduplicarse mediante reacciones catalíticas y transmitir información con anterioridad al establecimiento del código genético. La evolución química prebiótica debió utilizar moléculas proteínoides que adquirieron la facultad de propagar su conformación y así actuar como reservorios y transmisores de una forma estructural dada actuando estas moléculas como selectoras de cambios conformacionales. Esta cualidad atávica no desaparecería necesariamente y de forma total con la aparición del código genético.

Una de estas moléculas primitivas podría ser la PrP^c.

Comprobada la posibilidad de transmisión de BSE al hombre, mediante «immunoblotting» y por inoculación en ratones transgénicos se plantean dos cuestiones.

¿Cuántos casos humanos van a ocurrir y en qué plazo de tiempo como resultado de la historia alimentaria, ocupacional y de exposición yatrogénica?

¿Existe posibilidad de contagio por una única dosis letal o es necesario seguir una vía acumulativa del agente de la EEB procedente del ganado vacuno o de otra especie animal?

Todavía carecemos de respuestas adecuadas a estos interrogantes.

SÍNTESIS DE LA PROTEÍNA PRIÓN

Los estudios llevados a efecto en cultivos celulares infectados de «Scrapie» nos muestran que la conversión de PrP^c en PrP^{sc} es un proceso postraducciona que tiene lugar en un compartimento subcelular, endosoma temprano o caveola, revestido de membranas ricas en colesterol e insolubles a los detergentes.

El mecanismo molecular de la formación de PrP^{sc} no está todavía claro en cuanto a la participación de moléculas lipídicas, glicosaminoglicanos, procesos de glicosilación y proteínas llamadas caperona, caperonina o «proteína X», que son bien conocidas porque colaboran en la conformación de diferentes proteínas. Lo que sí parece evidente es que el repliegue anormal de la proteína PrP^c se realiza con mayor afinidad

y eficacia cuando se trata de proteínas de la misma especie, tal y como se ha referido por diferentes autores.

Tampoco admite duda la profunda diferencia en la estructura de PrP^c y PrP^{sc} puesta de manifiesto por sofisticados métodos de análisis físicos y químicos tales como espectrometría de masas, secuenciación en fase gaseosa, espectroscopía infrarroja transformada de Fourier y dicroísmo circular, resonancia magnética nuclear, técnicas de análisis cristalográfico y de difracción por Rayos X.

La existencia de estirpes de Priones se ha comprobado en el «Scrapie» en número de 20, en la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob son tres las variantes, puesto que la cuarta se debe a la encefalopatía bovina, de la que no se conoce más que una sola estirpe.

La variante o cepa determina diferentes períodos de incubación y modelos neuropatológicos en las especies afectadas.

En la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob la mayoría de los casos esporádicos son homocigóticos para los codones 96 a 167 y en especial para el 129 que codifica un polimorfismo proteico común en el Prión humano y se considera importante para determinar la susceptibilidad genética humana a las enfermedades por priones, que es mayor cuando hay homocigosis metionina-metionina o valina-valina.

No deja de ser curioso y notable el hallazgo en 1996 por el que se conoció que el Prión bovino presenta una mayor homología con el Prión humano que el Prión ovino, precisamente en la región entre los codones 96 y 167. En esta zona reside la barrera de especie para el ratón, que desaparece para los ratones transgénicos que portan el Prión humano.

No se ha podido precisar todavía si las diferencias en las secuencias de aminoácidos entre los Priones bovino y ovino son responsables de la aparente diferencia de susceptibilidad del hombre para el «Scrapie» y EEB.

Las enfermedades espongiiformes humanas son hereditarias en un 10 por cien y se asocian con mutaciones en un codón del gen que codifica la proteína Prión (PRNP). Se han reconocido vías de transmisión yatrogénicas, por extractos hipofisarios, injertos de duramadre, córnea o instrumentos neuroquirúrgicos deficientemente esterilizados, pero no son frecuentes y la mayoría de los casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jacob son esporádicos.

Es muy importante conocer que la concentración de la proteína Prión anómala es superior, en los casos patológicos, a 10 microgramos por gramo de proteína y esta determinación en sangre, de poder realizarse en el animal, suministraría valiosos datos para el diagnóstico «in vivo» del proceso que hoy debe hacerse por análisis histopatológico o inmunológico «postmortem». Sin embargo, los ensayos de sangre y orina no han dado resultado hasta el presente y sí son prometedores en el líquido cefalorraquídeo y órganos linfoides.

El cambio conformacional que afecta a la patogenicidad puede ser determinado por una mutación en los casos esporádicos de carácter hereditario pero en los casos infecciosos la modificación está inducida o catalizada por la proteína del Prión alterada (PrP^{sc} 27-30).

Las propiedades de los «priones», que los diferencian de otros agentes infecciosos como virus, viroides y virinos, son la superior resistencia a los agentes físicos y químicos, tales como calor, radiaciones ultravioleta, ionizantes y ultrasonidos, formaldehído, etanol, betapropiolactona y EDTA. Son también resistentes a las nucleasas, hecho fácilmente explicable cuando la partícula infecciosa carece de ácido nucleico.

Concretamente las temperaturas comienzan a ser efectivas a los 134° C durante un minuto o bien 121° C durante una hora, siendo estas combinaciones de tiempo-temperatura u otras equivalentes las únicas que garantizan la inactivación de PrP^{sc} 27-30.

HISTORIA NATURAL DE LA ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME BOVINA

La enfermedad se identificó por vez primera en el Laboratorio Central de Veterinaria de Weybridge, en noviembre de 1986, al examinar los cerebros de dos vacas de diferente origen y que coincidían en una sintomatología nerviosa grave.

El examen histológico del cerebro mostró una vacuolización neuronal y de la materia gris. Las lesiones eran similares a las observadas en el «Scrapie» de las ovejas pero no habían sido vistas en vacuno. Estos hallazgos preliminares sugerían que la enfermedad era un nuevo miembro de ese grupo de enfermedades conocido como encefalopatías espongiformes en diferentes especies animales y en el hombre y transmisibles en condiciones experimentales.

Un estudio preliminar de 200 casos de EEB, finalizado en diciembre de 1987, permitió eliminar cualquier hipótesis etiológica excepto la que apuntaba a la infección por un agente similar al «Scrapie» ovino siendo el vehículo de infección más probable la harina de carne y hueso, procedente de la oveja y empleada en la alimentación del ganado bovino como complemento proteico.

Estudios por deducción indican que la exposición efectiva de la población vacuna al agente infeccioso comenzó en 1981-82.

Se han examinado las razones posibles que podrían explicar la aparición repentina de este proceso en el ganado bovino.

No existió previamente un incremento en la incidencia y prevalencia del «Scrapie» ovino. El uso de la harina de carne y hueso se había realizado en la alimentación animal durante décadas antes de 1986.

Sin embargo, en la tecnología industrial se apreció un cambio debido a razones económicas en los disolventes químicos para extraer la grasa.

Otro factor fue el descenso de la temperatura de extracción, requerida por las nuevas técnicas, insuficiente para desnaturalizar el Prión.

En consecuencia, con estos hallazgos en los estudios iniciales, se adoptaron medidas legales en junio y julio de 1988 declarando la enfermedad notificable y prohibiendo el empleo de derivado de proteína de ovino en la alimentación del ganado vacuno.

Los estudios epidemiológicos llevados a efecto confirmaron la hipótesis de las harinas como causa del nuevo proceso.

En los establos de producción de leche la incidencia de EEB ha sido muy superior a los de cebaderos para carne con alimentación láctea inicial seguida de heno y cereales. La razón sería el frecuente empleo de concentrados de harina de carne en la alimentación del vacuno lechero.

Como resultado de estudios genéticos a nivel molecular y análisis biométrico no se observa, a diferencia del «Scrapie», una influencia genética en la susceptibilidad vacuna a la EEB.

El momento de máxima incidencia en la enfermedad se produce a finales de 1992 y principios de 1993, en que se denunciaban, aproximadamente, 1.000 casos de animales sospechosos por semana, habiendo transcurrido entonces cuatro años desde la prohibición del uso de harinas de carne y hueso en la alimentación del ganado vacuno. Posteriormente se asiste a una declinación de casos sospechosos y en mayo de 1996 el número de animales afectados se reduce a 200 sospechosos por semana. A partir de este año se continua un descenso de casos vacunos hasta 1830 en el año 2000, una veintava parte de la cifra record en 1992.

El efecto de la prohibición inglesa de 1988 auspiciada por la U.E. está muy claro, después del estrecho seguimiento epidemiológico realizado en Inglaterra.

ENFERMEDAD TRANSMISIBLE AL HOMBRE

Nada hacía pensar hasta el mes de abril de 1996 que la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) pudiera transmitirse al hombre.

Existía un antecedente claro en este grupo de enfermedades con el «Scrapie» ovino, enfermedad conocida desde hace más de doscientos años, sin haberse detectado nunca contagio de la oveja al hombre.

Habían transcurrido diez años desde la identificación de la EEB como nueva entidad nosogénica y los datos estadísticos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el hombre, en los países de la UE, no presentaban dato anormal alguno.

Es en la primavera de 1996 cuando Will y colaboradores publican en *Lancet* el hallazgo de una nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob con diez casos, en los meses previos, que presentaban perfiles clínicos y neurológicos bien diferenciados, al tratarse de personas jóvenes, con ausencia de alteraciones en el electroencefalograma típicas de la ECJ. Esta investigación inicial anuncia una posibilidad causal relacionada con la EEB que se confirmaría por Collinge³ dos meses más tarde

³ John Collinge es Director del Consejo Médico de Investigación de la «Imperial School of Medicina» londinense, destacado científico en el área de las Encefalopatías Espongiformes, bien conocido en España, en donde ha participado en los Cursos de Verano de El Escorial y, recientemente, en el Foro Complutense el día 22 de febrero de 2001.

usando técnicas moleculares y por Bruce experimentando poco después en ratones transgénicos.

La confirmación científica de la transmisión al hombre provoca una fuerte reacción social en 1997 descendiendo el consumo de carne en Europa y tres años más tarde se repite el temor llegando a una verdadera psicosis colectiva en Alemania, Francia, España y Portugal al producirse nuevos casos bovinos y en atención a las drásticas medidas de control adoptadas por la U.E.

EEB Y CONSUMO DE CARNE

Analizando el problema a nivel del conocimiento actual, consideramos poco probable contraer la enfermedad por consumo de carne de vacuno³.

Lo que nos enseña la epidemiología, tomando como modelo lo ocurrido en el Reino Unido es que 180.000 vacas enfermas han contagiado a 90 personas. Si tenemos en cuenta el período de 15 años y 58 millones de habitantes en en R.U. el índice de contagio para el hombre es de 0,1 por millón, muy inferior a la ECJ para la que se considera normal hasta un caso por millón.

La infecciosidad del Prión es de 10^5 a 10^6 más baja, menos eficaz q, ue el virus de la gripe humana o de la fiebre aftosa, por ejemplo.

De otro lado la «barrera de especie» es otro obstáculo que se opone a un contagio interespecífico fácil.

El músculo y la leche carecen de Priones y la transmisión vertical no es efectiva, ni tampoco la horizontal lo parece.

La transmisión por la sangre se ha logrado por vía experimental de vaca a oveja, pero no se ha demostrado en el hombre. Ninguno de los 94 casos humanos se debe a un contagio por transfusión.

Los materiales específicos de riesgo (MER) se eliminan en el matadero por prescripción legal y son cerebro, cerebelo, médula oblongada, médula y espinazo, ojos, amígdalas e intestinos.

En resumen el contagio humano es poco probable y posiblemente ha requerido la ingestión repetida de vísceras infectadas.

ACTUALIDAD Y FUTURO DE LA EEB

En el presente se asiste a un incremento de casos en el gando bovino de diversos países de la U.E. y a una estabilización en el contagio humano que es de 0,1 casos por millón y año por lo que no se altera prácticamente el caso por millón admitido como normal en la ECJ.

Si como se estima entraron en la cadena alimentaria humana entre 500.000 y 700.000 vacas infectadas el número de casos futuros en el hombre dependería del tiempo de incubación de la enfermedad, cuyo plazo medio se estima en una media de 10 años.

No obstante la reconsideración de las predicciones anteriores sobre posibles casos humanos, de muy amplio intervalo, se están revisando a la baja y así Anderson, por ejemplo, en Nature de 10 de agosto de 2000, reduce a un tercio su previsión anterior.

Existen diversas verdades o certidumbres y dudas o incertidumbres en torno al conocimiento del **mal de las vacas locas** y a la luz del conocimiento actual unos son factores positivos frente a otros negativos, difíciles de evaluar y poner en ecuación en el momento presente y los enumeramos así:

Factores negativos

- Desconocimiento del período exacto de incubación en el hombre.
- La entrada en la cadena alimentaria humana de unas 700.000 reses vacunas, antes de 1996 en que se diagnostica en el hombre la vECJ de origen bovino.
- La posible infección de la oveja con la vECJ, probada experimentalmente pero no por vía natural de transmisión.
- La escasamente probable transmisión vertical a través de la placenta, calostro y leche.
- La probada multiplicación del prión en el ratón inoculado con la variante Sc 237 de Hamster sin manifestar síntomas.
- La falta de prevención vacunal o tratamiento adecuado.
- Las pérdidas económicas de gran alcance.

Aspectos positivos

- Escasa infecciosidad, muy inferior, entre 10^5 y 10^6 menor que el virus de la gripe o de la fiebre aftosa.
- Menos de 0,1 casos por millón de habitantes, cuando la ECJ clásica está próxima a 1 por millón y se considera escasamente difusible.
- La «barrera de especie» difícilmente superable en circunstancias normales.
- La no receptividad de animales monogástricos.
- Largo período de incubación en el hombre, no inferior a 10 años de media, por lo que muchas de las personas infectadas no van a padecer la enfermedad.
- En relación con el trabajo en cuestión, es muy importante y favorable el hecho de que se comporten las estirpes PrP como la proteína Prión celular, carente de resistencia a los agentes físico-químicos y poder de agregación.

Un reciente trabajo (Rymer, D.L. y Good, T.A. 2001. The role of prion peptide structure and aggregation in toxicity and membrane binding. *Journal of Neurochemistry*, 75: 2536-2545) pone de manifiesto la posibilidad de que pequeñas cadenas de 30-40 aminoácidos de PrP^{sc} puedan polimerizarse y actuar por una vía patogénica.

Las grandes lagunas existentes en cuanto a la etiología, patogénesis y epidemiología no facilitan, precisamente, el establecimiento de conclusiones rigurosamente científicas, sí bien la probabilidad de ciertas hipótesis es muy elevada a la luz del conocimiento actual.

En este terreno se puede concluir que todos los mamíferos, en potencia, son susceptibles a la EEB, pero el contagio por vía oral necesitaría de una exposición suficiente, en intensidad y tiempo, al agente infeccioso.

No se prevé riesgo alguno en el consumo de carne y este aserto se basa en la inocuidad priónica del músculo y en la eliminación en el Matadero de los materiales específicos de riesgo (MER).

Una cuestión que convendría investigar cuanto antes, por su gran interés epidemiológico es si la EEB ha sido transmitida a la oveja y si puede sobrevivir en el ganado ovino sin provocar alteraciones o expresándose clínicamente como «Scrapie» ovino.

Referente al diagnóstico y control, debemos decir que el principal reto que encierra la EEB es el diagnóstico en vida que cambiaría todo el esquema de lucha frente a la Encefalopatía.

Un diagnóstico «antemortem» evitaría también ese 20 por cien de animales incorrectamente diagnosticados en vida, reduciendo el peligro de contagio al veterinario patólogo y empleados del matadero al eliminar la biopsia cerebral. Actualmente existen tres pruebas validadas por la U.E. basadas en la técnica de «Inmunoblotting» de ELISA quimioluminescente e inmunométrica, no competitiva con anticuerpos monoclonales.

La proteína 14-3-3 tiene un origen neuronal y su demostración por inmunoensayo en el líquido cefalorraquídeo puede ser útil en el diagnóstico «premortem» de la ECJ pero no resulta útil para el diagnóstico de la EEB.

En el momento actual se están validando en la U.E. pruebas para diagnóstico de la EEB y parece ser que alguna de ellas sería de diagnóstico en vida.

Se ignora si las pruebas de diagnóstico validadas por la U.E. pueden llegar a detectar animales que incuban la enfermedad.

Los avances en la investigación de la encefalopatía bovina son esperanzadores aunque no tan rápidos como sería de desear debido a la complejidad del problema que representa el estudio de la enfermedad cuya transmisión al hombre es un hecho.

Realmente no hay suficiente información para tomar decisiones racionales, que pueden ser excesivas o insuficientes.

Miles de personas estarán incubando la enfermedad y hay una carrera de velocidad para descubrir el medicamento que inhiba o retarde la incubación del Prión evitandola. En pista paralela vuela literalmente la Industria Farmacéutica de Biológicos en pro de una prueba útil para el diagnóstico en vida de las Encefalopatías Espongiformes y, en especial, de la EEB. Este hallazgo es fundamental y se barrunta próximo. Traerá a un primer plano la racionalidad en el aspecto preventivo y de lucha contra las Encefalopatías por Priones.

RESUMEN

Se hace una revisión de la historia natural de la Encefalopatía Espongiforme Bovina o **mal de las vacas locas** y un análisis epidemiológico y de predicción de este proceso como problema sanitario actual y de futuro, que no debiera ser alarmista valorando las evidentes certezas científicas.

SUMMARY

An historical and conceptual review is made about Bovine Spongiform Encephalopathy or mad cows disease and an epidemiological analysis as a present and future health problem. This analysis of BSE should not be negative, considering the truths that we know today.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguzzi, A y Ch. Weissmann. 1996. Spongiform encephalopathies. A suspicious signature. *Nature*. 383:666-667
2. Badiola, J.J., Monleón, E., Varera, R. y A. Vargas. La encefalopatía espongiforme bovina (BSE) y su implicación en la sanidad animal y en la salud pública. *Vet. Madrid*. 38-43
3. Cohen, F.E. y S.B. Prusiner. 1998. Pathologic conformations of prion proteins. *Ann. Biochem*. 67:793-819
4. Collinge, J., Hill, A.F., Sidle, K.C.L. y J. Ironside. 1997. Biochemical typing of scrapie strains. *Nature*, 386:564-568.
5. Collinge, J., Sidle, K.C.L., Meads, J., Ironside, J. y A.F. Hill. 1996. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of «new variant» CJ. *Nature* 383:685-690
6. Cuillé, J. y C.L. Chelle. 1936. ¿La maladie dite tremblante du mouton est inocuable? *CR. Seances Acad. Sci.* (París) 203:1552-1554
7. Fisher, M.B. 2000. Binding of disease associated prion protein to plasminogen. *Nature*, 408:479-483
8. Foster, J.D., Bruce, M., McConnell, I., Chree, A. y H. Fraser. 1996. Detection of BSE infectivity in brain and spleen of experimentally infected sheep. *Vet. Rec.*, 138:546-548
9. García del Jalón, J.A. 1996. BSE: un desastre anunciado. *Méd. Vet.*, 13:261-262
10. Hadlow, W.J. 1959. Scrapie and kuru. *Lancet* 2: 289-290
11. Harris, D.A., Falls, D.L., Johnson, F.A. y G.D. Fischbach. 1991. *Proc. Natl.Acad.Sci.* USA. 88:7664-7668
12. Houston, F., Foster, J.D., Chang, A., Hunter, N. y Bostock, C.J. 2000. Trans-

- mission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet*, 356: 999-1000
13. OMS. Rapport d'une consultation OMS sur les problèmes de santé publique liés aux encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines et animales. Genève, Suisse. 2-3 avril, 1996
 14. OIE. Situación sanitaria EEB. Últimas noticias. 7.12.2000
 15. Prusiner, S.B. 1982. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 216:136-144
 16. Prusiner, S.B. 1994. Biology and genetics of prion diseases. *Ann. Rev. Microbiol.*, 48:655-686
 17. Prusiner, S.B. 1995. El príon en la patología. *Invest. Cienc.*, marz. 14-21
 18. Prusiner, S.B. 1998. Prions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:13363-13383
 19. Prusiner, S.B. 1998. Prion Protein Biology. *Cell*. 93:337-348
 20. Prusiner, S.B. y M.P. McKinley. Prions. Novel infectious pathogens causing scrapie and Creutzfeldt-Jakob Disease. Academic Press. Inc., San Diego, 1987
 21. Scott, M.R., Will, R., Ironside, J., Nguyen, B., Tremblay, P., DeArmond, S.J. y S.B. Prusiner. 1999. Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc. Nat. Acad. Sci., USA.*, 96:15137-15142
 22. Schaller, O., Fatzer, R., Stack, M., Clark, J., Cooley, W., Biuffiger, K., Egli, S., Doherr, M., Vandevelde, M., Heim, D., Oesch, B. y M. Moser. 1999. Validation of a western immunoblotting procedure for bovine PrP^{Sc} detection and its use as a rapid surveillance method for the diagnosis of bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Acta Neuropathol (Berl)*.98:347-443
 23. Suárez, G. 1996. Encefalopatías espongiformes. *Alimentaria*. 275:159-162
 24. Suárez, G. 1997. Nuevas formas de acción infecciosa. El Príon y las Encefalopatías Espongiformes. *Anales Real Academia Nacional de Medicina*. 114:309-330
 25. Suárez, G. 1997. Patógenos emergentes y zoonosis. Curso sobre Zoonosis. *Edit. M. Álvarez*. Universidad de León. Secretariado de Publicaciones.
 26. Suárez, G. 1997. El impacto social de las infecciones emergentes. *Anales de la Real Academia de Doctores*. 1:55-68.
 27. Suárez, G. 1998. Los animales como reservorios de enfermedades transmisibles al hombre. *Anales de la Real Academia de Doctores*. 2:217-230
 28. Suárez, G. 1998. El reservorio animal en los ciclos de infección y contagio. *Anales de la Real Academia de Ciencias Veterinarias*. 5:29-41
 29. Suárez, G. 1998. Medicina preventiva frente a emergencia infecciosa. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*. 115:571-579
 30. Viesl, J.H., Cohen, F.E., Prusiner, S.B., Goodin, D.B., Wright, P.E. y H.J. Dyson. 1999. Copper binding to the prion protein: structural implications of four identical cooperative binding sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 96:2042-2047
 31. Will, R.G., Ironside, J.W., Zeidler, M., Cousens, S.N., Hoffmann A. y Smith, P.G. 1996. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in U.K. *Lancet*. 347:921-925
 32. Will, R.G., Zeidler, M., Stewart, G.E., Macleod, M.A., Ironside, J.W., Cousens, S.N., Mackenzie, J., Estibeiro, K., Green, A.J. y R.S. Knight. 1996. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.*, 47:5, 575-582