

Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB). No hay pruebas epidemiológicas en favor de una relación causal entre la EEB y la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.



GORDON T. STEWART

Profesor emérito de Salud Pública y de epidemiología.

Traducción : Viviana Diogo Guinarte.

Si bien esta forma de encefalopatía espongiforme en vacas no se describió en la literatura profesional hasta 1987, se identificó como una enfermedad inusual, probablemente nueva, en el Reino Unido en 1985, y podría haber sido identificada en otros lugares de Europa por ganaderos experimentados y otros antes que ellos. El scrapie, una enfermedad similar que provoca picores, descoordinación y consunción en ciertas razas de oveja, ha sido claramente identificada y de una forma más extensa por los pastores durante más de doscientos años, y ha sido estudiada exhaustivamente como una forma transmisible de encefalopatía desde los años 1960, cuando se dio una extensa epidemia en los EE.UU. de una encefalopatía transmisible en visones de granja que habían sido alimentados con piensos contaminados con scrapie. Se ha identificado la misma enfermedad en alces y ciervos. Menos común y más recientemente, se ha descrito otra forma de encefalopatía igualmente discapacitante en diversos animales cautivos y domésticos, entre ellos gatos, aunque nunca en animales en libertad. Debido a que estas formas de encefalopatía se pueden transmitir experimentalmente por inoculación intraperitoneal o intracerebral directa y, en oca-

siones, administrándolas experimentalmente a otros animales, son conocidas colectivamente como las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles -EETs- (“Transmissible Spongiform Encephalopathies”: TSE’s). Muchas especies, entre ellas algunas razas de oveja, no se ven nunca afectadas por las EETs y parecen ser inmunes a ellas. Hasta la fecha, se desconoce el motivo.

Antecedentes de la epidemia de EEB en el Reino Unido

La Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) era desconocida como tal por los ganaderos, veterinarios y otros profesionales que trabajaban con ganado vacuno, hasta que se observó en una ganadería en el condado de Kent en 1985, lo que fue seguido en 1986 de observaciones similares en los “midlands” (región central de Inglaterra) y en el suroeste, dándose una propagación general a toda Gran Bretaña, en 1987. Las investigaciones realizadas en el Laboratorio Veterinario Central en Weybridge confirmaron que la nueva enfermedad era una encefalopatía espongiforme, patológicamente similar al scrapie, pero sin relación epidemiológica con un

brote de scrapie natural (1).

El antecedente obvio y la causa más probable de la aparición súbita de la EEB fue un cambio general en la alimentación de los animales, introducido por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación del Reino Unido (MAFF) a principios de los años 1980. Se dieron dos aspectos relevantes en este cambio: el primero fue el desmantelamiento de los controles de los alimentos para animales de granja; el segundo fue la introducción de la política de añadir menudillos de animales, que a veces incluían carne de ovejas con scrapie, al pienso de vacas para aumentar la producción de leche.

Se sabía que había ocurrido con anterioridad, de forma extraoficial, y pudo haberse extendido más de lo que se admitió en su momento. Sin embargo, el cambio preceptivo que convirtió esta práctica en una política general provocó una revolución en las costumbres de la ganadería tradicional, a raíz de la cual todas las vacas lecheras, ganado vacuno herbívoro, fueron a partir de entonces alimentados forzosamente con productos carnívoros a escala masiva. La propagación de EEB entre vacas lecheras en el Reino Unido fue inmediata y sensacional: de cuatro casos en 1986 a 7.137 casos confirmados en 1989, hasta alcanzar un máximo de 36.682 en 1992. Retrospectivamente, se cree que esta propagación se vio agravada por el reciclaje del agente causal de unas vacas a otras en los piensos, y al revés. A partir de ese momento, se observó un descenso al mismo ritmo, llegando a los 1.107 casos en la primera mitad del mes de junio de 1998 (2).

Acciones emprendidas por el gobierno del Reino Unido

Estos acontecimientos dieron lugar a la hipótesis de que se estaba diseminando un agente causal infeccioso de las ovejas a las vacas, de unas vacas a otras, y de las vacas a las ovejas y a otros rumiantes. En 1986, un comité consultivo consideró que el riesgo de transmisión de la EEB a los humanos era remoto, pero un comité

de investigación presidido por el doctor David Tyrrell, en un informe preliminar para el Gobierno, llamó la atención sobre la necesidad de llevar a cabo más estudios epidemiológicos y experimentales. La administración de menudillos que contuviesen proteínas derivadas de rumiantes a otros rumiantes fue, en consecuencia, prohibida en julio de 1988 (BSE Order No 1039) con el objetivo de detener este ciclo de transmisión. La orden también estipuló la declaración obligatoria de la EEB y requirió que las vacas sospechosas de tener EEB fuesen aisladas cuando fuesen a tener crías. Las enmiendas a la orden en agosto de 1988 añadieron la política de sacrificio de los animales y de indemnización a los ganaderos. En noviembre de 1988, la prohibición alimentaria se extendió a cualquier tipo de uso de la leche proveniente de vacas afectadas, excepto para alimentar a sus crías. También se extendió al norte de Irlanda. Para entonces, en Weybridge se había demostrado que la EEB se podía transmitir a ratones por medio de inoculación intracerebral de tejido cerebral proveniente de vacas afectadas.

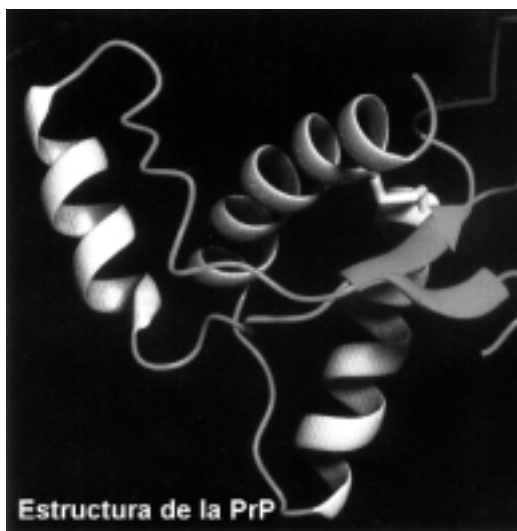
La Comisión Europea (CE) impuso la prohibición de exportación de vacas nacidas antes del 18 de julio de 1988 y de las crías de vacas afectadas o sospechosas de estar afectadas. En noviembre, las Regulaciones (Prohibición) de Menudillos Bovinos entraron en vigor en todo el Reino Unido, prohibiéndose los menudillos de ganado bovino especificados para el consumo humano. Al mismo tiempo, se observó que el ganado vacuno con pedigrí se veía menos afectado o no se veía afectado; sin embargo, algunas vacas de ganaderías mixtas caían enfermas. A medida que transcurrió el tiempo, se hizo patente que las crías de ganado vacuno que habían sido amamantadas, si se mantenían separadas de las vacas lecheras no se veían afectadas. Esto se ha podido confirmar ahora.

Los resultados de posteriores investigaciones sobre la EEB se hicieron públicas en 1990. Se informó de casos en antílopes cautivos y en gatos; vacas inoculadas por vía intracerebral e intravenosa con materia de cerebros provenien-



tes de vacas con EEB desarrollaron la enfermedad, tras lo cual mostraron una transmisión secundaria de vaca a vaca; ratones alimentados oralmente con materia similar desarrollaron la enfermedad, al igual que un cerdo inoculado por vía parenteral. El comité de Tyrrell no encontró pruebas de transmisión a humanos, pero recomendó la prohibición de los menudillos especificados en cualquier tipo de alimento para animales, incluidos los de animales de compañía. La prohibición de alimentos exportados del Reino Unido se extendió para excluir la harina de huesos y carne.

Si bien el número total de casos notificados de vacas del Reino Unido siguió subiendo a lo largo de 1992 hasta alcanzar un máximo de unos 37.000 casos y un total acumulado de 172.924 para 1998, el número de casos confirmados en vacas nacidas después de julio de 1988 (la fecha en la que se impusieron la prohibición de menudillos, las matanzas y las indemnizaciones) descendió de 12.416 en 1989 a 5.279 en 1990, y a tres en 1994 (1). En comparación, hubo sólo 262 casos en la República de Irlanda, 264 en Suiza y 132 en el resto del mundo. Incluso en el caso de que se notificasen menos casos de los existentes, la EEB fue una zoonosis particular-



mente británica, confinada principalmente al

Reino Unido debido a una “concatenación de factores de riesgo”. Estos factores fueron: 1) una alta proporción de ovejas a vacas 2) un alto predominio de scrapie endémico; 3) las vacas recibieron grandes cantidades de harina de huesos y carne en su comida; y 4) cambios en el proceso de separación de la médula ósea, a raíz de los cuales la harina de huesos y carne de origen animal no fue tratada con solventes orgánicos. Parece probable que para entonces la transmisibilidad hubiese ya alcanzado a la cadena alimentaria humana (3).

Naturaleza de la EEB

Las características neuropatológicas de la EEB eran similares a las del scrapie en ovejas y cabras, por lo que, al principio, la EEB fue vista como un equivalente bovino de esta enfermedad. Sin embargo, el scrapie era transmisible sólo en ovejas susceptibles de contraerlo, y no entre ovejas y vacas. En más de cien años de experiencia no hubo pruebas de ninguna transmisión de scrapie a pastores, familias en granjas de ovejas, carniceros o personal de mataderos. Tampoco se consiguieron pruebas entre 1985 y 1987 de casos de encefalitis inexplicable en personas expuestas laboralmente a la EEB.

En base a esto, y habiendo estudiado también la historia de otras encefalopatías espongiformes, los comités oficiales y los expertos, con algunas excepciones, informaron al gobierno de que no había posibilidad de transmisión de la EEB a los humanos, bien por medio de contacto laboral o a través de un agente infeccioso que penetrase en la cadena alimentaria humana. Las regulaciones introducidas en 1988 se consideraron suficientes para el control de la epidemia en vacas por medio de la prohibición de alimentar a las vacas con harina de huesos y carne, la declaración obligatoria, el examen y sacrificio de vacas o ganaderías enteras sospechosas de tener la enfermedad y la indemnización de los granjeros. Aunque se negó la posibilidad de una propagación a los humanos, se expresó la necesidad de tomar precauciones a través de un aumento sustancial en la financiación de vigilancia médi-

ca de todos los trastornos neurológicos sospechosos y de investigación sobre la causa y la transmisión de la EEB. Se prestó especial atención a la posibilidad de que, al contrario que el scrapie, la EEB estuviese relacionada con enfermedades neurológicas, especialmente la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) en humanos. En consecuencia, la unidad de evaluación neurológica de la Universidad de Edimburgo organizó un programa nacional de vigilancia intensiva, trabajando en colaboración con el Comité Consultivo de Patógenos Peligrosos, el Consejo de Investigación Médica, el MAFF, el Departamento de Salud y varias facultades de veterinaria (1).



Gajdusek

Encefalopatías espongiformes en humanos

En el hombre, las EETs se clasifican (4) en cinco tipos principales: 1) la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), un raro síndrome de trastorno cerebral con ataxia progresiva y descerebración que aparece de forma esporádica al final de la mediana edad y que provoca la muerte al año o a los dos años; 2) ECJ con una distribución familiar, habitualmente en judíos Askhenazi en el Mediterráneo, también poco frecuente; 3) la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, que aparece de forma esporádica o por herencia como un dominante autosómico, fatal a los cinco años; 4) yatrogénica, tras inyecciones de factor del crecimiento proveniente de glándulas pituitarias utilizadas en terapéutica; y, 5) el Kuru, que era endémico entre los pobladores de la Melanesia en las remotas montañas de Nueva Guinea, se confinaba a un grupo lingüístico en particular (Fore) y a una tribu vecina con la que este grupo formaba matrimonios. En esta limitada localidad, el kuru era la causa principal de muerte en mujeres adultas y en niños de ambos sexos, en

los que comenzaba insidiosamente con falta de equilibrio en la postura y el andar, seguido de ataxia, y deterioro ocular y mental, lo que llevaba inevitablemente a la muerte en un período de tres meses a un año. Al igual que ocurre en las otras EETs, los cambios patológicos, confinados al cerebro, consistían en un aumento en los astrocitos con degeneración de neuronas, dejando los orificios espongiformes más marcados en el cerebelo, el hipotálamo y los ganglios basales. Los signos neurológicos y el tipo de discapacidad se correspondían exactamente con la localización de las lesiones en el sistema nervioso central. Aunque el kuru era obviamente transmisible, en las autopsias no se observaron signos en los cerebros examinados de ningún proceso inflamatorio o infeccioso. Los cambios patológicos, tales como la distribución epidemiológica y la progresión clínica, se asemejaban mucho a las del scrapie en ovejas. El material cerebral inoculado en chimpancés causó una enfermedad similar tras un período de 18 meses a dos años, y después se volvió transmisible de forma espontánea entre los chimpancés. La enfermedad guardaba una poderosa relación con el canibalismo, practicado al parecer como rito tribal sólo por las mujeres y los niños, a los que





se instaba a comer los cerebros de los miembros fallecidos de la tribu. Se ha dicho que la supresión de esta costumbre ha conducido a la desaparición del kuru.

Aparte del kuru, las encefalopatías espongiformes en humanos son muy raras, con una incidencia anual que casi nunca excede al caso por millón en poblaciones con datos válidos en Europa, Asia y América. No está claro si se deberían incluir también en este grupo las diversas demencias subagudas de la mediana y tercera edades, así como las enfermedades asociadas a una somnolencia anormal, tales como la enfermedad idiopática del sueño y las catalepsias. Desde el punto de vista sintomático, se observa una considerable superposición con otros trastornos mentales y neurológicos en los niveles premonitorios; sin embargo, desde el punto de vista patológico, las encefalopatías espongiformes parecen distintas. La forma mejor conocida es la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Esta enfermedad fue identificada de forma independiente por H.G. Creutzfeldt y A. Jakob en los años 1920. Tiene como característica que ocurre de forma esporádica, con un súbito empeoramiento de las contracciones musculares, seguidas de espasmos musculares, después ataxia, que progresa rápidamente hacia una pérdida de memoria y somnolencia hasta la descerebración, la inutilidad y la muerte al cabo de un año. El número de casos notificados en el Reino Unido ascendió de unos 20 en los años 1980 (0.5/millón/año) a 54 en 1994 (0.94/millón/año), es decir, durante el período en el que la EEB apareció por primera vez y se propagó entre las vacas. La ECJ es un síndrome de demencia, temblores, debilidad motora, ceguera cortical e incoordinación, que, por lo general, se da en hombres de edades comprendidas entre los 40 y los 70 años; aparece de forma esporádica o familiar (10%) y lleva a la muerte al cabo de un año. Las características patológicas que la identifican son: placas amiloides multicéntricas y degeneración neuronal

con cambios espongiformes difusos, similares a los descritos en el caso del kuru. Se da como una encefalopatía esporádica o familiar y se ha observado también, con algunas diferencias histológicas, en personas que en su infancia recibieron inyecciones de hormona del crecimiento preparadas a partir de glándulas pituitarias humanas.

Hasta los comienzos de 1994, la ECJ era vista como una enfermedad muy rara, con una incidencia uniforme en países desarrollados de 0.5-1 caso anual por millón de personas. Los registros de electroencefalograma muestran una ralentización general del ritmo.

Parece claro que, en 1998, no hubo un aumento de notificaciones de estos casos; más bien, los nuevos casos en personas jóvenes registrados en marzo de 1994 son diferentes en cuanto a sus características patológicas, que recuerdan a las de la EEB. Estos casos sólo se pudieron localizar tras una cuidadosamente organizada vigilancia a nivel nacional en el Reino Unido, y en el momento de escribir este artículo nada indica que hayan aparecido más.

Histológicamente, los cerebros de pacientes que están muriéndose de ECJ muestran una pérdida difusa de células neuronales, un aumento de astrocitos fibrosos en medio de una degeneración espongiforme en el córtex, como ocurre en otras EETs. No obstante, existe una variación considerable en la sintomatología dependiendo de la distribución de estas lesiones: ceguera si se dan en la zona occipital, sordera en el córtex temporal, ataxia en el cerebelo; pero siempre hay una descerebración final, que al darse (como se da a veces) en las personas más jóvenes y sorprendentemente sanas, atrae la atención horrorizada de los demás, con mayor razón por tratarse de un avance inexorable hacia la muerte. Al igual que ocurre con el kuru, se dan cambios patológicos y síntomas similares en chimpancés en torno a un año después de haber sido inoculados con sustancia cerebral proveniente de pacientes con ECJ.

En 1975, Matthews presentó los resultados de

un estudio de las EETs en el hombre desde 1964 a 1973 en el Reino Unido. Había observado a algunas agrupaciones geográficas y las posibilidades de contacto entre casos. En el mismo año, Slack y col. informaron de que los cultivos celulares de cerebros de pacientes que se estaban muriendo de ECJ mostraban capas y nódulos de materia fibrinosa y células en huso tras 12 semanas de incubación. Desde 1979 en adelante, Gajdusek y colegas en Nueva Guinea y en el Instituto Rockefeller en Nueva York, ampliaron su trabajo sobre el kuru, llegando a la conclusión (por la cual Gajdusek fue galardonado con el premio Nobel) de que el agente transmisible responsable de la enfermedad era un virus "lento". Este punto de vista se vio desplazado por el trabajo de Prusiner, que demostraba que la anomalía estructural principal en las EETs era la presencia de una proteína priónica anormal, resistente a la proteinasa, PrP, en áreas afectadas del cerebro, tal y como se describe a continuación.

Posibilidad de propagación de la EEB a los humanos

La rápida difusión de la EEB en el Reino Unido, la probabilidad de que un agente transmisible ya hubiese entrado en la cadena alimentaria humana y el aumento de notificaciones de casos de ECJ hicieron que surgiese el miedo ante la posibilidad de que la EEB se propagase a la población humana. Esta posibilidad fue descartada oficialmente hasta que, en 1996, la vigilancia intensiva organizada en Edimburgo reveló once casos de encefalopatía espongiiforme que eran atípicos de una ECJ esporádica o familiar, en el sentido de que todos se dieron en personas por debajo de los 40 años de edad y mostraban en la autopsia lesiones cerebrales que se asemejaban más a las de la EEB que a las de una ECJ clásica. Estos casos fueron clasificados como una nueva variante (nvECJ). Un programa de vigilancia intensiva sin precedentes, aplicado en todo el mundo desde entonces, ha producido un total de 27 casos en el Reino Unido y uno en Francia. Mientras tanto, el gobierno del Reino Unido aceptó la recomendación de científicos



Prusiner

médicos y veterinarios de que la explicación más plausible de la aparición de la nvECJ era que provenía de la ingestión de alimentos que contenían el agente de la EEB transmitido de vacas infectadas antes de la

prohibición de ali-

mentar animales con menudillos infectados con scrapie. Los expertos afirmaron que el riesgo de que esto ocurriese era pequeño, pero se negaron a añadir una nota de reserva que especificase que podía terminar propagándose a millones de casos; un récord, quizás, en los anales de las apuestas compensatorias.

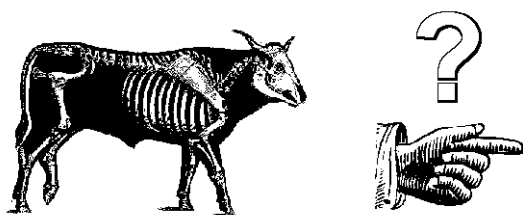
Este consejo y esta decisión fueron hechos públicos de inmediato en los medios de comunicación. Se informó a la OMS, a la Comunidad Europea y al resto del mundo. Posteriormente, se introdujeron regulaciones rigurosas para aumentar las matanzas de todo el ganado vacuno sospechoso y para controlar los procedimientos en los mataderos y otros procesos, así como la venta y uso de la carne y productos cárnicos. El mensaje del Reino Unido fue interpretado en otros lugares como alarmista y, junto con la legislación restrictiva y la prohibición, detuvo las exportaciones de carne de vaca y otros productos derivados provenientes del Reino Unido. Sin embargo, la carne de vaca sin los menudillos especificados, cerebro o médula espinal, se continuó vendiendo y consumiendo en grandes cantidades en hogares y restaurantes de todo el Reino Unido.

Percepción del público y los medios de comunicación

Enfrentados de repente a esta amenaza proveniente de alimentos básicos, que se consumían a diario en diversas formas y utilizados en otras en medicinas y cosméticos, el público, los



periódicos, la radio, la televisión e internet reaccionaron con preocupación y ansiedad. Sin embargo, esta actitud fue cambiada a los pocos días por el escepticismo, cuando se empezaron a dar cuenta de que el riesgo inmediato para la salud humana se igualaba al que nos exponemos al cruzar la calle. Esto condujo a varios cambios de actitud. A nivel personal, la mayoría de los adultos aceptaron que ya se habían expuesto al riesgo, pero debían proteger a sus hijos más pequeños. Existía una bifurcación entre los medios que presentaban el tema como otra mala noticia más y los que examinaban las incertidumbres e incongruencias en los argumentos científicos y la respuesta política de una forma más crítica. Las malas noticias amainaron cuando se hizo patente que no iba a tener lugar una epidemia inmediata, ni tampoco a medio o largo



plazo, y que el rosbif, quizás contaminado, de la vieja Inglaterra y otros países estaba siendo consumido sin restricción por las mayorías incautas en su país de origen. Los medios más informados y los profesionales escépticos se tornaron más críticos, pidiendo más pruebas científicas y cuestionando lo correcto del proceder hasta la fecha, especialmente el daño infligido a la agro-economía del Reino Unido; proceder que "The Economist", haciéndose eco de las críticas generales, el 14 de marzo de 1998 calificó de "chapuza".

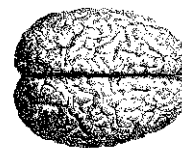
En círculos ganaderos y veterinarios, era sabido a nivel general que no se había dado EEB en ganaderías de vacas que habían sido amamantadas y luego criadas con hierba. Aunque esto no se admitió oficialmente, una proporción sustancial de la población adulta prefirió no creerse o ignorar el riesgo que suponía consumir carne de

vaca y productos derivados tal y como se vendían en los establecimientos del Reino Unido. Como consecuencia, existen diversos estudios prospectivos naturales, aunque oficiosos, en progreso que, con el tiempo, revelarán si existe un riesgo real o no de transferencia natural de la EEB de las vacas a otras especies.

Epidemiología

La EEB comenzó en 1985 con un brote localizado, que se generalizó rápidamente, alcanzando en 1992 un máximo de aproximadamente 37.000 casos en vacas (5). Desde entonces, la epidemia se ha calmado como resultado de la retirada de piensos sospechosos y de la matanza de animales que ya estaban bajo riesgo por exposición anterior o transmisión horizontal de

la glucoproteína de prión, presunto agente infeccioso. La única evidencia de posible transmisión a través de la barrera de las especies al hombre es la aparición hasta la fecha de 27 casos, similares a la



clásica ECJ en cuanto a características clínicas, pero diferentes en la edad de comienzo y en la patología cerebral (nvECJ), que se relacionan, en cuanto a patrones histológicos y PrP, más estrechamente con la EEB.

Las historias de estos casos, sin excepción, no indican una alta exposición, de hecho, no indican ningún grado de exposición al agente de la EEB, sea infeccioso o proteínáceo. Si se fuese a dar una transferencia a través de la barrera de las especies, sería más plausible que los casos que se están reconociendo ahora fuesen de personas sometidas a un riesgo alto, continuo o especial, a saber, personal en granjas y mataderos, veterinarios, carniceros y cocineros. Además, los síntomas serían reportados o detectados tanto en los pacientes mayores como en los jóvenes. Teniendo en cuenta el presente clima de alarma mundial sin precedentes, que sirve

Crítica

para intensificar la vigilancia retrospectiva y actual, es muy poco probable que los casos aparezcan sólo entre personas de bajo riesgo y por debajo de los 40 años de edad.

La población que está bajo la vigilancia pasiva de las autoridades competentes es enorme: la mayor parte de Europa occidental y del norte, los EE.UU., Canadá, Nueva Zelanda y Australia -un denominador de al menos 600 millones-. Sin duda, el aumento de conocimientos y averiguaciones llamará la atención sobre casos de ECJ clásica que, de otra forma, se habrían pasado por alto.

Existen muchas zonas, especialmente en Europa, en las que la carne de vaca y productos derivados del continente se han estado consumiendo durante muchos años. Sólo en el Reino Unido, a excepción de los vegetarianos, en torno a 40 millones de personas han estado expuestas de forma continua al agente transmisible de la EEB, si es que existe, durante 15 años. Teniendo en cuenta que sólo han habido 23 casos hasta la fecha, esto nos da un período de frecuencia de 23 (15x40m)= 0.038/millones de personas-años (mpa) con cero frecuencia hasta la fecha en cerca de 100.000 personas que, laboralmente, están bajo un riesgo mucho mayor. Incluso en el caso de la nvECJ sólo fuese la punta del iceberg, con sólo el 10% de casos identificados, el período de frecuencia en el Reino Unido sería menos de 1/mpa, es decir, inferior a la incidencia anual de ECJ (1/1m) y de muertes por accidentes con vehículos a motor (8/1000). Cuando los índices de riesgo son así de bajos, y operan a lo largo de un período en el que la gente está constantemente expuesta a riesgos mayores, los límites de confianza (confident limit) no tienen sentido. Si las EETs son infecciosas de forma natural a través de la barrera de las especies, es difícil entender cómo es posible que con una baja exposición la frecuencia sea superior a la observada con una alta exposición, a no ser que la expresión esté gobernada por un factor idiosincrásico o una predisposición genética. Ese parece ser el caso con la ECJ familiar y, si se necesita de un cofactor para la expresión de la PrP anormal para cruzar la

barrera de la especie, de las vacas afectadas de EEB al hombre, sigue existiendo la posibilidad de que esto haya ocurrido con la nvECJ. En la actualidad, la escasez de datos nos impide decir más.

Aproximaciones a las causas

Biológica, epidemiológica y clínicamente, todas estas encefalopatías espongiiformes aparecían en diversas formas antes de que la EEB fuese identificada en las vacas del sureste de Inglaterra en 1986. Neuropatológicamente, eran similares en cuanto al patrón en sus huéspedes originales, pero no necesariamente tras la transmisión a animales experimentales. La llegada de la EEB creó una nueva situación a distintos niveles. Ninguna otra EET, a excepción del scrapie, se había propagado tan ampliamente y ninguna tan rápidamente. Sin embargo, esta propagación ocurrió sólo después de que las vacas herbívoras en ganaderías de vacas lecheras o mixtas hubiesen sido alimentadas, completamente en contra de su dieta e inclinación naturales, con carne que contenía menudillos, que podría haber contenido carne de ovejas con scrapie. En ganaderías de vacas lecheras y mixtas, la EEB se propagó como el scrapie, pero en las ganaderías de vacuno que habían sido amamantados no apareció, y mucho menos se propagó, excepto cuando había habido un contacto con animales o con vacas ya infectadas o que estaban incubando EEB. Esta importante demarcación se hizo patente en el Reino Unido desde el comienzo de la epidemia en 1986, y todavía sigue siendo cierta.

Aunque el cuadro neuropatológico de las EETs no era el de las enfermedades inflamatorias, la transmisibilidad dentro y entre especies era indicativa de un proceso infeccioso. Esta pareció ser la mejor explicación de la aparición del kuru, y estuvo respaldada por los primeros trabajos sobre el scrapie, en los cuales se sostenía que un agente que traspasaba los filtros bacterianos transmitía la enfermedad, y se podía titular en infecciones experimentales. Debido al largo período de incubación, estos agentes fue-



ron vistos como Virus Lentos, diferenciándose de los virus “normales” en diversas formas. Eran parcialmente resistentes a la inactivación por medio de procesos de esterilización corrientes tales como calor, desinfección y fijación con formol. Contenían proteína, pero no ácido nucleico. No se autorreplicaban y no podían crecer en cultivos celulares o tisulares. Los períodos de incubación (PIs) de estas cepas en ratones eran controlados por un gen del huésped (Sinc). Por contraste, el agente de la EEB era único y parecía ser inalterable.

En 1982, el trabajo de Prusiner (6) en Estados Unidos mostró que los agentes de las EETs eran resistentes a la proteinasa, partículas proteináceas con propiedades infecciosas (proteínas de príon, PrP) pero sin ácido nucleico. Estas partículas están presentes en las células normales como partículas PrP(C) pero, en ovejas con scrapie o en especies susceptibles a las que se inyecta material con scrapie, cambian a una isoforma específica de la cepa, PrP(Sc), en la cual la estructura alfa-helicoidal está mal doblada en beta-hojas cifradas por la secuencia de la PrP microsomial de las especies mamíferas en las que se replicó por última vez (7). Los experimentos realizados en ratones transgénicos indican que la PrP(Sc) actúa como una plantilla sobre la cual la PrP(C) se vuelve a doblar en una PrP naciente, anormal a través del proceso facilitado por otra proteína. El cambio en la PrP fue confirmado de forma independiente en el Reino Unido por Collinge y otros (8), no obstante, sugirieron que la proteína autorreplicante estaba ligada posiblemente a un nucleótido y podía cifrar el fenotipo de la enfermedad.

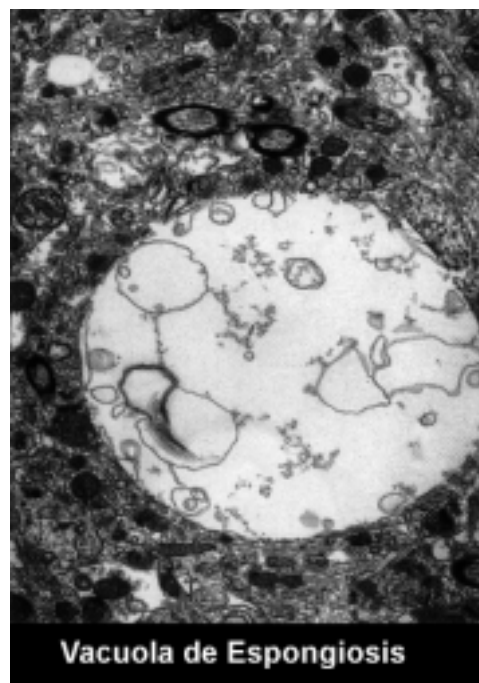
Una serie de neuropatólogos en Francia (9) han sugerido que la versión mal doblada de PrP(C) (que ellos llaman PrPres) participa en la adaptación de las especies.

Tal y como se describe a continuación, estos descubrimientos, que precedieron y siguieron al brote de EEB, con la alarmante posibilidad de que un agente transmisible resistente al calor hubiese entrado ya en la cadena alimentaria humana en el Reino Unido, centraron la aten-

ción en una nueva PrP resistente a la proteinasa como causa más probable.

En la búsqueda de un agente causal, es importante reconocer las diferencias entre las encefalopatías que aparecen de forma natural y las que se inducen de forma experimental. Cuando Pearson y col. (10) inyectaron homogeneizados de cerebro congelados en fresco o fijados en formol provenientes de los primeros casos de encefalopatía espongiiforme que surgieron de forma natural en gatos domésticos (EEF: Encefalopatía Espongiiforme Felina) a ratones engendrados por endogamia, se observaron signos de encefalopatía tras un período de incubación (PI) de 304-573 días, con lesiones similares a la EEB pero diferentes del scrapie. Los cerebros de los ratones receptores mostraron placas amiloides que no estaban presentes en los gatos donantes. Se dieron variaciones en el PI dependiendo de qué cepas de ratones engendrados por endogamia se hubiesen utilizado. Las similitudes indicaron que la EEB y la EEF provenían de una fuente común. No obstante, existían diferencias que todavía no han sido explicadas (11).

La inoculación de homogeneizados de cerebro,



tratados de diversas formas, como herramienta principal de investigación experimental en la causa de las EETs, ha aumentado y se ha diversificado enormemente desde la aparición de la EEB. En algunos experimentos, las transmisiones de fuentes no relacionadas de vacas con EEB produjeron cambios clínicos y neuropatológicos, así como PIs notablemente uniformes en ratones. Sin embargo, esto contrasta con un patrón variable observado en muchas más transmisiones provenientes de otras seis especies, como ovejas, cabras, alces y ciervos. Estudios experimentales posteriores han mostrado que el agente de la EEB ha mantenido cierta coherencia al conservar su identidad a través de transmisiones en seis especies, y que las diferencias entre estas especies como donantes no han cambiado de forma apreciable el patrón de la enfermedad en los ratones receptores. Pero una diferencia en las características de la transmisión no significa necesariamente que la fuente no está relacionada con la EEB, ya que el agente del scrapie a veces cambia a lo largo del paso entre las diferentes especies. En realidad, es muy difícil reconocer, y no digamos controlar, todas las fuentes de variabilidad biológica y error técnico en este campo experimental.

La barrera de las especies

Cuando aparecen de forma natural, las EEB son esporádicas, infrecuentes y no muy dadas a la infección cruzada en sus huéspedes naturales, excepto cuando están en cautividad o en rebaños. Ya en los años 1960 se sabía que los visones de granja enfermaban cuando eran alimentados con carne de ovejas con scrapie. La transmisión eficaz a otras especies normalmente requiere de la inoculación directa intracerebral o parenteral, a menudo con altas dosis de homogeneizados de material cerebral. La transmisión por vía oral no tiene éxito a no ser que la dosis parenteral se aumente por órdenes de magnitud. Es inconcebible que se hayan administrado piensos con material animal a vacas antes de 1985. La diferencia entonces era que la harina de huesos y carne potencialmente contaminada con scrapie no se daba a las vacas en forma con-

centrada. En un estudio de la conexión entre el scrapie y la EEB, Kimberlin (1991) llegó a la conclusión de que, incluso entonces, la exposición era baja y que el brote se propagaba porque el material infectado, reciclado en las vacas, “traspasaba” la infección, de forma que evitaba la barrera de las especies.

En una serie de enfermedades humanas (por ejemplo, el sarampión) y en algunas zoonosis provocadas por virus o agentes tipo virus, esta barrera es notablemente fuerte, mientras que en otras, probablemente la mayoría, es, por un medio u otro, susceptible de ser traspasada. Aunque las EETs son generalmente transmisibles, existen excepciones y también diferencias entre y dentro de las especies. Algunas de ellas surgen de factores técnicos y otras de diferencias entre las primeras y las últimas transmisiones. Los ratones que carecen de gen PrP activo no desarrollan enfermedades neurológicas cuando se les inyecta con macerados que contienen agentes infecciosos, mientras que las diferencias principales en las EETs dentro de especies están asociadas a diferencias genéticas (11). Estas se revelan sólo por medio de reproducción cruzada, análisis genético de cepas engendradas por endogamia, títulos de inoculación, histopatología, histoquímica y transformación de proteínas priónicas. Todo esto, ahora resumido en una base de datos importante, ha generado muchos avances en bioquímica y anatomía mórbida. A pesar de ello (11), todavía existe incertidumbre en cuanto a los determinantes epidemiológicos y genéticos de cualquiera de las EETs, la inmunidad de algunas especies, subespecies y rebaños, el vínculo (si es que lo hay) entre la EEB y la ECJ o la nVEPJ, o los riesgos en trabajadores, consumidores de carne y productos derivados de ella. La incertidumbre que necesita una aclaración más inmediata es si existe o no riesgo de transmisión de la EEB a los humanos. Sin embargo, esta incertidumbre se silencia cada vez más en las publicaciones oficiales y mediáticas, en las que la nVEPJ (o vECJ, o incluso ECJ) se describe como “la forma humana de la EEB”. Tales publicaciones han servido para mantener la ansiedad, que iba



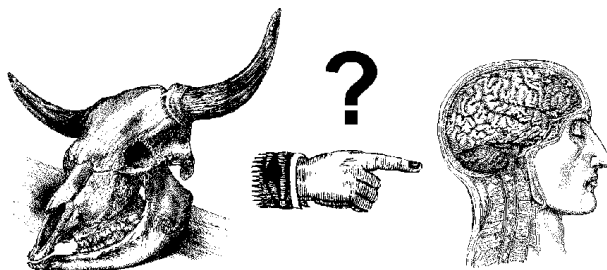
en disminución con el paso del tiempo, y para aumentar nuevos miedos. Un ejemplo de esto son los recientes comunicados de la SEAC (“Spongiform Encephalopathy Advisory Committee”: Comité Asesor para la Encefalopatía Espongiforme) sobre la posibilidad de transmisión general de la EEB por medio de transfusiones de sangre y productos a base de sangre provenientes de donantes británicos.

Tal y como veremos a continuación, desde el punto de vista científico, la incertidumbre sigue siendo grande debido a que siguen sin haberse descubierto la naturaleza de los agentes infecciosos, la patogénesis de las lesiones principales y los mecanismos de transmisión.

Experimentos sobre penetración de la barrera de las especies

La inoculación de homogeneizados provenientes de cerebros afectados por scrapie, así como de EEB, a ratones ha mostrado diferencias según donante, receptor, ruta de inoculación, dosis y paso previo o subsiguiente. Estas

diferencias pueden ser absolutas o graduales. Se expresan en PIs, sintomatología, histopatología y susceptibilidades variables de ratones de cepas engendradas por endogamia. Tal y como cabría esperar, los PIs son más prolongados con inoculación intraperitoneal, intravenosa o subcutánea que con inoculación intracerebral; muy prolongados, de hecho, como se ha podido comprobar con los poquísimos experimentos realizados sobre la alimentación. La patogénesis también es diferente en el sentido de que las vías orales y peritoneales siguen el patrón de una infección natural, comenzando en los tejidos linforreticulares del bazo, las glándulas linfáticas y el timo, y propagándose de ahí a lo largo de los nervios no medulados hasta la médula espinal y el cerebro. Las glándulas sali-



vares también se ven afectadas. Según Kimberlin y Walker, la dosis requerida para la transmisión intragástrica es unas 40.000 veces la requerida en la vía intracerebral. Sin embargo, del mismo modo, la vía oral, que es la constante en la alimentación natural, debe transmitir enormes inocula a los tejidos viscerales y los contenidos intestinales, que a su vez deben volverse infecciosos. Estos descubrimientos son respetados en las recientes regulaciones, cuyo objetivo es conseguir que la carne sea segura para su consumo. Los ratones que carecen de genes para la PrP son resistentes al scrapie. Tanto con el scrapie como con la EEB, la PrP del huésped influye en el PI, la patogénesis y el resultado, pero también lo hace la PrP del material inoculado que, por sí misma o en estrecha asociación con una molécula específica del agente no identificada, parece ser un componente esencial del agente “infeccioso”. Esto, a su vez, puede depender de

la compatibilidad entre la configuración molecular del agente y el genotipo de la PrP del huésped. Para obtener resultados experimentales constantes, resulta ventajoso utilizar ratones “Null” transgénicos espe-

cialmente engendrados, a los que se han inyectado genes para PrP compatible. Si se da un traspaso repetido en estas condiciones experimentales ideales, los PIs se acortan y la enfermedad transmitida asume un perfil neuropatológico constante, reproducible. De esta manera, se han identificado muchas cepas fenotípicas diferentes de EEB. En un análisis reciente, Haywood (11) sostiene que es difícil explicar tal variedad en cepas infecciosas a no ser que el agente contenga ácido nucleico, tal y como también sugirieron Collinge y col. (8).

Según Bruce y col. (12), el material de EEB produce un patrón característico de enfermedad (una firma de EEB) en ratones engendrados por endogamia, que se retiene tras el paso experi-

mental a través de especies intermedias. En experimentos posteriores, los ratones fueron inoculados por vía intracerebral con material proveniente de seis casos típicos de ECJ esporádica (sp, es decir, clásica) de entre 55 y 82 años, y tres nvECJ de 29, 30 y 31 años. Los cerebros de los casos de spECJ tenían vacuolación espongiiforme general con pocas o ninguna placa amiloide, mientras que los de nvECJ tenían depósitos extensos de PrP amiloide y participación cerebelar importante.

Sin embargo, los ratones afectados clínicamente a los que se inyectó nvECJ mostraron vacuolación sin placas amiloides, si bien, por lo demás, se mostraron similares a ratones inyectados con material de EEB y otras EETs, excluyendo el scrapie. Los ratones a los que se administró material proveniente de spECJ no cayeron enfermos en 600-800 días. En base a esto, y en combinación con los datos de vigilancia (no citados), Bruce y col. llegaron a la conclusión de que la nvECJ era un nuevo trastorno que apareció de forma exclusiva en el Reino Unido y que tenía una relación palpable con la EEB.

De forma independiente, Hill y col. (13), trabajando con ratones transgénicos, encontraron que el índice de ataque de la nvECJ fue inferior a la de la "típica", es decir, la spECJ. Sin embargo, el desarrollo clínico fue más largo, como en el caso de los pacientes jóvenes. También informaron de similitudes sorprendentes en depósitos de PrP entre los ratones inoculados con EEB y nvECJ, lo que les llevó a la conclusión de que la EEB y la nvECJ están causadas por la misma cepa de prión, y que la nvECJ está provocada por la exposición a la EEB. Esto explica la exclusión del scrapie y otras enfermedades de priones animales en las que las fibrillas que contienen formas patológicas, resistentes a la proteasa, de proteínas cifradas en el huésped, asociadas a la membrana, sirven de marcadores moleculares únicos, y la deposición de amiloides gruesos es la característica patológica común. Si la hipótesis es correcta, podría querer decir que la nvECJ, con toda probabilidad, es una forma nueva de encefalopatía con amplios cambios

amiloides en el cerebelo, y no una variante de la ECJ clásica.

Se encuentran fibrillas similares al scrapie en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias cerebrales degenerativas, pero las fibrillas en el scrapie contienen una proteína 27-30 kd resistente a la proteasa (PrP) con una secuencia de aminoácido N-terminal único, que permite a su gen ser identificado. Este gen produce una PrP altamente específica que, por razones bioquímicas y genéticas, se considera ahora el agente infeccioso en el scrapie. La repetición y el desarrollo posterior de este trabajo con material proveniente de animales con EEB desde 1986, ha demostrado que en las lesiones cerebrales está presente una PrP con una estructura y genotipos diferentes (8, 11).

Por lo tanto, la evidencia experimental obtenida de transmisiones y expresiones de PrPs de EETs respalda la conexión causal entre la EEB en vacas y la nvECJ en humanos, quizás mediada por interacciones con factores genéticos en el huésped. Los estudios bioquímicos indican que no hay duda del papel de las proteínas priónicas, modificadas de diversas formas, en la patogénesis de estos trastornos, pero la evidencia epidemiológica según la cual se trata de un proceso infeccioso sigue siendo poco convincente. De 839 referencias a la unidad de vigilancia en Edimburgo de cerebros extraídos en la autopsia de casos diagnosticados como ECJ en el Reino Unido desde 1990 al 15 de junio de 1998, sólo 26 fueron listadas por el MAFF en julio de 1998 como casos definitivos o probables de nvECJ. Todos estos fueron mencionados en los años 1995-98, pero se observó un aumento numéricamente superior en las atribuciones de todas las otras formas de ECJ desde 1990 a 1998, lo cual probablemente fue resultado del aumento del interés y las averiguaciones realizadas (2).

Si es cierto que la nvECJ es la forma humana de la EEB, resulta extraño que se exprese sólo en la población más joven, con una exposición más breve. Esto indicaría, bien que la población mayor era inmune a las exposiciones prolonga-



das a un agente relacionado pero menos patógeno, o que la nueva variante estaba seleccionando a una minoría de individuos susceptibles, pertenecientes a una población inmensa bajo un riesgo similar o superior, pero que hasta el momento no muestra signos de enfermedad. Por otro lado, si la ECJ esporádica era una forma pre-epidémica, no identificada, de EEB, el aumento de referencias espontáneas podría corresponderse con la propagación y el PI de la EEB epidémica. Sin embargo, la evidencia experimental y bioquímica no respalda esta posibilidad. En un amplio estudio con control de casos sobre los factores de riesgo de la ECJ en Europa, se llegó a la conclusión (14) de que existe escasa evidencia de una asociación entre el riesgo de ECJ y, bien la exposición animal, o el consumo de carne bovina o productos lácteos en el período comprendido entre los años 1993 y 1995. Los descubrimientos indican que podrían existir factores genéticos distintos de las mutaciones conocidas de la ECJ que tendrían “un papel importante” en la patogénesis. Se observó que los primeros casos de nVEEJ eran “homozygous” de la metionina en el codon 129 del gen en la PRNP y que no se habían identificado casos en los “homozygous valina”, que son más frecuentes en casos de ECJ esporádica (y posiblemente en los considerados bajo riesgo de ECJ yatrogénico) que en la población no afectada.



Hipótesis alternativas

Fuentes alternativas de infección:

Hoinville y col. (17), buscando pruebas de transmisión directa de EEB de vacas nacidas tras la imposición de la prohibición relativa a

los alimentos, descubrieron que existió un aumento significativo en animales nacidos hasta tres días después de que una vaca posteriormente afectada tuviese una cría, pero no observaron otras diferencias entre las crías de los casos y las vacas que más tarde se vieron afectadas por la EEB. Esta corriente se mantuvo incluso cuando se realizó un ajuste de los animales expuestos que habrían sido sacrificados antes de transcurrir el tiempo suficiente para darse el desarrollo de signos clínicos. Las comparaciones entre las ganaderías, e incluso dentro de las ganaderías, muestran diferencias en la proporción de animales expuestos que desarrollan EEB. Aunque la patología y la dinámica en general de la EEB señalan a una única enfermedad infecciosa con una causa común, no se debe excluir la posibilidad de existan vías y mecanismos alternativos.

Modificación iniciada por pesticidas de la proteína del prión:

En torno a la misma época en la que se introdujeron los piensos con contenido proteínico, las formulaciones lipofílicas de organofosforados se utilizaban preceptivamente para el control de plagas en ovejas y vacas en todo el Reino Unido. Esta regulación no se dio en ningún otro país europeo o americano. Se sabe que estos compuestos traspasan la barrera placentaria y forman vínculos covalentes con proteína de prión fetal. Algunos de estos compuestos contienen “Fosmet” (Phthalidimide), pudiendo ser neurotóxicos y teratógenos.



El comienzo, distribución y epidemia de la EEB coinciden con el uso de estas sustancias. El señor M. Purdey, un granjero de Somerset, Inglaterra (donde predomina la EEB), ha propuesto una hipótesis, según la cual, la utilización generalizada de estos compuestos en el Reino Unido podría explicar esa coincidencia y, además, ser responsable de las 23.000 vacas nacidas después de la prohibición relativa a los alimentos de 1988 que

desarrollaron encefalopatía espongiiforme (18). Su razonamiento es que la fosforilación de la proteína priónica bloquea el acceso a la proteasa y crea una proteína priónica mal doblada, no degradable (PrPsc), que se deposita en el sistema nervioso central, provocando los cambios clínicos, neuropatológicos y bioquímicos que se consideran específicos de la EEB. A parte del señor Purdey, también han habido otras personas que han llamado la atención sobre esta posibilidad. La explicación, desde el punto de vista de la bioquímica, es plausible, pero, patológicamente, las lesiones asociadas al envenenamiento por organofosforados son edemas que afectan a la materia blanca, sinapsis y nervios, diferentes de las de la EEB. Por lo tanto, la sugerencia podría tener relación sólo con una coincidencia sintomática temporal, que puede analizarse experimentalmente. Si es correcta, podría explicar por qué las vacas tratadas con organofosforados desarrollan enfermedades neurológicas, pero no explicaría por qué, en un procedimiento que era obligatorio y se aplicaba a nivel nacional, tantas otras escaparon.

Susceptibilidad genética:

Aunque los homogeneizados de cerebros de animales con encefalopatías bovinas y otras encefalopatías espongiiformes han transmitido una enfermedad idéntica o similar dentro de especies y a través de barreras de especies, por lo general, esto requiere inoculación masiva artificial y la identificación de un huésped susceptible. Para obtener resultados predecibles con inoculación de EEB en ratones, se necesitan receptores engendrados por endogamia o transgénicos. Esto, junto con otras muchas variables genéticas que han surgido de la investigación experimental intensiva, deja sin lugar a dudas la participación de factores genéticos como determinantes de la extensión y el patrón de susceptibilidad. La investigación realizada hasta la fecha identifica los cambios mediados genéticamente en las proteínas priónicas como el mecanismo principal, y la similitud o identidad de la PrP en la EEB con la encontrada en la nvECJ no deja lugar a dudas de que esta transformación

guarda una correlación esencial con los cambios neuropatológicos específicos y de que podría constituir la causa directa. Es difícil ver la forma en que está cifrada esta transformación en ausencia de ácido nucleico en el agente transmisible, y también cómo la actividad soporta la formalina, el calor y los enzimas proteolíticos. Con el suficiente PrP específico que ahora hay disponible, debería poderse:

- a) analizar sus propiedades transmisibles, junto con otras, directamente con uniones y formulaciones purificadas,
- b) buscar pruebas de la modificación de este prión en pacientes con nvECJ,
- c) comparar los amiloides específicos de la EET, química y biológicamente, con otras formas de amiloides. Al darse más notificaciones de casos de EETs, debería ser posible comparar la distribución de polimorfismos en el codón 129 de genes que se codifican para amiloides específicos de EET en familias con pacientes de cualquier tipo de ECJ.

En un estudio de cohortes de vástagos de madres conocidas de ganado vacuno con EEB, Ferguson y col. (17) descubrieron que el comienzo de la enfermedad podría explicarse mejor o completamente por la disposición genética en contraposición a la transmisión vertical (materna), dados algunos diferenciales en la exposición a piensos contaminados de madres enfermas y no afectadas. Esto podría explicar las diferencias en susceptibilidad observadas en las ganaderías y las especies huésped.

Cofactores:

Trabajando en el servicio de neurología de la Comisaría Francesa de Energía Atómica, Lasmezas y col. (1997) descubrieron que todos los ratones inyectados por vía intracerebral con homogeneizados cerebrales de EEB mostraron anomalías neurológicas y muerte neuronal; más del 55% no tenían proteína resistente a la proteasa (PrPres) detectable. No obstante, esto apareció durante el paso consecutivo. Su conclusión es que la PrPres podría participar en la adaptación de las especies, mientras que otro

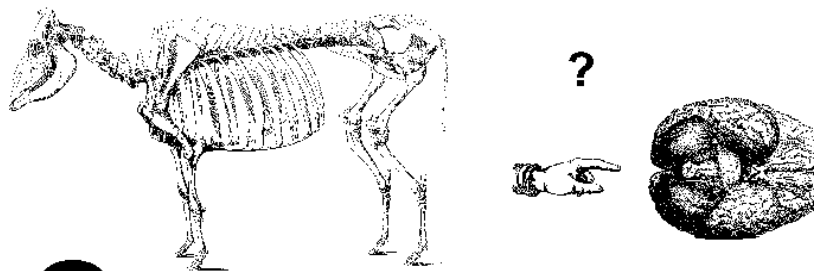


agente no identificado era el responsable de la transmisión de la EEB. Diringer () ha sugerido que debe tratarse de un virus animal interactuando con agregados de proteína priónica mal doblada en la superficie de las células nerviosas.

Nutrición alterada:

Las vacas son, por fuerza, herbívoras. No les gusta, ni necesitan, ni quieren proteínas preformadas provenientes de otros animales o de cualquier otra fuente, porque su anabolismo, alimentación y supervivencia

están dedicadas por entero, durante las horas diurnas al menos, a la formidable tarea metabólica de convertir la hierba y otras plantas en proteínas bovinas únicas, que incluyen sus propias gluco- y lipo- proteínas cerebrales específicas de la especie. Cuando se las alimenta a la fuerza, como así ocurrió, con una sobrecarga artificial de miscelánea proteinácea de sustancias que no pueden metabolizar, tienden a caer enfermas, al igual que cualquier animal cuando le administran alimentos que son descaradamente inapropiados para él. Obviamente, las vacas experimentaron dificultades considerables cuando tuvieron que deshacerse de una proteína mal doblada, estructuralmente alterada, que era resistente a la proteasa. Algunas de estas proteínas fueron excretadas, pero las restantes fueron absorbidas y se trasladaron hacia el interior, desde los linfáticos intestinales a otras vísceras, incluyendo el cerebro, donde los depósitos localizados condujeron a la degeneración esponjosa y el mal funcionamiento neurológico, análogos a los observados en otras formas de encefalopatías espongiiformes. Cuando esta proteína no deseada, ahora PrPSc o alguna otra, es inoculada en homogeneizados cerebrales a otras especies por vía intracerebral, los cerebros de los receptores experimentan problemas similares y los extractos muestran priones mal doblados similares, con o sin alteración por el paso, y qui-



zás con acceso de otros pasajeros potencialmente dañinos, tales como virus murinos latentes. Si las vacas reciben sustancias químicas neurotóxicas en forma de organofosforados lipofílicos y otros pesticidas al mismo tiempo, la consecuencia más probable será un frenesí cerebral resultante en una vaca loca.

Burocracia y política:

Cualquiera que sea la explicación biológica, el hecho es que la EEB aparece como consecuencia de los malos consejos dados a los mediadores burocráticos, y después a los políticos encargados de tomar las decisiones, por parte de los científicos que trabajan, bien como especialistas en laboratorios asesorando a organizaciones cuasi autónomas, no gubernamentales (QUANGOS: quasi-autonomous non-governmental organisations), o como miembros de los Quangos, discutiendo sólo entre ellos, y asesorando después a comités gubernamentales. Esta es una práctica corriente y quizás un marco necesario en asuntos públicos, pero no es uno en el que necesariamente participen la experiencia previa, el juicio maduro, la inmunidad ante presiones políticas y la independencia intelectual. Se dieron, en el caso de la EEB, un importante debate, acciones administrativas y políticas, investigación científica e intercambio de información, dirigidos tanto a la corrección de la situación (se presupone) como a la limitación de daños. En lugar de ello, el resultado fue el pánico, que en el Reino Unido no hizo otra cosa que destruir la economía agrícola y el sustento que de ella se derivaba, además de provocar una oleada tras otra de ansiedad en el mercado doméstico y en las costumbres alimentarias, pérdidas y gastos

monstruosos, tremendas repercusiones internacionales y la matanza de dos millones de vacas bien criadas, excepcionalmente sanas. Los únicos miembros de la sociedad británica que permanecieron impertérritos ante esta matanza sin precedentes fueron los Activistas de los Derechos de los Animales.

Cuando se confirmó la epidemia de EEB, se hizo obvio que el proceso o el agente transmisible ya había entrado en la cadena alimentaria. Pero, al principio, la posibilidad de transmisión a humanos se descartó, probablemente debido al peso de las pruebas negativas provenientes del scrapie. Más tarde, se identificaron unos pocos casos de ECJ en cerebros remitidos tras la autopsia al centro de vigilancia en Edimburgo, donde en 1996 se confirmó que tenían lesiones neuropatológicas similares a las de la EEB, más que las de la clásica ECJ. Por razones anteriormente expuestas, los asesores especializados decidieron que la causa más plausible de estos casos, que de forma atípica aparecieron en personas por debajo de los 40 años, había sido la ingestión del agente transmisible en la comida. Esta conclusión fue aceptada de inmediato, sin consultar a nadie más, y el resultado (también inmediato) fue la prohibición a nivel mundial de la carne de vacuno y productos derivados provenientes del Reino Unido, con los efectos consiguientes anteriormente descritos. A nivel internacional, las advertencias oficiales de que el riesgo, si es que había alguno, era mínimo, fueron ignoradas, si bien las dudas no oficiales en el Reino Unido permitieron que los hábitos alimentarios y el mercado domésticos sobreviviesen. Así, la leche proveniente de vacas de bajo riesgo es considerada segura, a pesar de que la sangre para transfusiones proveniente de humanos sanos con riesgo casi nulo no lo es. Hasta la fecha, no existen pruebas de que se esté dando un aumento apreciable de alguna forma de EET, ni siquiera entre personas sometidas a un riesgo alto de exposición al agente o proceso patógeno de transmisión.

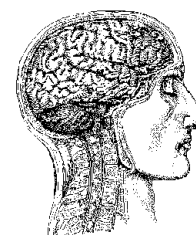
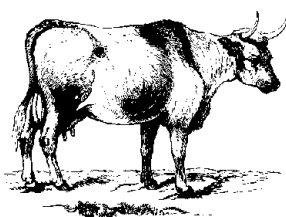
Limitaciones del asesoramiento científico:

Es fundamental reconocer que la neuropatología es una disciplina descriptiva que proporciona ejemplos en abundancia, especialmente de encefalitis y encefalopatías, en los que se dan cambios similares que surgen de causas no similares. Con una enfermedad como la ECJ, que es, en general, muy poco frecuente y, por lo tanto, poco familiar, traslapada con demencias de la edad, incurable y diagnosticable sólo en la autopsia, existen muchas posibilidades de que se pase por alto en la clínica habitual. Los neuropatólogos son conscientes de que la remisión de casos vistos como atípicos podría ser una consecuencia del aumento de conocimientos sobre esta enfermedad, pero rechazan la posibilidad de que la nVEPJ, que aparece en personas jóvenes, pueda parecerse más a la observada en vacas jóvenes que a la de los ancianos. Mientras tanto, los estadísticos, ignorando este aspecto en sus cálculos, consideran que la aparición de la nVEPJ aumentó el riesgo general de uno en un millón a una frecuencia superior, con límites de confianza que van de cero a quizás 1:100.000, lo que significa que no se puede descartar la posibilidad de adquirir la nVEPJ proveniente del agente de la EEB en los alimentos. En términos prácticos, los riesgos, con estos límites de confianza, se evitan constantemente en la vida diaria; de otra manera, la gente no iría nunca en bicicleta, no cruzaría carreteras, ni bebería agua. Sin embargo, esta lógica no se aplica cuando existe una presión política cuyo objetivo es limitar daños, evitar culpas y, en definitiva, declarar la total ausencia de riesgo. Con escasas excepciones (ver "The Times", 25 marzo 1996), los medios de comunicación en el Reino Unido se refieren continuamente a la ECJ como la forma humana o británica de EEB, mientras que en Francia, donde todos los tipos de carne, a excepción de la británica, se consumen libremente, "Le Figaro" observó (14 junio 1998) con interés irónico que la investigación experimental había demostrado que las ovejas (sólo en Gran Bretaña) se habían contaminado con el agente de la EEB durante el período en el que se exportaban ovejas, y los corderos y la carne de cordero estaban a la venta.



Conclusión

A lo largo de 1997, la posibilidad de que se diese un contagio a humanos estaba respaldada por la investigación, que demostró que las inocula de homogeneizados cerebrales de vacas con EEB habían provocado lesiones similares en ratones engendrados por endogamia o transgénicos, y que la PrP en esas lesiones, así como en las vacas donantes, era similar o idéntica a la de la nueva variante (nv) de ECJ. Esto podía querer decir que una PrP malformada es, por sí misma, el agente infeccioso común, o que está producida por el mismo agente infeccioso y modificada por procesos genéticos, o que la EEB y la nvECJ son expresiones fenotípicas independientes de modificaciones similares de priones. Lo cual no quiere decir que un agente transmisible proveniente de la EEB en la carne de vacuno británico sea la causa de la nvECJ, si bien, con criterios de riesgo nulo, la posibilidad aún no se puede excluir. Desde el punto de vista epidemiológico, la distribución selectiva de la EEB, la aparición de nvECJ en personas con riesgo bajo o nulo y la ausencia absoluta hasta la fecha de casos en personas con exposición máxima y continua, han excluido la posibilidad de que se trate de un agente causal directamente infeccioso, a no ser que sea uno que se vuelve patógeno sólo cuando interactúa con factores genéticos u otros intermedios. Dejando a un lado la insistencia en la ausencia total de riesgo, las pruebas científicas recabadas hasta la fecha, tras intensa y constante investigación, son insuficientes para establecer una conexión causal entre la EEB transmisible en vacas y la nv, o cualquier otra forma de ECJ en humanos. No obstante, la aparición e investigación de la EEB han puesto al descubierto la existencia de defectos graves en nuestra comprensión y gestión de las enfermedades transmisibles, tanto reales como potenciales, en vacas y en la cadena alimentaria. Si se hubiese dado un riesgo real en 1985-88, las prácticas convencionales en ali-



mentación y matanza de vacas, y mercadería de productos cárnicos no habrían podido controlarlo.

Las reformas en los mataderos, tales como la separación del tejido nervioso de las vísceras, o la prohibición de la venta de carne con el hueso no habrían superado la contaminación cruzada, tal y como se ha podido comprobar en brotes simultáneos de infecciones con E coli 0157. Cuando en 1974 la responsabilidad de la realización de análisis se trasladó de las autoridades locales a las centrales, se relajaron las normas en mataderos, mercados al por mayor, tiendas y establecimientos de hostelería. La gestión del problema a nivel central por parte del MAFF y las QUANGOS, con la casi total eliminación de la participación de todas las secciones del servicio de salud pública, condujo a acciones preci-

pitadas, mal aconsejadas, motivadas por argumentos científicos poco realistas y, posteriormente, por el pánico político. Escribiendo desde Weybridge en 1991, Bradley (19) llegaba a la conclusión de que no existían pruebas de que la EEB o el scrapie constituyesen una amenaza para los humanos. A pesar de la riqueza en investigación original realizada desde entonces, ésta podría seguir siendo la verdad subyacente.

Es corriente ver a la ciencia organizada, la burocracia y el gobierno como agencias dedicadas a la prevención de desastres tales como epidemias, pero en el caso de la etiología y la propagación de la EEB, no se puede negar que el papel que han escogido ha sido más bien el inverso. No obstante, su respuesta ante el pro-

blema, que ellos mismos crearon, podría conducirnos al final, indirectamente, a la tranquilidad, aunque con un coste enorme e innecesario. Si se quiere proteger el bolsillo público así como la salud pública en este tema, es momento de resucitar la función pre-1974 de las autoridades locales, que les concedía un papel independiente y ejecutivo en la detección y control de todas las formas de enfermedad potencialmente comunicables, y en la seguridad de los alimentos, el agua, la atmósfera y otros riesgos que pudiesen surgir en su circunscripción.

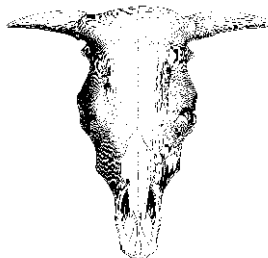
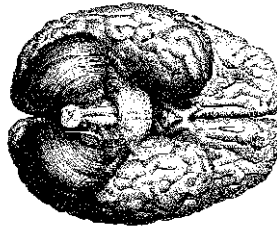
La falibilidad de la función de la salud pública en estos temas se predijo antes de la reorganización de 1974-75, y desde entonces se ha puesto de manifiesto en muchas ocasiones.

GLOSARIO:

- SCRAPIE: tembladera
- EEB: Encefalopatía Espongiforme Bovina.
- EETs: Encefalopatías Espongiformes Transmisibles.
- ECJ: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- nvECJ: nueva variante de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- MAFF: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación del Reino Unido.

Referencias:

- 1 Bovine Spongiform Encephalopathy: A Prigrress Report, December 1997. Ministry of Agriculture, Food and Fisheries, London: HMSO.
- 2 Cifras de vigilancia mensual de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Reino Unido). Weekly Report, Scottish Centre for Infection and Environmental Health, Glasgow, 1998.
- 3 Patterson WJ, Dealler S. J Pub Health Med. 1995; 17; 261.
- 4 Brown P. Can J Vet Research 1990; 54; 38.
- 5 Wilesmith JW et al. Veterinary Record 1992; 130; 90.
- 6 Prusiner SB et al. Cell 1990; 63; 673.



- 7 Prusiner SB, Scott MR. Ann Res Genetics 1997; 31; 139.
- 8 Collinge J et al. Nature 1996; 383; 685.
- 9 Lazemas CI. Science 1997; 275; 402.
- 10 Pearson GR et al. Veterinary Record 1992; 131; 307.
- 11 Haywood AM. New Eng J Med 1997; 337; 1821.
- 12 Bruce ME et al. Nature 1997; 389; 498.
- 13 Hill AF et al. Nature 1997; 309; 448.
- 14 Wells AH et al. Brain Pathology 1991; 1; 69.
- 15 Van Dujin CM et al. Lancet 1998; 351; 1081.
- 16 Hoinville LJ et al. Veterinary Record 1995; 136; 312.
- 17 Ferguson NM et al. Proc R Soc Lond B 1997; 264; 1445.
- 18 Purdey M Med Hypoth 1996; 46; 445.
- 19 Bradley R European J Epid. 1991; 7; 532.

Ver también:

Diringer H. Lancet 1995; 346; 1208.
Wyatt JM et al. Vet Rec 1991; 129; 233.
Schreuder BEC. Vet Q 1993; 15; 167.
Guarda F. Schweizer Arch fur Tierheilkunde 1995; 137; 101.
Wells GA, Wilesmith JW. Brain Pathology 1995; 5; 91.
Baker HF, Ridley RM. Brain Res Bulletin 1996; 40; 237.
Nathanson N et al. Amer J Epid 1997; 145; 959.
Donnelly CA et al Phil Trans R Soc Lond B 1997; 352; 781.
Schreuder BE et al. Vet Rec 1997; 141; 187.
Poser SR Deutsche Med Wochenschrift 1997; 122; 1099.
Zeidler M et al Lancet 1997; 350; 903.
Ibid Lancet 1997; 350; 908.
Wilesmith JW et al. Vet Rec 1997; 141; 239.
MAFF. BSE Enforcement Bulletins, monthly.
MAFF. BSE in Great Britain. Progress Report, June 1998.

Contacto:
Gordon T. Stewart,
Glenavon, Clifton Down, Bristol,
BS 8 3HT, UK Reino Unido.
Tel/fax: 0117 973 6532.
Correo-e: <g
stewart@gifford.co.uk>.



Ms Sue Bonsanti,
Secretary, the BSE Enquiry,
Hercules Hoise,
Hercules Road,
LONDON SE1 7DU.

Dear Ms Bonsanti,

Les escribo en relación al informe publicado en el periódico “Daily Telegraph” el lunes 17 de mayo en el que se sostiene que la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) “nunca fue una amenaza para los humanos”.

Quizás recordarán que presenté un informe sobre la EEB en su oficina el 21 de octubre de 1998 en el que sugería que la evidencia epidemiológica recogida hasta la fecha no respaldaba la asunción de que existe una relación entre la EEB en algunas ganaderías vacunas en el Reino Unido y una nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en humanos, o algún riesgo de contraer esta forma de enfermedad neurológica por parte de los humanos a través del consumo de carne proveniente de vacas criadas en el Reino Unido. No discutí la posibilidad de que existiese un agente o un mecanismo transmisible común en estas ganaderías alimentadas con menudillos que contienen proteína animal, o que una proteína priónica anormal estaba presente en el cerebro y el tejido linfático como causa o consecuencia de todas las formas de encefalopatía espongiforme. Desde entonces, he analizado los subsiguientes informes de datos del MAFF (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación del Reino Unido), los Departamentos de Salud británicos y la literatura médica. No veo motivo para cambiar mi punto de vista, según el cual, independientemente del origen de la EEB y los experimentos de transmisión en animales, todavía no se han aportado pruebas epidemiológicas en favor de una relación causal entre la EEB y la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Señalaría también que, además de las investigaciones microbiológicas, bioquímicas e inmunológicas respaldadas por los Consejos de Investigación, tenemos la necesidad de mejorar el actual método de obtención y análisis de datos epidemiológicos.

Agradecería que fuesen tan amables de llamar la atención de la Comisión de Investigación sobre esta carta como artículo suplementario a mi informe.
Atentamente,

Profesor G.T. Stewart
25 Mayo, 1999.