

## ARTÍCULO ESPECIAL

# Enfermedad de las vacas locas: la ausencia de evidencia no significa evidencia de ausencia

**C. Cerezo Goyeneche, F. Cordón Granados y P. Solanas Saura**

EAP Girona 3. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Girona. Institut Català de la Salut.

### Introducción

La inquietante situación social y sanitaria vivida en los últimos meses como consecuencia de la aparición en el Estado español de casos de encefalopatía espongiforme bovina (EEB), unida a las informaciones en la mayoría de casos confusas y contradictorias que hemos recibido, nos muestran la necesidad de los profesionales sanitarios de poseer unos conocimientos lo más adecuados posible a las evidencias científicas existentes.

El primer caso conocido de la nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvECJ) inició los síntomas en enero de 1994<sup>1</sup>. El origen de la nvECJ parece estar en la denominada EEB, también conocida como «enfermedad de las vacas locas». Esta denominación fue notificada oficialmente por parte del Gobierno británico en junio de 1988, como consecuencia del estudio epidemiológico realizado durante el año anterior<sup>2</sup>. Dicho estudio encontró, como único nexo de unión, que los animales infectados hubiesen consumido harinas o piensos de engorde fabricados a partir de despojos y restos de otros animales, incluidos vacas y corderos.

La nvECJ, como ya es sabido, es una enfermedad priónica que afecta al ser humano, entre las que también se incluyen: el kuru, la enfermedad de Creutzfeldt-Ja-

cob forma clásica (ECJ), el síndrome de Gerstmann-Sträussler (SGSS) y el insomnio familiar fatal (IFF). Todas estas enfermedades suelen tener un curso preclínico, para más adelante desarrollar una fase clínica eminentemente neurológica.

La explicación más probable del desarrollo de la EEB se basa en dos hechos: a) durante la década de los años setenta y ochenta se produjo un cambio fundamental en el proceso de fabricación de las harinas o piensos de engorde, consistente en una reducción del uso de disolventes hidrocarbonados junto con un cambio en la temperatura de cocción que se aplicaba posteriormente, y b) la alta prevalencia del scrapie del cordero en el Reino Unido. Esta última se vio favorecida por la política de subvenciones de la UE, por la que se pagaba anualmente a los ganaderos por el número de cabezas de ganado y esto favoreció que se mantuvieran con vida corderos hasta edades avanzadas. Por todo ello aumento el riesgo de desarrollo de enfermedad en éstos y la posibilidad de que pudieran entrar en la cadena de producción de piensos.

La hipótesis de la transmisión del agente bovino al ser humano se confirma en cuatro tipos de resultados<sup>3</sup>:

1. La infección experimental de ciertas especies de primates por los agentes de la EEB provoca una enfermedad cuya neuropatología es idéntica a la de las personas con la nvECJ.

2. Las características electroforéticas y de proporción de glucoformas de la PrP-res coinciden entre las halladas en los casos de nvECJ y los primates infectados experimentalmente por EEB. Debe decirse que difieren de las formas clásicas de ECJ.

3. Se ha demostrado que las propiedades biológicas del agente responsable de la nvECJ eran muy distintas de las de los agentes detectados en otras formas de ECJ, pero eran casi idénticas a las del agente de la EEB.

4. La modificación genética de ciertas cepas de ratones lo vuelven más susceptible a la infección por priones de la EEB, por un probable efecto de anulación de la barrera de especie. En estos ratones genéticamente modificados, no se observa mayor sensibilidad a la infección para las formas clásicas de ECJ, pero sí a la infección por el príón de la nvECJ.

Por otro lado, no existe ninguna otra atribución causal plausible en la actualidad y se acepta que la EEB es transmisible al ser humano, causando en éste la nvECJ.

### Transmisión de la enfermedad

A partir de estudios de anatopatología y de transmisión experimental en diversas especies de animales, se propone una clasificación de los tejidos en 3 niveles de infectividad para la EEB (adaptada de la propuesta de la OMS)<sup>4-6</sup>: alto, moderado o bajo y no relacionado con infectividad en ninguna especie (tabla 1).

TABLA 1. Clasificación de los tejidos en tres niveles de infectividad para la EEB

Tejidos con alto título de infectividad
Cerebro
Hipófisis
Médula espinal
Bazo
Duramadre
Timo
Amígdalas
Placenta y membranas
Ojos
Ganglios linfáticos periféricos
Intestino
Moderado o bajo título de infectividad
Nervios periféricos
LCR
Páncreas
Hígado
Glándula suprarrenal
Pulmón
Médula ósea
No relacionado con infectividad en ninguna especie
Leche
Saliva
Piel
Semen
Orina
Músculo
Sangre
Heces
Riñón
Hueso

La mayoría de los estudios realizados para evaluar la infectividad de los diversos tejidos para la EEB se han realizado valorando la transmisión de la enfermedad entre diversas especies<sup>5</sup>. Existen pocos datos sobre el nivel de infectividad, especialmente en humanos. Los modelos murinos (en ratas) han sido criticados por ser inadecuados en la valoración del riesgo para los humanos; sin embargo, son los que han producido la mayoría de los datos sobre infectividad y transmisión de que se dispone. Es posible que las barreras de especie entre el ratón y los bóvidos hagan perder sensibilidad a este tipo de experimentos.

Debe aclararse que no debemos obtener conclusiones más allá de la comparabilidad de la infectividad entre tejidos. Los propios estudios sobre bóvidos probablemente posean limitaciones en cuanto a la mínima cantidad de priones detectable. La información pública que el MAFF (equivalente británico al antiguo Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación) ha situado libremente en Internet, define claramente que «cuando mediante usos experimentales de un tejido no se consigue la aparición de la enfermedad en animales, sólo podemos decir que los niveles de infectividad son más bajos que los límites

de detección de los mismos y sustancialmente inferiores que en otros tejidos positivos, como el tejido cerebral<sup>4</sup>.

Mediante la inyección parenteral de tejido vacuno infectado, se ha demostrado que vacunos, ratones, corderos, cabras, cerdos, visones y algunos tipos de monos son susceptibles a la enfermedad. La inoculación por vía oral sólo ha reproducido la enfermedad en ratones, vacunos, corderos, cabras, visones y lemures. No se ha demostrado la susceptibilidad de los pollos ni por vía oral ni por vía parenteral (intracraneal o intraperitoneal). Tampoco se ha conseguido el contagio de los cerdos en experimentos de inoculación oral. Uno de los interrogantes más frecuentes se centra en la posible infecciosidad de las transfusiones de sangre. En este aspecto, cabe destacar que se ha demostrado la transmisión de la enfermedad mediante la inoculación de sangre intracerebral o intraperitoneal, desde animales infectados experimentalmente de scrapie o de EEB, y recientemente la transfusión entre ovejas ha demostrado la transmisión de la EEB desde un animal infectado experimentalmente<sup>7,8</sup>.

Sin embargo, en animales que presentan encefalopatía de modo natural, todos los intentos de transmitir la enfermedad a través de inoculación sanguínea han sido inútiles<sup>9</sup>. Por último, los datos epidemiológicos no han mostrado un solo caso de ECJ atribuible a la administración de sangre o sus productos derivados provenientes de pacientes con ECJ, en pacientes hemofílicos u otras alteraciones que provoquen la recepción de dosis repetidas de concentrados plasmáticos<sup>10</sup>. No se conocen datos sobre infectividad de las transfusiones en humanos de la nvECJ, aunque se ha demostrado la presencia de la proteína en órganos linforreticulares<sup>5</sup>. Un reciente artículo sobre las medidas preventivas contra el riesgo

de prevención transfusional en la nvECJ, publicado en los registros epidemiológicos semanales de la OMS, recomienda que las medidas costosas como la depleción leucocitaria sólo sean llevadas a cabo si el resto de medidas preventivas de enfermedades transmisibles por transfusión se están llevando previamente a cabo. Además destaca que la valoración de coste-eficacia de estas medidas más costosas deberá determinarse en función de las necesidades sanitarias de cada país<sup>11</sup>.

Sobre la exclusión de pacientes de la donación gratuita de sangre, el citado artículo recomienda valorar la situación epidemiológica de cada país antes de tomar medidas que puedan comprometer gravemente la prestación de transfusiones, en ocasiones vitales. Además, considera que los donantes excluidos deben poder beneficiarse de un consejo para evitar ansiedad innecesaria. Naturalmente, debería reconsiderarse de modo regular la evidencia científica disponible para confirmar o modificar cualquier medida tomada.

## Diagnóstico

En el ganado vacuno se ha observado un período de incubación de 3-5 años, por lo que no se espera detectar infectividad en tejidos del SNC hasta unos 30 meses después de la infección. Sería poco útil realizar el cribado sistemático de las reses de menos de 24 meses, puesto que aunque estuvieran infectadas podríamos no detectarlo. El test provocaría un falso negativo que podría dar una inadecuada confianza en la seguridad de los productos resultantes de la res<sup>4</sup>.

Es esencial que la validación de los futuros tests se realice en animales infectados, pero que aún no presenten sintomatología clínica, durante su período de incubación.

Este tipo de pruebas darían sentido al cribado sistemático de todo animal sacrificado.

Por otro lado, el hecho de que el test funcione en tejido cerebral no es garantía de que lo haga en cualquier otro tejido infectado. Es preciso no sólo evaluar los diferentes grados de infectividad de los diversos tejidos, sino también las características del tejido que puedan interferir con el resultado del test<sup>4</sup>.

### Procedimiento diagnóstico habitual

Una res sospechosa de EEB que es sacrificada será sometida a diagnóstico histopatológico. Es el estándar de oro respecto al cual todo test debe ser validado. Pueden usarse otros tests adicionales si la histopatología no nos proporciona un diagnóstico definitivo. Los otros tests se basan en la prueba de Western blot, detección de fibrillas asociadas al scrapie (FAS) mediante el microscopio electrónico y la inmunocitoquímica.

### Tests existentes para las reses con afección clínica

- Histopatología. Debe ser post-mortem y requiere material cerebral previamente conservado en formol. Debe evitarse cualquier tipo de descomposición, que comprometa la validez del resultado.
- FAS. Post-mortem. Detecta estructuras específicas de la enfermedad en extractos de tejido cerebral. Utiliza extracto fresco (sin conservación) y puede tolerar un cierto inicio de la descomposición.

### Tests basados en anticuerpos específicos frente a la PrP<sup>sc</sup>

Esta proteína presenta una forma anormal y puede ser diferenciada de la forma habitual mediante estas técnicas:

- Western blot. Detección a partir de material cerebral tratado químicamente, obtenido post-mor-

tem. Usa anticuerpos específicos. Sólo completamente validada para tejido cerebral.

- Inmunocitoquímica. También se basa en la detección de la PrP<sup>sc</sup>. Material post-mortem que no precisa preparación previa.

### Tests para animales vivos

El único método diagnóstico hasta la fecha es la clínica. Pese a todo, el examen realizado por veterinarios experimentados muestra un 20% de falsos positivos (reses catalogadas de enfermas cuya anatomía patológica descarta la enfermedad clínica). Disponemos de un nuevo test, todavía en fase de experimentación, que puede ser la prueba que aporte nuevos horizontes en un futuro. El denominado ICE (capillary immuno-electrophoresis) precisa muy poca muestra de tejido y se ha desarrollado para la detección del scrapie en el cordero. Esta tecnología podría aplicarse al desarrollo de un test para la EEB una vez se haya comprobado su indicación inicial y su validez.

Aunque hasta el momento no existe ningún método de detección de la EEB en animales vivos reconocido por la Unión Europea, se ha publicado en los medios de comunicación la existencia de un test basado en el ELISA que permitiría la detección de los animales infectados mediante un análisis de sangre (informaciones publicadas entre otros medios en Diario Médico, 12 y 23 de febrero de 2001; no hemos encontrado publicaciones referenciadas en PubMed respecto a los autores y al tipo de test). Este test estaría en fase de validación bajo la supervisión del Gobierno español, sin estar aún presto para su uso generalizado.

### Clínica y diagnóstico en humanos

La posibilidad, aunque en España sea muy baja, de que existan per-

sonas presumiblemente en período de incubación de la enfermedad ha de hacer que los médicos de atención primaria estemos alerta ante cualquier signo o síntoma de sospecha.

En contraste con la forma tradicional, la nvECJ se manifiesta en personas jóvenes (media de edad, 29 años aproximadamente) y una duración media de la enfermedad de 14 meses en comparación con los 4,5 meses de la tradicional<sup>12,13</sup>. En fases precoces podemos encontrarnos con cuadros psiquiátricos, pudiendo debutar con mayor frecuencia como una depresión, y en ocasiones como psicosis parecida a una esquizofrenia, cuadros habituales en las edades en las que se desarrolla la nueva variante. Presentan síntomas sensitivos poco comunes; uno de los que se ha hallado en la mitad de los casos precoces es la sensación de pegajosidad de piel. Progresivamente desarrollan signos de inestabilidad, dificultad para deambular, movimientos involuntarios, progresando rápidamente la enfermedad hacia un estado vegetativo absoluto, abocando irreversiblemente hacia la muerte<sup>1,14</sup>.

Habiendo descartado otras patologías que puedan explicar la sintomatología, la forma de presentación y la rápida progresión son la marca principal del diagnóstico. Hasta el momento no se dispone de ninguna prueba o examen diagnóstico para utilizar antes del desarrollo de los síntomas, aunque ante la sospecha de presentar la enfermedad se ha demostrado útil la resonancia magnética, la biopsia de amígdalas y los análisis de líquido cefalorraquídeo. Al realizar EEG a pacientes que presentan la nvECJ, en la mayoría se observan alteraciones de las ondas cerebrales, aunque no son las ondas características de la forma clásica<sup>15</sup>. Por desgracia, hasta el momento la única forma de confirmar el diagnóstico

es mediante la histopatología del tejido cerebral.

## Epidemiología

Lejos de querer ser alarmistas, nos gustaría señalar que datos publicados en revistas de prestigio señalan que, en el Reino Unido entre 1980 y 1996, se cree que se destinaron al consumo humano unas 750.000 reses infectadas con la EEB<sup>16</sup>. Se sugiere en un informe de la Unión Europea que en los demás países unas 500.000 personas pueden haber ingerido en alguna ocasión carne de vacuno infectada por la enfermedad, aunque no se puede descartar que la cifra de personas pueda ser mucho mayor<sup>17</sup>.

La primera persona diagnosticada de la nvECJ se comunicó en enero de 1994; desde entonces hasta diciembre de 2000 se han detectado 87 en el Reino Unido, 3 en Francia y un caso en la República de Irlanda. De los 87 casos del Reino Unido, 74 son casos confirmados, 7 son considerados como altamente probables y 3 sospechosos de presentarla<sup>18,19</sup>. En España, de momento, no se ha declarado ningún caso.

La incidencia futura de la enfermedad no ha podido ser establecida con exactitud. Sin embargo, los cálculos para el Reino Unido no son nada halagüeños, aunque deben irse corrigiendo en función de la presentación de nuevos casos<sup>16</sup>. La prohibición del uso generalizado de harinas animales como pienso en el engorde de animales destinados al consumo humano y el control de su cumplimiento ha de procurar seguridad alimentaria para los consumidores frente a la nvECJ.

Como profesionales de atención primaria, debemos mantenernos alerta ante este problema de salud pública y, por supuesto, proporcionar siempre la información adecuada en función de los conocimientos que se poseen en la actualidad.

## Bibliografía

- OMS-WHO. Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). Fact Sheet n.º 180. <http://www.who.int/inf-fs/en/fact180.html>
- Escudero Torrella J. Cronología de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Primer Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología. <http://svneurologia.org/congreso/priones-4.html>
- La nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob. Eurosurveillance 2000; 5: 95-97.
- MAFF BSE information. Página web del MAFF (Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación del Reino Unido). <http://www.maff.gov.uk/animal/bse/bse-science/level-4-transmis.html>
- Questions de santé publique liées aux encephalopathies spongiformes chez l'animal et chez l'homme: Memorando d'une réunion de l'OMS. WHO Bulletin OMS 1992; 70: 573-582.
- Monge Jodra V. Medidas de seguridad y prevención frente a las enfermedades priónicas. Rev Neurol 2000; 31: 161-167.
- Brown P. BSE and transmission through blood. Lancet 2000; 356: 955-956.
- Houston F, Foster JD, Chong A, Hunter N, Bostock CJ. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. Lancet 2000; 356: 999-1000.
- Encefalopatia espóngiforme bovina. Butlletí Informatiu per a la veterinària de Salut Pública 2001; 81: 1.
- Wilson K, Code C, Ricketts MN. Risk of acquiring Creutzfeldt-Jakob disease from blood transfusions: systematic review of case-control studies. BMJ 2000; 321: 17-19.
- Variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Relevé épidémiologique hebdomadaire n.o 47. 2000; 75: 377-384.
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 1996; 347: 921-925.
- Collinge J, Rossor M. A new variant of prion disease. Lancet 1996; 347: 916-917.
- Johnson RT, Gibbs CJ Jr. Medical progress: Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. N Engl J Med 1998; 339: 1994-2004.
- WHO Consultation on Global Survei-

- llance, Diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies. WHO/EMC/ZDI/98.9 Gi- nebra, 9-11 de febrero 1998.
16. Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Epidemiology: predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 2000; 406: 583-584.
17. Opinion of the Scientific Steering Committee on the Human Exposure Risk (HER) via Food with respect to BSE. European Union Scientific Steering Committee, 10 de diciembre 1999.
18. UK Dept of Health Statement. Cluster of CJD in Leicestershire, 14 july 2000.
19. Ward HJT. Surveillance of variant Creutzfeldt-Jakob Disease in the United Kingdom. *Eurosurveillance* 2000; 5: 90-94.