

NUEVA ENFERMEDAD DE LOS BOVINOS: ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME

RICARDO MORENO CHAN

LILIANA M. VALDÉS VÁZQUEZ

*Laboratorio de Microbiología Experimental
Departamento de Virología e Inmunología Facultad
de Medicina Veterinaria y Zootecnia Universidad
Nacional Autónoma de México Ciudad
Universitaria, 04510, México, D.F.*

| | |
|---|-----|
| I. Introducción..... | 276 |
| II. Etiología | 278 |
| 1. Virus no convencional | 278 |
| 2. Virino..... | 279 |
| 3.Prion | 279 |
| 4.Virus filamentosos no convencionales | 280 |
| III. Epidemiología | 281 |
| 1.Distribución e incidencia | 281 |
| 2.Hospederos susceptibles | 282 |
| a). Encefalopatías espongiiformes en animales de zoológico | 283 |
| b). Encefalopatía espongiiforme felina | 284 |
| 3.Transmisión | 285 |
| 4.Factores predisponentes | 287 |
| IV. Signos clínicos | 288 |
| V. Anatomopatología | 290 |
| 1.Alteraciones posmortem | 290 |
| 2.Histopatología | 290 |
| VI. Diagnóstico | 291 |
| 1.Clínico..... | 291 |
| 2.Laboratorio | 292 |
| 3.Criterios de diagnóstico usados en el Reino Unido | 293 |

| | |
|--|-----|
| A. Positivo | 293 |
| B. Negativo | 294 |
| C. Inconclusivo | 294 |
| D. No resuelto | 294 |
| VII. Tratamiento | 294 |
| VIII. Prevención | 295 |
| IX. Reglamentaciones establecidas en los países afectados para el control y erradicación de la EEB | 296 |
| 1. Gran Bretaña | 296 |
| 2. Comunidad Económica Europea | 297 |
| 3. España | 298 |
| 4. Estados Unidos de Norteamérica | 299 |
| 5. Canadá..... | 299 |
| 6. México | 300 |
| X. Aspectos de salud y salubridad publica | 300 |
| Referencias | 302 |

I. Introducción

La encefalopatía espongiforme bovina (EEB) es una encefalopatía progresiva, degenerativa y transmisible de los bovinos mayores de 3-4 años de edad, de etiología no bien definida, pero probablemente producida por un agente semejante al del Scrapie de los ovinos, con el que tiene gran parecido neuropatológico. Es de largo periodo de incubación, caracterizada por vacuolización de la sustancia gris y degeneración espongiforme del neurópilo de la medula oblongada, con alteraciones en el temperamento y desenlace fatal (22, 41, 50, 54). Esta enfermedad esta considerada como

miembro del grupo de las encefalopatías espongiiformes transmisibles subagudas, dentro de las cuales se encuentran el Scrapie de la oveja -prototipo del grupo-, la encefalopatía transmisible del visón, la enfermedad caquética crónica del alce y el ciervo, la encefalopatía espongiiforme de los animales de zoológico, la encefalopatía espongiiforme felina, y las que afectan al ser humano como la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, el síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker y el Kuru (17, 52, 53).

En la primavera de 1985, se presentaron los primeros casos de esta enfermedad que afectó al ganado bovino del Sur de Inglaterra (16, 19, 60), posteriormente fue identificada en noviembre de 1986, por su Laboratorio Central Veterinario (17,40,58,65), donde se investigaron dos cerebros de bovinos procedentes del suroeste y del sureste de Inglaterra. El examen histopatológico de los cerebros reveló vacuolización en la sustancia gris y en las neuronas de la médula oblongada, con degeneración espongiiforme del neurópilo, que son lesiones consideradas como típicas del Scrapie del ovino y del caprino, por lo que a la enfermedad se le denominó Encefalopatía espongiiforme bovina, que algunos autores han llamado Enfermedad de la vaca loca, debido a que en ciertos casos el cuadro clínico presenta una notable conducta errática (17,19,40,65).

El padecimiento se extendió rápidamente por el territorio de Inglaterra y Gales, alcanzando el sur de Escocia, Irlanda del Norte y la República de Irlanda (7,16, 19). En Irlanda del Norte se detectó el primer caso de EEB el 28 de noviembre de 1988, en una vaca Holstein/Friesian, y en la República de Irlanda en 1989 (16). Fuera del Reino Unido, la enfermedad se identificó en 1990 en el Sultanato de Omán, en 2 vacas Jersey, de un grupo de 14 vaquillas preñadas importadas de Inglaterra en 1985 (12,23,40). Por otra parte, la enfermedad fue también identificada en las Islas Malvinas en un animal

importado de Gran Bretaña (1, 31). Mientras que en el continente Europeo, el primer caso de EEB se reconoció oficialmente en Suiza en noviembre de 1990 (16, 17), en un bovino de la raza Holstein de 6 años de edad, y originario de ese país, donde posteriormente se reportaron mas casos de la enfermedad en animales que habían sido alimentados con harina de carne y hueso, de origen desconocido (31). Asimismo en Francia, las autoridades reportaron la enfermedad en la provincia de Bretaña en febrero de 1991, con la presentación posterior de varios casos mas, cuya fuente de infección no pudo precisarse (31).

II. Etiología

La naturaleza del agente etiológico de la EEB, no se conoce aun y es objeto de constante investigación. Se han emitido numerosas hipótesis a este respecto, de las cuales destacan 4 modelos que a continuación se mencionan:

1. *Virus no convencional*

Debido a que las técnicas de microscopía óptica y electrónica, no han revelado modificaciones celulares, que manifiesten la acción o presencia de un virus o de una bacteria y como ademas tampoco se han detectado acidos nucleicos, ni observado estructuras que hagan suponer la posibilidad de la acción de un virus como los que conocemos, a los agentes responsables de las encefalopatías espongiiformes se les ha llamado "agentes transmisibles no convencionales", o virus lentos no convencionales, llamados así por presentar ciertas características como un largo período de incubación de la enfermedad, gran resistencia del agente a los tratamientos fisicoquímicos, y la ausencia de respuesta inmunológica en el hospedero (17,31,53).

2. *Virina*

Esta hipótesis considera al agente de la enfermedad, como partículas infecciosas que pueden replicarse activa o pasivamente y que contienen un ácido nucleico -no detectado aun- de muy bajo peso molecular estimado en menos de 10^5 Da, y por consiguiente con una información genética tan reducida o insuficiente para codificar sus proteínas, que su genoma tendría que estar protegido por una proteína codificada por el huésped. Este agente, con las propiedades anteriores, es considerado como un "virino" y la ausencia de respuesta inmunológica a la infección, estaría justificada, por la inexistencia de antígenos extraños (17, 21, 42). En esta hipótesis, el problema crítico estaría centrado esencialmente, en la identificación del supuesto ácido nucleico.

3. *Prion*

Prusiner et al. en los años setenta, emitieron la hipótesis de los priones (proteínas infecciosas). La investigación de este grupo demostró la acumulación de una proteína la PrP (proteína resistente a las proteasas) en fracciones purificadas de cerebros infectados (17, 46, 56). Asimismo, comprobaron también que esta proteína estaba presente en cerebros de animales no infectados, lo que condujo a la descripción de dos formas proteicas: una celular la PrP-c componente normal del Sistema Nervioso Central y una forma anormal, la PrP-Sc presente en gran cantidad en el Sistema Nervioso de los individuos y de los animales infectados natural o experimentalmente por el supuesto agente de la enfermedad. Además también descubrieron que la PrP-c y la PrP-Sc, están codificadas por el mismo gen que se transcribe de manera idéntica, en el animal infectado que en el animal sano (17). Sin embargo no todos los investigadores admiten de manera

general que la PrP tenga un papel decisivo en las encefalopatías espongiformes (17). Hasta el momento, no se ha demostrado la presencia de ácidos nucleicos en este tipo de agentes, que sin embargo, son capaces de reproducir experimentalmente la enfermedad (19), y debido a su estructura, no provocan la formación de anti cuerpos en el animal afectado, ni producen inmunosupresión en el mismo, por lo que no existe la posibilidad de realizar una exploración serológica con fines de diagnóstico epidemiológico (46, 50).

4. Virus filamentoso no convencional

En estudios ultraestructurales de encéfalos de vacas con EEB, se demostró la presencia de fibrillas semejantes a las observadas en el Scrapie de los ovinos, que son consideradas como el agente etiológico (22, 25). Estas fibrillas, descritas en 1981 en cerebros de ovinos infectados de Scrapie, se denominaron, fibrillas asociadas a Scrapie (SAF) (49). Posteriormente, en 1986, se demostró la existencia, entre los dos filamentos que forman las SAF, de un espacio suficiente para alojar una sola hebra, y especularon que las SAF podían ser virus de configuración filamentosa. Las observaciones en microscopía electrónica, han demostrado que algunos filamentos identificables de las SAF, que se sitúan en medio del enrollamiento helicoidal, desaparecieron después de tratarlos con una enzima que degrada ácidos nucleicos (17). Estas fibrillas que son muy comunes en las encefalopatías espongiformes, se componen de agregados patológicos de la proteína PrP (proteína resistente a las proteasas) (8,25). Sin embargo, algunos investigadores sugieren que se trata solamente de un producto neuropatológico, relacionado con la multiplicación del agente y que por lo tanto, no constituye el agente propiamente dicho (17).

Por lo expuesto anteriormente, la naturaleza del agente infeccioso de la EEB no se conoce aun y es objeto de constante investigación por parte de la comunidad científica.

III. Epidemiología

1. Distribución e incidencia

En Inglaterra hasta el 31 de enero de 1992, fueron confirmados 47,013 casos de EEB en un total de 16,028 granjas, y la mayoría de los casos se reportó en el sur y sureste de este país (17, 60, 64). Esta enfermedad también se detectó en las Islas Jersey, Guernsey y Man (41).

En Irlanda del Norte, durante 1990, se reportó una incidencia anual de 2-3 casos confirmados de EEB, por cada 10,000 vacas adultas de ganado de engorda y de lechería, que constituyen aproximadamente un décimo de los casos confirmados en Gran Bretaña (16). Para fines de 1991, la incidencia acumulativa reportó 337 casos confirmados de EEB en este país (31).

En la Republica de Irlanda la incidencia se ha mantenido baja ya que para 1990 se informó de 14 casos confirmados de esta enfermedad (16). En 1991 el numero de casos ascendió a 46 (31).

En el Sultanato de Omán en 1990, la enfermedad se identificó en 2 vacas Jersey de un grupo de 14 vaquillas preñadas, que habían sido importadas de Inglaterra en 1985 (12, 23, 40).

En el continente Europeo, el primer caso se reconoció oficialmente en Suiza en noviembre de 1990, y posteriormente se identificaron formalmente once casos. En Francia, se han reportado cinco casos de esta enfermedad (en la costa armoricana, en Ileet-Vilaine, en la Mancha y en PuyuDôme).

No se ha registrado oficialmente ningún caso en el resto de los países de la Comunidad Europea (Cuadro 1) (17, 44).

CUADRO 1
TOTAL DE CASOS DE EEB CONFIRMADOS EN VARIOS PAISES
(31 DICIEMBRE 1991) (31)

| <i>país</i> | <i>No. Casas</i> |
|-----------------------|------------------|
| Gran Bretaña | 47,013 |
| Irlanda del Norte' | ~3-37 |
| República de' Irlanda | 4~6 |
| Suiza | 11 |
| Francia | 5 |
| Sultanato de Omán | 2 |
| Islas Malvinas | 1 |

La distribución geográfica de la EEB, y de otras encefalopatías espongiiformes, que afectan al ser humano así como a una variedad de animales domésticos y salvajes, se resume en el Cuadro 2 (24).

2. Hospederos susceptibles

Esta enfermedad ha sido observada principalmente en el ganado de la raza Holstein/Friesian, entre tres y seis años de edad (7, 48, 54, 58). El Servicio Veterinario de Gran Bretaña, confirmó la ocurrencia de esta enfermedad en ganado Ayrshire, Guernsey y Jersey (50).

En Gran Bretaña, la mayoría de los casos de EEB se ha presentado en ganado productor de leche, 10 que se atribuye, a la alta tasa de alimentación con raciones concentradas en los hatos lecheros (16).

CUADRO 2
DISTRIBUCIÓN DE LAS ENCEFALOPATIAS
ESPONGIFORMES

| <i>Huésped</i> | <i>Enfermedad</i> | <i>Distribución</i> |
|--------------------|--|---------------------|
| Humanos | Kuru | Nueva Guinea |
| | Creutzfeld-Jacob (CJD) | Mundial |
| | Gerstmann-Stratissler | |
| | Scheinker | Mundial |
| Ovejas y cabras | Scrapie | Mundial |
| Mula, venado, alce | Enfermedad Caquética | E.U.A. |
| | Crónica (CWD) | |
| Visión | Encefalopatía espongiforme | Norte America |
| | del visón | Europa |
| Bovinos | Encefalopatía espongiforme bovina (EEB) | Reino Unido |
| | | Irlanda |
| | | Suiza |
| | | Francia |
| | | Omán |
| | | Malvinas |
| Ungulados exóticos | EE de animales de zoológico | Reino Unido |
| Gatos | Encefalopatía espongiforme | Reino Unido |
| | Felina (EEF) | |

a). Encefalopatías espongiiformes en animales de zoológico

Se han reportado encefalopatías espongiiformes con características clínicas y patológicas semejantes a la EEB, en 5 especies exóticas de rumiantes y en un puma que habitaban en parques naturales y zoológicos de Inglaterra.

Los animales afectados son:

- El oryx árabe (*Oryx leucoryx*) (2, 34)
- El gran kudu (*Tragelaphus strepsiceros*) (14, 34)

- El alce (*Taurotragus oryx*) (20)
- El nyala (*Tragelaphus angasi*) (26)
- El gemsbook (*Oryx gazella*) (26)
- El puma (*Felis concolor*) (66)

La mayoría de estos animales fueron alimentados con dietas que contenían harinas de carne y hueso, antes de que se prohibiera la utilización de las mismas en la alimentación animal. Se realizaron estudios de transmisión experimental en ratones, los cuales fueron inoculados intracerebralmente con material cerebral procedente de un nyala y un gran kudu, causando una encefalopatía espongiiforme en estos roedores. Sin embargo, existen diferencias entre esta enfermedad y la EEB; tanto el curso clínico como la edad de presentación es menor en los animales salvajes que en los bovinos domésticos, lo anterior puede indicar que exista una mayor susceptibilidad en los ungulados exóticos a adquirir la infección (31).

b) Encefalopatía espongiiforme felina (EEF)

En enero de 1990, se confirmaron doce casos de una nueva encefalopatía en gatos domésticos adultos, en varios lugares del Reino Unido (36, 42, 68). La encefalopatía espongiiforme felina (EEF), es experimentalmente transmisible a ratones, mediante la inoculación intracerebral de tejidos de cerebros de animales afectados. Parece probable que al igual que los ungulados exóticos, la EEF sea el resultado de una infección de origen alimentario, sin embargo, no han habido suficientes casos de EEF como para identificar la fuente de infección. Es difícil que la EEF se convierta en una epidemia a gran escala, similar a la que se presentó en los bovinos, debido a que la infección no se recicla de gato a gato a través de los alimentos, como probablemente si ocurrió en la EEB (31).

3. *Transmisión*

Estudios epidemiológicos realizados en Gran Bretaña e Irlanda del Norte, informaron que la fuente mas común de infección para el ganado, fue la alimentación con harinas de carne y hueso contaminadas con un agente semejante al del Scrapie de los ovinos (16, 55).

Las investigaciones epidemiológicas realizadas, descartaron el contacto directo entre bovinos y ovejas, como una fuente de exposición a la infección para el ganado (67). Por otra parte, los estudios realizados en Gran Bretaña, no han informado la transmisión horizontal de la EEB entre ganado sano y ganado enfermo y por lo tanto animales importados, no pueden ser referidos como una fuente de infección para el ganado nativo, excepto que sus despojos hayan sido utilizados en la alimentación animal (16).

La EEB bajo condiciones naturales no parece transmitirse verticalmente (23), sin embargo, se sigue investigando esta posibilidad realizando transferencia de embriones y siguiendo cuidadosamente la salud de animales descendientes de vacas donde fue confirmada la EEB (41). No obstante lo anterior, esta posibilidad no puede excluirse definitivamente, a juzgar por lo que se presenta en el Scrapie de la oveja, donde si se ha comprobado la transmisión vertical, al menos en útero o inmediatamente después del parto, en donde la placenta parece contener material infeccioso. Es interesante mencionar que en 1990, en un zoológico de Londres, un joven antílope Kudu de 19 meses de edad, murió a consecuencia de una encefalopatía esponjiforme, a pesar de no haber ingerido harina de carne contaminada, sin embargo su madre había muerto de la misma enfermedad 13 meses antes (17).

No ha sido posible demostrar que el agente del Scrapie y el de la EEB puedan transmitirse a través de la leche o el

calostro; sin embargo, se están realizando en Gran Bretaña estudios con 330 terneras nacidas de vacas afectadas de EEB, lo cual permitirá en un futuro una respuesta a este respecto (17).

A pesar de que el agente del Scrapie parece ser transmisible a los bovinos por la vía oral en los que provoca la EEB, los numerosos trabajos efectuados sobre esta enfermedad no han demostrado que pueda transmitirse al hombre (17).

Estudios de transmisión experimental con cerdos (15) y ratones (5,6,18) revelaron que estas especies son susceptibles al agente de la EEB, el cual parece encontrarse en el cerebro de animales afectados. En el ratón la EEB se ha podido transmitir experimentalmente, mediante la administración oral diaria de pequeñas cantidades de cerebro y fluido cerebro espinal, de vacas muertas de EEB, con manifestación de signos clínicos y lesiones patológicas de 15 a 18 meses después de iniciada la alimentación con el material infeccioso, los signos clínicos consistieron en debilidad, tremor episódico y parálisis (40). Así también Dawson en 1990 en Gran Bretaña, reprodujo por primera vez la enfermedad en un cerdo, por medio de la inoculación intracerebral de material infeccioso procedente de una vaca afectada (15, 17).

Baker *et al.* en 1993 (69), realizaron estudios de transmisión experimental en 4 monos titi (*Callithrix jacchus*) machos, entre 8 y 14 meses de edad, los cuales fueron inoculados intracerebral e intraperitonealmente, con homogeneizados de cerebro fresco de bovinos afectados de EEB y de ovejas afectadas de Scrapie. Los animales inoculados con material contaminado con Scrapie, desarrollaron signos neurológicos entre 38 y 42 meses y los animales inoculados con material contaminado con EEB desarrollaron signos neurológicos entre 46 y 47 meses. La examinación posmortem reveló encefalopatía espongiiforme especialmente en el núcleo basal y en el diencéfalo de estos animales.

La experiencia de Middleton y Barlow en 1993, en ratones C57Bl y CRR, alimentados con tejidos extraneurales de bovinos afectados de EEB, indicó que es muy remota la posibilidad de la transmisión de la enfermedad, por vía oral con tejido no nervioso (70).

4. Factores predisponentes

En 1981, la población de ganado ovino en Gran Bretaña, se incrementó en un 16%, por lo que aumentó el número de rebaños infectados con Scrapie, el cual ha afectado al ganado ovino del Reino Unido desde hace aproximadamente 250 años (53). Por lo tanto, el número de ovejas (probablemente afectadas con Scrapie), incluidas en la elaboración de harinas de carne y hueso aumentó (53). Por otra parte, en Gran Bretaña en 1980 (17), por diversos motivos, (económicos, mejorar la fracción proteica, etc.), se suspendió el tratamiento de extracción de grasas con solventes hidrocarbonados (hexano) en la elaboración de harinas de carne y hueso y se cambió el proceso utilizando sistemas de bajas temperaturas (45).

Las circunstancias antes mencionadas pudieron favorecer la sobrevivencia y perpetuación del agente del Scrapie en las harinas de carne y hueso (11,41,54,63,65). Se ha especulado además, que el ganado bovino ha sido siempre susceptible al agente causal del Scrapie de los ovinos, pero que la exposición en el pasado no había sido suficiente, como para provocar los casos clínicos que actualmente se están presentando (41, 42).

Existen dudas respecto a la existencia de una predisposición de raza en la EEB, debido a que la mayoría de los animales afectados pertenecen a la raza Holstein/Friesian, sin embargo, es necesario considerar que es la raza con mayor distribución en Gran Bretaña (59, 64).

En un estudio epidemiológico prospectivo realizado en Gran Bretaña en 1991, en relación con la incidencia de la EEB

y tomando en consideración diferentes tipos de transmisión de esta enfermedad, se consideraron tres posibles alternativas:

- a). La primera de ellas menciona que, en caso de que no exista la transmisión vertical ni horizontal en la EEB, el número de casos de esta enfermedad, va a continuar con una tendencia de incremento hasta mas o menos 1992, después del cual se experimentara probablemente un descenso mas o menos rápido y el número de casos va a ser insignificante para 1996 (17, 19,60).
- b). La segunda posibilidad menciona que si la transmisión vertical se produce, la extinción de esta enfermedad sería posiblemente previsible para 1999 (17, 19, 60).
- c). Final mente la tercera posibilidad (la mas grave)menciona que si la transmisión horizontal se ha estado produciendo como un evento aún no demostrado, entonces, la perspectiva es bastante sombría (9, 19, 41).

IV. Signos clínicos

La enfermedad se observa principalmente en ganado Holstein/Friesian, el cual presenta una sinología clínica relativamente constante, un curso progresivo de 1 a 6 meses o hasta mas de un año (de seis a ocho semanas en promedio) (17, 58), largo período de incubación (4 y 5 años) (62, 67), que puede ser menor debido a que se informó de animales enfermos con edades entre 2 y 3 años (35).

En Gran Bretaña en abril de 1985, en un hato de ganado, se observaron signos clínicos de aprensión, hiperestesia, temores, incoordinación motriz, hipermetría y alteraciones del comportamiento como agresividad (40, 48, 58). En ese mismo país en 1988, en 156 casos confirmados de EEB, se observó principalmente sinología nerviosa, de agresividad, dificultades en la locomoción, disminución en la producción

láctea, y pérdida de peso (65).

Wilesmith *et al.* en un estudio realizado en 192 casos confirmados de EEB, evaluaron la presentación de los signos nerviosos de los animales afectados en tres aspectos: a) comportamiento, b) sensibilidad, y c) postura y movimientos. De esta evaluación se concluyó que los signos mas frecuentes en los tres grupos fueron aprensión, frenesí, ataxia, temores, caídas, hiperestesia táctil y auditiva, posición anormal de la cabeza y agresividad. Otros signos menos frecuentes fueron disminución en la producción láctea, pérdida de la condición corporal (a pesar de que el apetito se mantuvo), exoftalmos, salivación, lacrimacion, actitud de lamer objetos; el prurito no fue observado de manera constante, y se consideró como una diferencia con la sinología del Scrapie de la oveja (65).

Posteriormente Wilesmith *et al.* en 1992 (61), realizaron una descripción clínica de 17,154 casos confirmados de animales afectados por esta enfermedad; en ellos, los signos presentados con mayor frecuencia fueron: aprensión, hiperestesia táctil y auditiva y ataxia, los cuales se encontraron en el 97% de los casos.

En Irlanda del Norte, Denny *et al.* en una evaluación de 1988 a 1990 (16), consideraron como signos clínicos mas frecuentes: aprensión (89.6%), hipersensibilidad (82.3%) y cambio en el temperamento (81.1%). Solamente 6 (3.7%) de los casos, no mostraron al menos uno de estos signos clínicos.

Asimismo, Cranwell *et al.* en 1988 en un estudio realizado en bovinos afectados con EEB, mencionan como signos mas frecuentes: cambios en la conducta (agresividad), aprensión, ataxia posterior, y temores (13).

Todos los estudios concuerdan en que la enfermedad se presenta repentinamente en animales adultos, de cualquier raza y sexo, y que el cuadro clínico puede variar ligeramente de unos animales a otros. Además de la sinología ya

mencionada, se han detectado de forma mas inconstante los siguientes signos: pérdida rápida de la condición corporal, aun conservando el apetito; descenso brusco de la producción lechera y rigidez de las orejas (19).

Por su parte el Servicio Veterinario de Gran Bretaña en 1988, informó que los signos clínicos mas comunes en animales que padecieron la EEB fueron los siguientes: anormalidades en la conducta (aprensión, agresividad, timidez, ansiedad, temor, frenesí); anormalidades en la marcha (hipermetría, caídas); disminución en la producción de leche y pérdida de la condición corporal (50).

Recientemente Dormont *et al.* reportaron en 1992, que los animales afectados se muestran nerviosos y tímidos, se mantienen a distancia del hato, rascan el suelo, se lamen continuamente el hocico o los flancos, se niegan a entrar a la sala de ordeño donde se muestran agresivos especialmente cuando se les ordeña; a veces rechinan los dientes y se ponen a temblar, muestran hiperestesia, las orejas presentan movimientos frecuentes (tiemblan o se orientan-hacia atrás); ataxia, marcha insegura y caídas frecuentes (17).

V. Anatomopatología

1. Alteraciones posmortem

La EEB no presenta lesiones macroscópicas significativas, las alteraciones mas importantes sólo son apreciables mediante el estudio histopatológico del Sistema Nervioso Central, en el que domina un cuadro de degeneración espongiiforme (57, 58).

2. Histopatología

El examen de cerebros provenientes de 4 hatos de Gran Bretaña, demostró cambios degenerativos bilaterales y

simétricos en la materia gris del tallo cerebral, y en el neurópilo encontraron numerosas microcavidades, que recuerdan la imagen del corte de una esponja, 10 que se conoce como degeneración esponjiforme (58). Estas microcavidades, pueden ser simples o múltiples y presentar una forma ovalada o esférica. En el pericarión tanto de las neuronas como neuritas, del núcleo dorsal del nervio vago de la médula oblongada, se observaron gran cantidad de vacuolas ocupando casi todo el citoplasma neuronal; junto a la vacuolización neuronal, se observó degeneración y necrosis aislada de neuronas, con una moderada gliosis que acompañó a los cambios degenerativos. Una característica inconstante fue una ligera infiltración mononuclear perivascular en las células del tallo del parénquima cerebral (7,58).

Las lesiones observadas en animales afectados por la EEB, se localizan simétricamente en determinados centros nerviosos, especialmente de la médula oblongada, siendo el núcleo dorsal del nervio vago, núcleo del tracto solitario y el tracto espinal del nervio trigémino, los mas frecuentemente afectados (19).

El cambio observado en la mayoría de los casos, fue la degeneración esponjiforme, en el neurópilo de la materia gris de la médula oblongada (7, 57), la cual es característica de otras encefalopatías esponjiformes transmisibles subagudas de los animales y el hombre (17).

VI. Diagnóstico

1) Clínico

La sinología clínica que presentan los animales afectados por la EEB, se resume en un cambio de conducta con trastornos nerviosos, de aprensión, ataxia e hiperestesia. Los animales con una combinación de estos tres signos, durante mas de un mes y tomando en cuenta aspectos epizootiológicos tales como

la edad, tipo de alimentación y procedencia del ganado, pueden ser considerados como casos probables de EEB. (31,61, 65). Sin embargo, aunque los signos pueden sugerir la enfermedad, el diagnóstico clínico nunca es definitivo y siempre debe realizarse un diagnóstico que sea diferencial, con otras condiciones patológicas de manifestaciones parecidas pero de causas diferentes como la hipomagnesemia (38), acetonemia, listeriosis (19), rabia, tumores cerebrales, e intoxicaciones; 10 que indica que la sinología de la EEB no es de alguna manera específica.

2. *Laboratorio*

En animales vivos, no existe ningún método de laboratorio capaz de detectar la EEB. Se han realizado estudios bioquímicos, hematológicos y encefalográficos, pero ninguno ha proporcionado resultados que puedan ayudar en el diagnóstico antemortem de esta enfermedad (3, 28, 47, 48, 51).

El diagnóstico de laboratorio de la EEB, se basa en el hallazgo de lesiones histopatológicas, consistentes esencialmente en vacuolización del pericarión neuronal y en procesos de degeneración esponjiforme en el neurópilo de la materia gris del Sistema Nervioso Central (40, 57, 58).

Wells *et al.* en 1987 (58), informaron de una alternativa más de diagnóstico para esta enfermedad, que consiste en detectar por microscopía electrónica, la presencia de las llamadas fibrillas anormales, denominadas fibrillas asociadas al Scrapie (SAF), en extractos de cerebros de animales afectados (17, 30, 58), fibrillas que no se encontraron en extractos de cerebros de nueve bovinos de la raza Holstein/ Friesian sanos muestreados de un rastro (39, 58).

Las SAF han sido observadas también, en extractos de cerebros de animales de laboratorio como el ratón (60),

inoculados experimentalmente con el agente del Scrapie, y en encéfalos humanos con la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (30,50).

Un elemento importante de las fibrillas, es la detección de una glicoproteína codificada por un gen que se encuentra en varias especies, incluyendo ovejas y cabras. El mensajero RNA de transcripción de este gen, se encuentra en cantidades similares tanto en cerebros infectados con Scrapie como en los no infectados; sin embargo, solamente en el Scrapie y en enfermedades asociadas, se ha encontrado una proteína fibrilar conocida como PrP (proteína resistente a las proteasas), que parece ser un producto patológico de la infección, o el agente mismo (17).

Con el conocimiento anterior se establece que en la actualidad, el diagnóstico clínico de la EEB sólo puede ser presuntivo en virtud de que la signología observable no es específica, reservando la opinión final del diagnóstico, al examen histopatológico, que debe descubrir procesos degenerativos de vacuolización en el neurópilo de la materia gris y en el pericarión neuronal de la médula oblongada, con una distribución simétrica bilateral (58), previniendo que, la vacuolización de las neuronas del núcleo rojo no se considera como lesión de importancia en el diagnóstico de la EEB. Además, existen diagnósticos alternos como son, la detección de las fibrillas asociadas al Scrapie (SAF) o su componente, una proteína modificada por el huésped, la PrP, en cerebros frescos de animales que padecen la enfermedad, todo esto con el auxilio de la microscopía electrónica.

3. Criterios de diagnóstico usados en el Reino Unido A.

Positivo.

Cuando la vacuolización que afecta al neurópilo de 18.

materia gris y al pericarión neuronal tiene una distribución simétrica bilateral (58).

Nota: La vacuolización neuronal en el núcleo rojo es un hallazgo indicental en cerebros de bovinos y su ocurrencia no debe ser considerada para el propósito del diagnóstico de la EEB.

B. Negativo

- a). Por la ausencia de lesiones en un número adecuado de secciones de los sitios donde se desarrollan las lesiones.
- b). Cuando sólo hay lesiones que corresponden a neuropatologías alternativas con ausencia de cambios vacuolares en los sitios donde se presentan lesiones en la EEB.

Nota: Cuando signos clínicos sugieren EEB o una patología alternativa, deberá muestrearse nueva mente hasta que el patólogo realice un diagnóstico seguro.

C. Inconclusivo

- a). Cuando se estudien muestras inadecuadas o con cambios posmortem muy avanzados.
- b). Cuando la vacuolización en el neurópilo de la materia gris o en el pericarión neuronal, son mínimos.

Nota: En estos casos se recomienda estudiar nuevas muestras a discreción del patólogo.

D. No resuelto (Indecisión, inseguridad)

Serán los casos en que el patólogo sintiéndose indeciso o incapaz de formular un dictamen final, procura una segunda opinión, antes de formular el diagnóstico definitivo.

VII. Tratamiento

No existen posibilidades terapéuticas en la EEB, procediéndose al aislamiento y sacrificio de los animales sospechosos (19).

VIII. Prevención

La única fuente de infección que hasta el momento se conoce, son los alimentos concentrados que contienen harinas de carne y hueso contaminadas con el agente del Scrapie. La investigación realizada a la fecha por investigadores británicos, no ha encontrado ningún elemento que respalde la transmisión horizontal de bovino a bovino, o la vertical de padres a hijos. Sin embargo, siendo la EEB una enfermedad siempre fatal, debe ser prudente considerar los resultados de investigaciones aun no concluidas (31).

Existen dos formas en que los países libres de la EEB podrían ser afectados: a) a través de la importación de animales vivos o de alimentos concentrados contaminados de Scrapie, o de EEB procedentes de otros países y b) permitiendo que el Scrapie endémico de un país, afecte a su ganado vacuno. Por lo tanto, la EEB puede ser prevenida mediante una reglamentación sanitaria de las autoridades de Salud Animal, que prevea las dos circunstancias mencionadas.

En países con Scrapie endémico, es esencial asegurar que el proceso de las harinas de carne y hueso que se produzcan, se realice a temperaturas de 140° C durante una hora (42). Cuando no se pueda cumplir con esta mínima condición, podrá reglamentarse la prohibición de usar las harinas de carne y hueso de rumiantes en la alimentación de rumiantes (31).

En el capítulo siguiente se enlistan una serie de medidas que los gobiernos de países afectados y algunos libres de EEB han establecido, para el caso de prevenir, controlar o erradicar esta enfermedad ..

IX. Reglamentaciones establecidas en los países afectados para el control y erradicación de la EEB.

1. Gran Bretaña

El Gobierno Británico nombró en abril de 1988, un Comité consultivo de expertos, con el fin de asesorarse sobre la EEB. Fruto de los debates en el seno de este grupo de trabajo, han ido surgiendo una serie de recomendaciones que el Gobierno ha aceptado e implantado sucesivamente, constituyendo la siguiente normatividad británica sobre la enfermedad (19):

- a). La EEB es considerada como enfermedad de declaración obligatoria (21 de Junio de 1988).
- b). Se prohíbe la utilización de proteínas procedentes de rumiantes, en la alimentación de rumiantes (18 de julio de 1988) (9, 53, 54).
- c). Sacrificio de todo animal sospechoso de padecer la EEB y destrucción de los cadáveres (8 de agosto de 1988).
- d). Aprobación de una compensación económica por sacrificio que cubra el 50% del valor del animal en el mercado (8 de agosto de 1988).
- e). Orden de destrucción de la leche procedente de vacas afectadas de EEB (~30 de noviembre de 1988) (38, 42, 54).
- f). Prohibición total para el consumo humano, de cerebro, médula espinal, bazo, tonsilas e intestino vacuno, excluidos los procedentes de terneros menores de 6 meses (13 de noviembre de 1989).
- g). Los ganaderos deben mantener durante por lo menos 10 años los registros de sus animales relativos a raza, sexo, número de identificación y fecha de nacimiento de cada ternera, así como registros de movilización animal (15 de octubre de 1990) (42).

- h). Recomendación a los fabricantes de medicamentos, cosméticos y alimentos infantiles para que excluyan de sus productos los derivados de origen rumiante.

2. *Comunidad Económica Europea*

Por su parte la Comunidad Económica Europea (CEE), a través del Comité Veterinario Permanente, asesorado por el Comité Científico Veterinario y del Consejo Europeo de Ministros de Agricultura, ha elaborado la siguiente normativa para los países miembros de la CEE: (19)

- a). La EEB se incluye en la lista de las enfermedades declarables de la CEE desde el 1 de abril de 1990 (22 de marzo de 1990).
- b). El Reino Unido sólo podrá exportar a los países de la CEE vacunos vivos de menos de 6 meses de edad y nacidos de vacas no sospechosas o confirmadas de padecer EEB. (28 de julio de 1989, 16-17 de enero de 1990 y 8 de junio de 1990).
- c). Todos los bovinos que en el examen antemortem, muestren signos clínicos sospechosos de la EEB, deberán ser aislados y sacrificados separadamente. El encéfalo de estos animales será examinado histológicamente y en el caso de confirmarse la EEB, los canales y despojos serán destruidos (9 de abril de 1990).
- d). Gran Bretaña no podrá exportar a otros países de la CEE encéfalos, médula espinal, timo, tonsilas, bazo e intestinos de vacunos de mas de 6 meses de edad, en el momento del sacrificio (9 de abril de 1990) (42).
- e). El Reino Unido no podrá exportar, para consumo humano, a los países comunitarios, los siguientes órganos y tejidos bovinos: encéfalos, médula espinal, timo, tonsilas, bazo, intestino, tejido placentario, cultivos celulares de origen

bovino, suero bovino, suero fetal bovino, páncreas, glándulas adrenales, testículos, ovarios, hipófisis, y tejido linfóide (9 de abril de 1990).

- f). El Reino Unido solo podrá exportar carne fresca de vacuno a los países de la CEE, cuando los animales procedan de explotaciones libres de EEB en los últimos dos años y cuando en el proceso de despiece, sea eliminado el tejido linfático y nervioso visible (8 de junio de 1990).

Algunas de estas normas han sido seriamente cuestionadas por los representantes de algunos países como Alemania y Francia especialmente, que exigen medidas más restrictivas.

Por esta razón, es posible que en el futuro las normas comunitarias puedan modificarse (19).

3. España

Por su parte, España menciona una serie de recomendaciones para evitar la eventual amenaza de que su población bovina adquiriera la EEB, entre otras se encuentran las siguientes: (19)

- a). Mantener un control estricto sobre las importaciones tanto de animales vivos, como de carne y harinas de carne y hueso, así como de productos farmacéuticos y cosméticos en los que se utilicen derivados de origen bovino.
- b). Conservar los procesos industriales para la obtención de harinas de carne y hueso a temperatura elevada y prolongada.
- c). Facilitar y agilizar las compensaciones económicas por sacrificio, en el supuesto caso de aparecer la enfermedad.
- d). Trazar un plan de erradicación del Scrapie.

4. Estados Unidos de Norteamérica

Como respuesta de la situación que prevalece de la EEB en Gran Bretaña, el Departamento de Agricultura (con la intención de mantener libre al territorio de esta enfermedad), ha organizado con la ayuda de los Laboratorios Nacionales de Servicios Veterinarios del Depto. de Agricultura en Ames Iowa, y de los servicios de inspección para la Salud Animal y Vegetal, todo un sistema de detección de la enfermedad, para el caso de alguna importación no deseable, además de las restricciones impuestas a la fecha, al comercio y movilización internacional de animales o sus productos (41).

5. Canadá

Little y Thorse en 1989, propusieron una serie de medidas importantes para evitar la entrada de la EEB en su territorio, las cuales se resumen a continuación (27,37):

- a). Reducción de la incidencia de las enfermedades causadas por agentes no convencionales en Canadá. Esto implica particularmente que el Scrapie en este país debe ser mas rigurosamente controlado.
- b). En adición a lo anterior, el movimiento de ovinos, bovinos, así como cualquier material proveniente de estos animales cuyo origen sea de países donde el Scrapie y la EEB se esté presentando, debe ser controlado y reducido.
- c). Reexaminar el control de alimento para ganado el cual contenga harina de carne y hueso elaborado con desechos de rumiante, a menos que provenga de países libres de Scrapie y de la EEB.
- d). Verificar el control de la temperatura en el procesamiento de productos para la alimentación animal, ya que

temperaturas bajas no inactivan a los agentes no convencionales y se puede propiciar su diseminación.

- e). Mientras la investigación determina si la EEB pueda ser una zoonosis o no, deberá evitarse que órganos como cerebro y viseras tanto de ovinos como bovinos afectados, sean incorporadas a la alimentación humana.

6. *México*

En nuestro país, los servicios oficiales de Planificación en Sanidad Animal, deben de ser concientes del riesgo de importación de esta nueva enfermedad, seguir su situación epidemiológica con atención, para si el caso 10 requiere implementar las medidas sanitarias que sean mas convenientes, para evitar su entrada al territorio nacional y/o su detección rápida, para su pronta erradicación. Mientras tanto, las autoridades sanitarias deben ser cuidadosas en las importaciones de animales y suplementos alimenticios como por ejemplo las harinas de carne y hueso de países donde la EEB es endémica (41).

X. Aspectos de salud y salubridad publica

Se han originado grandes preocupaciones, muchas de ellas sin fundamento, de las posibles consecuencias de la EEB para la salud publica, debido a la posibilidad de que las encefalopatías humanas como el Kuru, el Síndrome de Creutzfeldt-Jacob, y el Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, tengan como principal fuente de infección, los productos alimenticios que contienen carnes contaminadas de ovinos, caprinos y bovinos (4,40).

Aunque la epidemiología del Síndrome de Creutzfeldt-Jacob no sea conocida en detalle, la posibilidad de que su causa

sea una infección del Scrapie en el hombre ha sido estudiada durante años, y las pruebas se muestran contrarias a una relación causal de este tipo (31).

La exposición del hombre a la infección del Scrapie debe haber sido considerable en varios países durante largos periodos, pero las pruebas epidemiológicas que se han realizado, mostraron que esta exposición no ha sido lo suficientemente alta, como para cruzar la barrera entre especies que limita la transmisión interespecies de estas enfermedades (31).

En virtud de que no se ha demostrado que el Scrapie sea un riesgo para la salud pública, lo mismo puede decirse de la EEB. Sin embargo, existe una circunstancia que podría alterar lo anterior y es que la transmisión del Scrapie a los bovinos aumente de manera considerable la exposición efectiva del hombre a la infección. La mayor preocupación reside en saber si los bovinos han seleccionado cepas de Scrapie diferentes a las preexistentes en los ovinos. Esta posibilidad se basa en los estudios de laboratorio que se han realizado sobre cepas individuales (clonadas) de Scrapie en ratones, los cuales mostraron que el cruce de la barrera entre especies (a hamsters), puede permitir la selección de mutantes con propiedades diferentes a las cepas originales (32, 33).

Resulta importante señalar que en la población humana no existiría el reciclado de la infección por vía alimentaria, tal como se dió en el hombre con el Kuru y en los bovinos con la EEB (31).

No obstante, existe un riesgo teórico para el hombre procedente de una selección de cepas de EEB. La única forma conocida hasta el momento de contrarrestar este riesgo, es asegurándose de que la exposición del hombre a la EEB se mantenga baja, por lo que países en donde la EEB ya se ha presentado, han eliminado del consumo humano los bovinos afectados por la EEB y además se ha ordenado la destrucción

de la leche procedente de casos sospechosos de esta enfermedad (31).

Aunque hasta el momento la posibilidad de que la EEB sea considerada una zoonosis es remoto (9,10), se ha recomendado que la persona que realice o auxilie una operación quirúrgica (por ejemplo una cesárea) en un animal sospechoso de padecer la EEB, lo haga usando ropa de protección, lentes, guantes, así como la eliminación inmediata (por incineración o entierro) de la placenta, y esterilización efectiva del instrumental quirúrgico, con el objeto de evitar riesgos innecesarios de contagio (31, 38).

Referencias

1. **Albrecht, P., Artiges, A., Beckmann, J., Bradley, R., Detwiler, L., Hornlimann, B., et al:** Public health issues related to animal and human spongiform encephalopathies: Memorandum from a WHO meeting. *Bull. W. H. O.* 70: 183-190, 1992.
2. **Aldhous, P.:** Antelopes die of "mad cow" disease. *Nature (Lond.)* 344: 183, 1990.
3. **Aldridge, B.M., Scott, P.R., Holmes, L.A., Milne, E.M. and Collins, D.F.:** Elevated plasma glucose concentration in a case of bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.* 122: 71-72, 1988.
4. **Andrews, A.H.:** Bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.* 122: 566, 1988.
5. **Barlow, R.M.:** Bovine spongiform encephalopathy (BSE): Menace or mirage? *Br. Vet. J.* 146: 485-486, 1990.
6. **Barlow, R.M. and Middleton, D.J.:** Dietary transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice. *Vet. Rec.* 126: 111-112, 1990.
7. **Bassett, H.F. and Seridan C.:** Case of BSE in the Irish Republic. *Vet. Rec.* 124: 151, 1989.

8. **Bolton, D.C., Meyer, R.K., and Prusiner, S.B.:** Scrapie Prp 27-30 is a sialoglycoprotein. *J. Viral.* 53: 596-606, 1985.
9. **British Veterinary Association:** Bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.* 126: 170-171, 1990.
10. **British Veterinary Association:** Bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.* 126: 626-629, 1990.
11. **British Veterinary Association:** On the origins of BSE. *Vet. Re* 128: 193, 1991.
12. **Caroland J.P.:** BSE in Oman. *Vet. Rec.* 126: 92, 1990.
13. **Cranwell, P.:** Bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.* 122: 190, 1988.
14. **Cunningham, A.A., Wells, G.A.H., Scott, A.C., Kirkwood, J.K., and Barnett, J.E.F.:** Transmissible spongiform encephalopathy in greater kudu (*Tragelaphus strepsiceros*). *Vet. Rec.* 132: 68, 1993.
15. **Dawson, M.:** Primary parenteral transmission of bovine spongiform encephalopathy to the pig. *Vet. Rec.* 127: 338, 1990.
16. **Denny, G.O., Wilesmith, J.W., Clements, R.A., and Hueston, W.D.:** Bovine spongiform encephalopathy in Northern Ireland: epidemiological observations 1988-1990. *Vet. Rec.* 130: 113-116, 1992.
17. **Dormont D., Brugere, P.J., Chantelain, J., Laplanche, J.L. y DesLys, J.P.:** Las encefalopatías espongiformes de la "vaca loca" al hombre. *Mundo científico* 12: 558-565, 1992.
18. **Fraser, I.F., Mc Connell, I., Wells, G.A.H., and Dawson, M.:** Transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice. *Vet. Rec.* 123: 472, 1988.
19. **García de Jalón, J.A., De las Heras, M. y Badiola D.J.J.:** Encefalopatía espongiforme bovina (BSE). *Med. Vet.* 7: 563568, 1990.
20. **Gibson, P.H.:** Spongiform encephalopathy in an eland. *Vet. Rec.* 126: 489-490, 1990.
21. **Gibson, P.H.:** Transmission of encephalopathies. *Vet. Rec.* 126: 248, 1990.

22. **Gibson, P.H., Somerville, R.A., Fraser, H., Foster, J.D., and Kimberlin, R.H.:** Scrapie associated fibrils in the diagnosis of Scrapie in sheep. *Vet. Rec.* 120: 125-127, 1987.
23. **Gibbs, C.J., Safar, J., Ceroni, M., Martino, A.D., Clark, W.W. and Hourrigan, J.L.:** Experimental transmission of scrapie to cattle. *Lancet* 335: 1275, 1990.
24. **Gorhan, J.R., Robinson, M.M., Knowles, D.P., and O'rourke, K.I.:** Transmissible spongiform encephalopathies slow diseases of animals and humans. *Agric. Res. Ser.* pp 1-20, 1991.
25. **Hope, J., Reekie, L.J.D., Hunter, N., Multhaup, G., Beureuther, K., White, H., Scott, A.C., Stack, M.J., Dawson, M. and Wells, G.A.H.:** Fibrils from brains of cows with new cattle disease contain scrapie-associated protein. *Nature* 336: 390-392, 1988.
26. **Jeffrey, M. and Wells, G.A.H.:** Spongiform encephalopathy in a nyala (*Tragelaphus angasi*). *Vet. Pathol.* 25: 398-399, 1988.
27. **Jericho, K.W.F., Little, P.B., and Thorsen, J.:** More on the control of bovine spongiform encephalopathy. *Can. Vet. J.* 31: 252-253, 1990.
28. **Johnson, C.T. and Whitaker, C.J.:** Bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.* 122: 142, 1988.
29. **Kimberlin, R.n.:** Bovine spongiform encephalopathy. Taking stock of the issues. *Nature (Lond.)* 345: 763-764, 1990.
30. **Kimberlin, H.R.:** Detection of bovine spongiform encephalopathy in the United Kingdom. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196: 1675-1676, 1990.
31. **Kimberlin, R.n.:** Encefalopatía bovina spongiforme. *Rev. Sci. Tech. O. I. E.* 11: 441-489, 1992.
32. **Kimberlin, R.H., Cole, S., and Walker, C.A.:** Temporary and permanent modifications to a single strain of mouse scrapie on transmission to rats and hamsters. *J. Gen. Virol.* 69: 1875-1881, 1987.
33. **Kimberlin, R.n., Walker, C.A. and Fraser n.:** The genomic identity to different strains of mouse scrapie is expressed in

- hamsters and preserved on reisolation in mice. *J. Gen. Virol.* 70: 2017-2025, 1989.
34. **Kirkwood, J.K., Wells, G.A.H., Wilesmith, J.W., Cunningham, A.A., and Jackson, S.I.:** Spongiform encephalopathy in an arabian oryx (*Oryx leucoryx*) and greater kudu (*Tragelaphus strepsiceros*). *Vet. Rec.* 127: 418-420, 1990.
 35. **Lacey, R.W.:** Incidence of bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.* 130: 146, 1992.
 36. **Leggett, M.M., Dukes, J., and Pirie, H.M.:** A spongiform encephalopathy in a cat. *Vet. Rec.* 127: 586-588, 1990.
 37. **Little, P.C., and Thorsen, J.:** Bovine spongiform encephalopathy. *Can. Vet. J.* 30: 712-714, 1989.
 38. **Madeiros, C.A:** BSE safety precautions. *Vet. Rec.* 125: 73-74, 1989.
 39. **Mohri, S., Farguhar, C.F., Somerville, R.A., Jeffrey, M., Foster, J. and Hope, J.:** Immunodetection of a disease specific PrP fraction in scrapie-affected sheep and BSE-affected cattle. *Vet. Rec.* 131: 537-539. 1992.
 40. **Moreno-Chan, R.:** Encefalopatía espongiiforme bovina. *Memorias de el. Simposium Nacional sobre enfermedades de los bovinos.* FMVZ-UNAM. pp. 238-240, 1991.
 41. **Moreno-Chan, R.:** Situación actual de la encefalopatía espongiiforme bovina. Enfermedad foránea cuya importación a México debe prevenirse. *Memorias del XVI Congreso nacional de Buiatría.* Veracruz, Ver. pp. 364-368, 1991.
 42. **Morgan, K.L.:** Bovine spongiform encephalopathy: time to take scrapie seriously. *Vet. Rec.* 122: 445-446, 1988.
 43. **Pearson, G.R., Wyatt, J.M., Gruffydd-Jones, T.J., Hope, J., Chong, A., Higgins, R.J., Scott, A.C., and Wells, G.A.H.:** Feline spongiform encephalopathy: fibril and PrP studies. *Vet. Rec.* 131: 307-310, 1992.
 44. **Phelps, A.:** Spreading of BSE causing anxiety in Europe. *Feedstuffs.* 63: 47, 1991.
 45. **Phelps, A.:** Study shows BSE stemmed from change in rendering method. *Feedstuffs.* 63: 11-12, 1991.

46. **Prusiner, S.B., Torchia, M. and Westaway, D.:** Molecular biology and genetics of prions. Implications for sheep scrapie, "Mad cows" and the BSE epidemic. *Cornell Vet.* 81: 85-101, 1991.
47. **Scott, P.R., Aldridge, B.M., Clarke, M. and Will, R.:** Cerebrospinal fluid studies in normal cows and cases of bovine spongiform encephalopathy. *Br. Vet. J.* 146: 88-90, 1990.
48. **Scott, P.R., Aldridge, B.M., Holmes, L.A., Milne, E.M., and Collins D.M.:** Bovine spongiform encephalopathy in a adult British Friesian cow. *Vet. ReG.* 123: 37:3-374,1988.
49. **Stack, M.J., Scott, A.C., Done, S.H. and Dawson, M.:** Natural scrapie: detection of fibrils in extracts from the central nervous system of sheep. *Vet. ReG.* 128: 539-540,1991.
50. **State Veterinary Service.** Bovine spongiform encephalopathy. *Vet. ReG.* 122: 477-478, 1988.
51. **Strain, G.M., and Rouge, B.:** Antemortem diagnosis of scrapie and bovine spongiform encephalopathy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 198: 360,1991.
52. **Taylor, D.M.:** Bovine spongiform encephalopathy and human health. *Vet. Rec.* 125: 413-415. 1989.
53. **Taylor, D.M.:** Scrapie agent decontamination: Implications for bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.* 124: 291-292, 1989.
54. **Taylor, R.C.:** The control of bovine spongiform encephalopathy in Great Britain. *Vet. ReG.* 129: 522-526, 1991.
55. **Watson, A.W.:** Summary and conclusions of roundtable discussion. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196: 1686, 1990.
56. **Weissmann, Ch.:** Spongiform encephalopathies. The prion's progress. *Nature.* 349: 569-571, 1991.
57. **Wells, G.A.H., Hancock, R.D., Cooley, W.A., Richards, R.D., Higgins, R.J. and David, G.P.:** Bovine spongiform encephalopathy: Diagnostic significance of vacuolar changes in selected nuclei of the medulla oblongata. *Vet. ReG.* 125: 521524, 1989.

58. **Wells, G.A.H., Scott, A.C., Johnson, C.T., Gunning, R.F., Hancock, R.D., Jeffrey, H., Dawson, M., and Bradley, R.:** A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet. Rec.* 121: 419-420,1987.
59. **Wijeratne, W.V.S., and Curnow, R.N.:** A study of the inheritance of susceptibility to bovine spongiform encephalopathy. *Vet. Rec.* 126: 5-8, 1990.
60. **Wilesmith, J.W.:** Epidemiology and current status of bovine spongiform encephalopathy in the United Kingdom. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 196: 1674-1675, 1990.
61. **Wilesmith, J.W., Hoinville, L.J., Ryan, J.B.M., and Sayers, A.R.:** Bovine spongiform encephalopathy: aspects of the clinical picture and analyses of possible changes 1986-1990. *Vet. Rec.* 130: 197-201, 1992.
62. **Wilesmith, J.W., and Ryan, J.B.M.:** Bovine spongiform encephalopathy: recent observations on the age-specific incidences. *Vet. Rec.* 130: 491-492, 1992.
63. **Wilesmith, J.W., Ryan, J.B.M., and Atkinson, M.J.:** Bovine spongiform encephalopathy: Epidemiological studies on the origin. *Vet. Rec.* 128: 199-203, 1991.
64. **Wilesmith, J.W., Ryan, J.B.M., Hueston, W.D., and Hoinville L.J.:** Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological features 1985 to 1990. *Vet. Rec.* 130: 90-94, 1992.
65. **Wilesmith, J.W., Wells, G.A.H., Cranwell, M.P. and Ryan, J.B.M.:** Bovine spongiform encephalopathy: Epidemiological studies. *Vet. Rec.* 123: 638-644, 1988.
66. **Willoughby, K., Kelly, D.F., Lyon, D.G., and Wells, G.A.H.:** Spongiform encephalopathy in a captive puma (*Felisconcolor*). *Vet. Rec.* 131: 431-434. 1992.
67. **Winter, M.H., Aldriclge, B.M., Scott, P.R. and Clarke, M.:** Occurrence of 14 cases of bovine spongiform encephalopathy in a closed dairy herd. *Br. Vet. J.* 145: 191-194, 1989.
68. **Wyatt, J.M.:** Spongiform encephalopathy in a cat. *Vet. Rec.* 126: 51:3,1990.

69. **Baker, H.F., Ridley, R.M., Wells, G.A.H.:** Experimental transmission of BSE and scrapie to the common marmoset. *Vet. Rec.* 132: 403-406,1993.
70. **Middleton, D.J. and Barlow, R.M.:** Failure to transmit bovine spongiform encephalopathy to mice by feeding them with extraneural tissues of affected cattle. *Vet. Rec.* 132: 545-547,1993.