

SITUACIÓN ACTUAL DE LA ENCEFALOPATÍA ESPONJIFORME BOVINA Y LA VARIANTE DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT JAKOB EN EL HOMBRE

RICARDO MORENO CHAN

LILIANA MANUELA VALDES VÁZQUEZ

I. Introducción	296
II. Epidemiología: Distribución y Frecuencia	299
1. Número de casos de la Encefalopatía Esponjiforme Bovina en el mundo de 1987 a 1994	300
2. Número de casos de la Encefalopatía Esponjiforme Bovina en el mundo de 1995 a diciembre de 2003	301
3. Número de casos de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Reino Unido de 1995 a diciembre de 2003	303
III. Consideraciones acerca de la epizootia de EEB y la presentación de la vECJ	303

1.Epizootia de la EEB	303
2.Presentación de la vECJ	304
IV Discusión	305
Referencias	306

I. Introducción

La Encefalopatía Esponjiforme Bovina (EEB) y la variante de la Enfermedad de Creutzfeldt Jakob (vECJ), son encefalopatías esponjiformes transmisibles producidas por priones. Estas formas patológicas, se caracterizan por un largo periodo de incubación, un proceso neurodegenerativo progresivo, con acumulación en forma de placas amiloideas, de la isoforma anormal (Pr^{psc}) de la proteína prión celular (PrP), con vacuolización neuronal y esponjiosis en ciertas áreas del Sistema Nervioso Central y mortalidad de un 100% (1, 2, 3, 4, 15, 17).

En el Reino Unido, la EEB fue reconocida por primera vez en 1986 (1), afectando a bovinos mayores de 3-4 años de edad, y epidemiológicamente, parece ser, que la causa y forma mas probable de la infección, fue la alimentación de bovinos con subproductos de la industria ovina (harinas de carne y hueso) infectados o contaminados con el agente del Scrapie de los ovinos,

que es una enfermedad que ha sido prevalente en el Reino Unido por mas de 200 años (2, 4).

El primer caso de la v ECJ en Gran Bretaña, fue documentado en 1996 (6), diez años después del inicio de la epidemia de la EEB.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), es una de las encefalopatías esponjiformes mas importante en el hombre, presentándose bajo varias formas (12), como son: a) Familiar, genéticamente heredada, que puede ser causada por la mutación del gen PRNP que codifica la proteína prion celular (PrP), b) Iatrogénica, que resulta de trasplantes de tejidos y/u órganos de personas infectadas, así como por intervenciones quirúrgicas, principalmente de neurocirugía practicadas con instrumental contaminado, siendo importantes también, operaciones de implantación de electrodos para electroencefalografía, c) Esporádica de origen desconocido y d) La variante de la ECJ, que de acuerdo a investigaciones analíticas comparativas, en los años 1996-1997 sobre las características biológicas, morfológicas y moleculares de priones causantes de la EEB y de la variante de ECJ, esta ultima es causada por el mismo agente de la EEB (6, 18,19). La vECJ, a diferencia de las otras formas mencionadas, se manifiesta en personas jóvenes de más o menos 30 años de edad y un curso clínico de mayor duración (14 meses) con síntomas de desequilibrio mental, demencia, y pérdida de la coordinación muscular (9, 10,11, 13, 16).

Las encefalopatías esponjiformes transmisibles conocidas en la actualidad, la fecha de reconocimiento del primer caso, la especie que afectan y su distribución geográfica, se describen en el Cuadro 1.

CUADRO 1

ENCEFALOPATÍAS ESPONJIFORMES EN LOS ANIMALES Y EL HOMBRE

<i>Enfermedad</i>	<i>Especie</i>	<i>Distribución geográfica</i>	<i>Año de presentación</i>
Encefalopatía esponjiforme bovina (EEB)	Bovinos	Reino Unido	1986
		Irlanda del Norte	1988
		República Irlanda	1989
		Suiza, Omán, Malvinas	1990
		Francia, Portugal,	1991
		Dinamarca	1991
		Alemania	1992
		Italia	1994
		Bélgica, Suecia, Holanda	1997
		España	2000
		Japón, Grecia, Austria,	2001
		Republica Checa,	2001
		Finlandia, Eslovaquia	2001
		Eslovenia	2001
		Israel, Polonia	2002
		Canadá	2003
		EAU.	2003
Scrapie	Ovinos y caprinos	Mundial	1738
Encefalopatía transmisible del visón	Visón	Norteamérica y Europa	1964
Enfermedad caquéctica crónica	Ciervo mulo	Estados U nidos	1967
	Ciervo común	Estados Unidos	1980
Encefalopatía esponjiforme de animales de zoológico	Ñala, Gemsbok,	Reino Unido	1986
	Oryx árabe,	Reino Unido	1989
	Gran kudu,	Reino Unido	1989
	Eland,	Reino Unido	1990
	Avestruz,	Alemania	1991
	Puma, Chita	Reino Unido	1992

Continúa: Cuadro 1

<i>Enfermedad</i>	<i>Especie</i>	<i>Distribución geográfica</i>	<i>Año de presentación</i>
Encefalopatía esponjiforme felina	Gato doméstico	Reino Unido	1990
Creutzfeldt-Jakob	Humanos	Mundial	1920
Gerstmann-Sträussler-Scheinker	Humanos	Mundial	1936
Kuru	Humanos	Papua, Nueva Guinea	1957
Insomnio familiar fatal	Humanos	Mundial	1992
Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Humanos	Reino Unido	1996

(Referencias 5, 6, 7, 8, 14)

II. Epidemiología: Distribución y Frecuencia

La epizootia de EEB que afectó principalmente la ganadería de Gran Bretaña y muchos otros países del mundo, de 1986 ala fecha, se desarrolló con una frecuencia anual, que como puede apreciarse en los Cuadros 2 y 3, incrementó su magnitud a un máximo impresionante durante los años de 1992 y 93, en que el número de casos registrados fue de 37,280 en 1992 y 35,090 en 1993, para luego descender significativamente al31 de diciembre del año 2003, en que se registraron solamente 482 casos. El número total de casos reportados en Gran Bretaña de 1987 a diciembre del 2003, fue como está ilustrado en los Cuadros 2 y 3 de una frecuencia de 183,431, siguiéndole progresivamente en número de casos, Irlanda con 1,325, Francia con 873, Portugal con 845, España con 378 y Alemania con 295, siendo éstos los países donde se presentó el mayor número

de bovinos infectados de EEB y el conjunto total de éstos, más los que se presentaron en los demás países mencionados, fueron de 187,963 casos (Cuadro 3).

1. *Número de casos de la encefalopatía espongiforme bovina en el mundo de 1987 a 1994*

CUADRO 2

Países	Años							
	1987 y antes	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994
Reino Unido	446	2,514	7,228	14,407	25,359	37,280	35,090	24,436
Alemania	0	0	0	0	0	1*	0	3*
Bélgica	0	0	0	0	0	0	0	0
Canadá	0	0	0	0	0	0	1*	0
Dinamarca	0	0	0	0	0	1*	0	0
España	0	0	0	0	0	0	0	0
Francia	0	0	0	0	5	0	1	4
Grecia	0	0	0	0	0	0	0	0
Holanda	0	0	0	0	0	0	0	0
Irlanda **	0	0	15	14	17	18	16	19
Italia	0	0	0	0	0	0	0	2*
Liechtenstein	0	0	0	0	0	0	0	0
Luxemburgo	0	0	0	0	0	1	0	0
Portugal	0	0	0	1*	1*	1*	3*	12
Suiza	0	0	0	2	8	15	29	64
Total por año	446	2,514	7,243	14,424	25,390	37,317	35,140	24,540

* Casos importados

** Irlanda incluye casos importados: 5 en 1989, 1 en 1990, 2 en 1991, 2 en 1992 y 1 en 1994. (Oficina Internacional de Epizootias. Número de casos de EEB en el mundo. Diciembre 2003. Página oficial www.oie.int)

2. *Número de casos de la Encefalopatía Esponjiforme Bovina en el mundo de 1995 a diciembre de 2003*

CUADRO 3

<i>Países</i>	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	<i>Total *</i>
Reino Unido	14,562	8,149	4,393	3,235	2,301	1,441	1,196	912	482	83,431
Alemania	0	0	2 ^(a)	0	0	7	125	106	51	295
Austria	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Bélgica	0	0	1	6	3	9	46	38	15	118
Canadá	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ⁽¹⁾	2
Rep. Checa	0	0	0	0	0	0	2	2	4	8
Dinamarca	0	0	0	0	0	1	6	3	2	13
Eslovaquia	0	0	0	0	0	0	5	6	1	12
Eslovenia	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3
España	0	0	0	0	0	2	82	127	167	378
E.UA.	0	0	0	0	0	0	0	0	1 ⁽²⁾	1
Finlandia	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Francia	3	12	6	18	31 ^(b)	161	274	239	119	873
Grecia	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Irlanda	16 ^(b)	73	80	83	91	149	246	333	155	1325
Israel	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Italia	0	0	0	0	0	0	48	38 [©]	23	111
Japón	0	0	0	0	0	0	3	2	4	9
Liechtenstein	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
Luxemburgo	0	0	1	0	0	0	0	1	0	3

Continúa: Cuadro 3

Países	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Total *
Países bajos	0	0	2	2	2	2	20	24	18	70
Polonia	0	0	0	0	0	0	0	4	5	9
Portugal	15	31	30	127	159	149 ^(b)	110	86	120	845
Suiza	68	45	38	14	50	33	42	24	19	451
TOTAL/AÑO	14,664	8,310	4,553	3,487	2,637	1,954	2,209	1,947	1,188	187,963

*Total de casos incluyendo los que se presentaron antes de 1995 (a)

Casos importados. (b) Incluye un caso importado

(c) Incluye dos casos importados. (1) Fecha de confirmación: 20 de mayo de 2003.

(2) Fecha de confirmación: 23 de diciembre de 2003.

(Oficina Internacional de Epizootias. Num. de casos de EEB en el mundo. www.oie.int)

En relación a la variante de la ECJ como el gran problema de salud pública, derivado aparentemente de la presentación de la epizootia de EEB, cuyo agente es indistinguible del de la vECJ que nos ocupa, como podemos observar en el Cuadro 4 del número de casos de 1995 al año 2003, la cantidad total de casos humanos acumulados es de 137 habiendo alcanzado su máxima frecuencia en el año 2000 con 28 casos confirmados. Además puede observarse una clara tendencia a la baja hasta el 2003, y por la patogenia de la enfermedad con un largo período de incubación, resulta incierta la cantidad de casos que podrían presentarse en los años futuros.

Además de los casos registrados en el Cuadro 4, se presentaron también otros, fuera del Reino Unido, como son: 6 en Francia, 1 respectivamente en la República de Irlanda, Italia, Canadá y Estados Unidos. De los casos mencionados, los 3 casos en Francia y los reportados en Canadá y Estados Unidos, parece ser se debieron a la exposición de estas personas al agente causal, a través de alimentos contaminados ya que estas personas vivieron en el Reino Unido durante la epidemia de la EEB (20).

3. Número de casos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Reino Unido de 1995 a diciembre de 2003

CUADR04

Formas	Años									
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Total
Variante de la ECJ	3	10	10	18	15	28	20	17	16	137
Esporádica	35	40	60	63	62	49	57	73	53	492
Iatrogénica	4	4	6	3	6	1	3	0	4	31
Familiar	2	2	4	4	2	2	3	4	1	24
Total	44	56	80	88	85	80	83	94	74	684

(The UK Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit. The University of Edinburgh UK. Number of confirmed cases of the new variante of CJD and referrals of suspected cases of CJD to the surveillance unit. Diciembre, 2003 (www.cjd.ed.ac.uk))

III. Consideraciones acerca de la epizootia de EEB y la presentación de la vECJ

1. Epizootia de la EEB

- Es de notarse en la estadística del Cuadro 3, que las medidas sanitarias establecidas para el control de la epizootia de la EEB en el Reino Unido, dieron como resultado un decremento anual significativo de 25 a 45% en el número de casos de la EEB reportados, dando la impresión de que la epizootia parece estar esencialmente bajo control (20).
- Las medidas gubernamentales de control que previenen que los tejidos de bovino de alto riesgo entren en la cadena alimenticia humana, parecen reducir sustancialmente la posibilidad de riesgos a la salud humana.

- c) La epizootia de la Encefalopatía Esponjiforme Bovina ha tenido un gran impacto en el comercio mundial y ha despertado gran preocupación por la seguridad que puedan tener los productos de carne de bovino y ovinos, ampliamente consumidos.
- d) En el Reino Unido los costos de la epizootia de la EEB exceden ya los 6 billones de dólares americanos y es claro que los costos económicos y de salud pública adicionales que sumaran cantidades aún incalculables a la fecha, seguirán produciéndose en el futuro, hasta que la epizootia sea erradicada del territorio de Gran Bretaña.

2. Presentación de la vECJ

Por otra parte, la vECJ que de acuerdo alas estadísticas de frecuencia de 1996 al2003 no ha registrado mas de 140 casos, ha llamado significativamente la atención pública mundial por las razones de salud animal, pública y económica siguientes (20):

- a) La variante de ECJ parece ser una nueva enfermedad neurodegenerativa de curso siempre fatal.
- b) Aunque el número de casos confirmados es relativamente pequeño, como la duración de su periodo de incubación es largo e incierto (puede ser mayor de 10 años), por consiguiente, es de esperarse que en el futuro próximo se presenten mas casos.
- c) En la comunidad científica se piensa que la variante de ECJ es causada por una nueva clase de agente infeccioso, el "Prion", que tiene características relevantes como su habilidad de sobrevivir a procesos de esterilización, que sí inactivan a los agentes biológicos conocidos.
- d) La vECJ afecta predominantemente a personas jóvenes (25 a 30 años) y su curso clínico es progresivamente severo, no es tratable y es siempre fatal.

- e) Un gran porcentaje de la población del Reino Unido, así como la población turística visitante y personas que han consumido productos cárnicos de origen bovino exportados del Reino Unido, tal vez fueron expuestos a este agente, existiendo así, gran incertidumbre sobre si fueron o no infectados.

En la actualidad no hay una idea cabal de cómo muchas personas fueron infectadas con el agente de EEB y cuantas podrían estar en periodo de incubación de la vECJ. Por lo mismo, es de urgencia primordial, el encontrar pruebas diagnósticas que puedan ser realizadas con tejidos que sean muestreados en vida (sangre, tonsilas), que faciliten el diagnóstico temprano durante el periodo de incubación.

Una vez que se disponga de una prueba diagnóstica específica y sensitiva de la vECJ, será posible no sólo hacer una mejor estimación epidemiológica de la extensión de la infección humana, sino también, permitirá implementar más medidas de control, orientadas a la protección oportuna, contra la transmisión iatrogénica de la enfermedad.

IV. Discusión

De acuerdo a las estadísticas de frecuencia que se muestran en los Cuadros 2 y 3, la EEB, en Gran Bretaña parece estar bajo buen control y, así aunque en la EEB y la vECJ sigan apareciendo mas casos, porque son enfermedades de muy largo periodo de incubación, hay sin embargo, fundamentos para considerar que la tendencia estadística a la baja en la frecuencia del número de casos por año, continuara así, hasta un número epidemiológico insignificante.

Por otra parte, es de gran interés el descubrimiento realizado por investigadores de Italia y Japón, utilizando pruebas de rutina como

Western blot, de cepas de Priones con características diferentes ala cepa que produce la EEB; acerca de lo cual, la investigación deberá establecer la significación epidemiológica que puedan tener estas cepas de Priones para la salud animal y publica (21).

Es muy notable en el Cuadro 4 que muestra el número de casos de las diferentes formas de la ECJ, el hecho de que la forma esporádica de la enfermedad presentó una frecuencia mucho mayor que la vECJ, que así, se interpreta como de menor importancia epidemiológica que la forma esporádica. Sin embargo, la importancia de la variante de ECJ radica en que, como ya fue mencionado, es una nueva enfermedad, y de que el número futuro de casos, aún es impredecible. De cualquier forma y a una visión de mediano o largo plazo, se puede esperar que, si se practican todas las medidas obligatorias estipuladas por las autoridades correspondientes del gobierno británico, con el objetivo de suprimir los alimentos de origen animal contaminados con Priones, así como de prevenir las infecciones iatrogénicas que resultan de prácticas o procedimientos médicos, que usan materiales y/o equipos contaminados, insuficientemente esterilizados, habrá, siempre y cuando no suceda algo inesperado, una reducción muy significativa del número de casos tanto de la EEB como de la vECJ, que probablemente bajaran a niveles mínimos, los riesgos para la salud animal y humana.

Referencias

1. **Wells, G.A.H., Scott, A.C., Johnson, G.T. Gunning, R.F., Hancock, R.D. et al.:** A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet. Rec.* 121: 419-420, 1987.
2. **McGill, I.S. and Wells, G.A.H.:** Neuropathological findings in cattle with clinically suspect but histologically unconfirmed bovine spongiformencephalopathy (BSE). *Journal of Comparative Pathology*, 108: 241-260, 1993.

3. **Mabbott, N.A., Farquhar, C.F. et al.:** Involvement of the immune system in TSE pathogenesis. *Immunology today* 19 (5): 201-203, 1998.
4. **Moreno Chan R., Valdés V. L.M.:** Nueva enfermedad de Bovinos: encefalopatía espongiforme. *Ciencia Veterinaria volumen 6* : 275-308, 1994.
5. **Hart. C.A.:** Transmissible spongiform encephalopathies. *J. Med. Microbiol.* 42: 153-155, 1995.
6. **Will; R.G. Ironside, J.W. Zeidler, M. et al :** A new variant of Creutzfeldt Jakob disease in the UK. *Lancet* 347: 921-925, 1996.
7. **Zeidler, M. y Ironside J.W.:** The new variant of Creutzfeldt - Jakob disease. *Rev. Sci. Tech. Off Int. Epiz* 19 (1):98-120, 2000.
8. **Moreno Chan R. y Valdes V.L.M.:** Encefalopatías esponjiformes de los animales de zoológico. *Ciencia Veterinaria volumen 7*: 2165, 1996.
9. **Bolton, D.C.:** Prion distribution in hamster lung and brain following intraperitoneal inoculation. *Journal of General Virology* 79: 2557-2562, 1998.
10. **Brown, P.:** On the origins of BSE. *Lancet* 352: 252-253, 1998.
11. **National Cattlemen's Beef Association.** BSE, CJD resource available from cattlemen's association. *JA VMA* 212 (12): 1860, 1998.
12. **Dujin, C.M., Delasnerie-Lauprete, N. et al.:** Case control study of risk factors of Creutzfeldt -Jakob disease in Europe during 1993-1995. *Lancet* 351: 1081-1085, 1998.

13. **Ironside, J.:** Prion diseases in man. *Journal of Pathology* 186: 227-234, 1998.
14. **Wadsworth. J.D.F., Joiner, S., Hill, A.F. et al.:** Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting. *Lancet* 358: 171180,2001.
15. **Prusiner, S., Scott, M. ,et al.:** Prion Protein biology. *Cell* 93: 337-348, 1998.
16. **Pocchiari, M.:** Early identification of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *British Medical Journal* 316: 563-564, 1998.
17. **DeArmond, S.J. and Bouzamondo, E.:** Fundamentals of prion biology and diseases. 181-182: 9-16,2002.
18. **Collinge J., Sidle, K.C. Heads, J.W. Ironside J. Hill A.F.:** Molecular analysis of prion strain variation and the etiology of new variant **CM**. *Nature* 383: 685-690, 1996.
19. **Bruce M.E. Will, R.G. Ironside J.W. et al.:** Transmissions to mice indicate that "new variant **CM**" is caused by the BSE agent. *Nature* 389: 498-501, 1997.
20. **Smith P.:** The epidemics of bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: current status and future prospects. *Bulletin of The World Health Organization* 81 (2): 123130,2003.
21. **Marika Willerroider, Munich:** Routine tests reveal unknown strains of BSE prions. *Nature* 425: 648, 2003.