

Enfermedad de Creutzfeld-Jakob, su nueva variante y las medidas de protección sanitaria

✉ Lisette E Pérez Ojeda, Rafael B Pérez Cristiá

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos.
Calle 200 No. 1705 e/ 17 y 19. Siboney Apdo. Postal 16605, CP 11600,
Ciudad de la Habana, Cuba. Tel.: 2714023, 339381; Fax: 2714023;
E-mail: lisette@cecmed.sld.cu; rpc@cecmed.sld.cu

RESUMEN

La relación entre la Encefalopatía Espongiforme Bovina, conocida como "enfermedad de las vacas locas", y su equivalente humano la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob sigue siendo un tema polémico, a pesar del tiempo ya transcurrido desde su aparición y la evolución de este fenómeno a escala mundial. Desde el primer diagnóstico en 1994 de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob y la demostración en el laboratorio de la relación entre la enfermedad de los bovinos y la variante humana, muchas son las investigaciones realizadas con el propósito de establecer las vías y mecanismos de transmisión del agente causal de una especie a otra, así como para lograr nuevos y más eficaces métodos de diagnóstico temprano de la enfermedad. Por otra parte, las autoridades sanitarias han dirigido sus esfuerzos a establecer las reglamentaciones que permitan la prevención, control y erradicación de estas enfermedades que tanto han alarmado a la comunidad internacional. En esta revisión se brinda una panorámica del comportamiento de este fenómeno, así como se relaciona desde el punto de vista regulador, las principales medidas tomadas por las autoridades sanitarias, fundamentalmente las autoridades reguladoras de medicamentos entre las que se incluye el Centro para el Control Estatal de Medicamentos de Cuba.

Palabras claves: Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET), Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB), prion, enfermedad de Creutzfeld-Jakob (ECJ), nueva variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (vECJ)

Biotecnología Aplicada 2003;20:145-151

ABSTRACT

Creutzfeldt Jakob disease, the new variant and the sanitarian measures. The relationship between Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) known as the "mad cow disease" and its human equivalent the new variant of Creutzfeldt-Jakob Disease (vECJ) remains controversial, in spite of the time elapsed since the discovery and evolution worldwide. It was firstly diagnosed in 1994, as well the relationship of the bovine disease with the human variant, was shown. A lot of investigation have been conducted, aimed at establishing the ways and transmission mechanism of the causal agent, from one specie to the other. New and more efficacious methods of early diagnosis of such disorders are also looked for. On the other hand the Sanitarian Authorities have made efforts towards the setting of regulation for preventing, controlling and eradicating these pathologies that have so much frightened the international community. In this review we show a general characterization of this disease and list the main regulatory disposition taken by the Sanitarian Authorities specially the Drug Regulatory Authorities, including the cubans one.

Keywords: Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE), Bovine Spongiform Encephalopathy, Creutzfeldt-Jakob Disease (ECJ), Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vECJ), prion

Introducción

Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET) son un grupo de enfermedades degenerativas y lentamente progresivas del sistema nervioso central (SNC) de varias especies de animales y el hombre caracterizadas por un largo período de incubación, un curso clínico relativamente corto y un 100% de mortalidad. Existen encefalopatías que afectan animales como ovejas, cabras, visones, mulas, ciervos, bovinos y gatos; en el humano se clasifican en esporádicas y genéticas, las primeras incluyen la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (ECJ) y Kuru, y las genéticas Insomnio Fatal Familiar, ECJ familiar y el síndrome de Gerstman-Straussler-Scheinker [1-3].

La Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) es una forma de EET que afecta al ganado vacuno. Fue descrita por primera vez en el Reino Unido en 1986 [4] y desde entonces se han registrado 182 581 casos [5] en ese país. En marzo de 1996 el sistema de vigi-

lancia británico informó al gobierno que 10 casos de la ECJ evaluados en meses anteriores, presentaban un patrón diferente de la forma clásica de esta enfermedad a la cual denominaron Nueva Variante (vECJ). El resultado de las investigaciones realizadas planteó como explicación más probable a la aparición de esta nueva entidad la posible exposición a la EEB conocida como "mal de las vacas locas", que había tenido un estallido 10 años antes. Se propuso como principal vía de exposición el consumo de alimentos que contenían tejidos bovinos [2].

A finales del año 2000 y principios del 2001 se observó un aumento de la EEB en rebanos de varios países de Europa aparejado al registro de nuevos casos de la vECJ por los sistemas de vigilancia [2], lo que provocó que las autoridades sanitarias tomaran medidas encaminadas a prevenir la entrada y propagación de esta enfermedad en sus respectivos países.

1. Importancia para la Salud Pública de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles. El "mal de las vacas locas". Boletín epidemiológico. OPS. Vol. 22. No. 1, Marzo del 2001. Disponible en: URL: http://www.paho.org/Spanish/Sabe_v22n1-vacaloca.htm.

2. Federal Agencies take special precaution to keep "mad cow disease" out of the United States. U.S. Department of Health and Human Services. February 5, 2001. Disponible en: URL: <http://www.hhs.gov/news/press/2001/01fsbse.html>.

3. The American Veterinary Medical Association. Bovine Spongiform Encephalopathy. Informational Update. February 2001. Disponible en: URL: <http://www.avma.org/press/bse/default.asp>.

4. Will RG, Ironside JW, Zeidler M. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1986;347:921-5.

Entre éstas se encuentran las relacionadas con la producción e importación de materias primas, medicamentos y cosméticos que contienen componentes de origen animal ruminante y que pueden constituir, en mayor o menor grado, un riesgo de transmisión de estas enfermedades al humano. En Cuba el Buró Regulador para la Protección de la Salud Pública estableció un grupo de medidas reguladoras para garantizar la prevención de la entrada al país de la EEB y la vECJ a través de los productos sometidos a su control.

Los objetivos de esta revisión son brindar una visión general de este fenómeno que tanto impacto ha tenido internacionalmente, así como relacionar desde el punto de vista regulador las principales medidas tomadas por las autoridades sanitarias, fundamentalmente las autoridades reguladoras de medicamentos en la que se incluye el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), de Cuba.

Encefalopatía Espongiforme Bovina, Enfermedad de Creutzfeld-Jakob y su nueva variante

La Encefalopatía Espongiforme Bovina y la Enfermedad de Creutzfeld-Jakob pertenecen a un grupo de enfermedades neurológicas degenerativas y progresivas conocidas como Encefalopatías Espongiformes Transmisibles. Éstas se caracterizan por la vacuolización del tejido cerebral y por un largo período de incubación que dura varios años, durante los cuales no hay síntomas que delaten su presencia; en el ganado este período varía de los tres a los ocho años, en el hombre puede durar de 5 a 20 años o más; ambas enfermedades son invariablemente fatales y hasta el momento no existe tratamiento o cura.

La EEB fue descrita por primera vez en el Reino Unido en noviembre de 1986 [4]. Eventos epidemiológicos demostraron que su explosión estaba relacionada con la alimentación del ganado bovino con piensos elaborados a partir de harinas de carne y hueso de rumiantes. Se plantea que la transmisión se produjo a través de piensos infectados con "scrapie" o prurito lumbar de las ovejas, debido a cambios en el proceso de fabricación que permitieron el incremento de los títulos del agente infeccioso en los productos proteínicos obtenidos; los cambios fueron: disminución de los disolventes hidrocarbonados (utilizados para eliminar la grasa) y variación en la temperatura de cocción aplicada, de forma que estas harinas no fueron tratadas lo suficiente como para destruir el agente infeccioso [2].

En el Reino Unido la epidemia de EEB se desató en 1986 y ha afectado a casi 200 000 cabezas de ganado vacuno. También se vieron afectados otros países de la Comunidad Europea como España, Francia, Italia, etc., debido a la importación de ganado infectado o de alimentos con suplementos proteicos para el ganado. En el Reino Unido la incidencia de la enfermedad ha ido disminuyendo gracias a las medidas tomadas, así en el año 2000 se notificaron alrededor de 1200 casos que constituye una reducción del 40% en relación con lo registrado en 1999. Sin embargo, en otros países como Francia, Irlanda y Bélgica ha aumentado el número de casos diagnosticados y en España, Dinamarca y Alemania han aparecido los primeros casos de reses nacidas en el país afectadas con la enfermedad

[2]. La detección de un mayor número de casos puede deberse al aumento de la eficiencia en los sistemas de vigilancia, pero también a nuevas infecciones debido a piensos contaminados, no obstante muchos plantean que, a partir de la vigilancia en granjas y mataderos, existe sobrediagnóstico de casos ya que desde el 1º de enero del 2001 en todos los países de la Unión Europea se realizan obligatoriamente las pruebas post-mortem específicas para la EEB.

La ECJ por su parte, se considera la de mayor interés para la ciencia, su forma esporádica totaliza un 85-90% de los casos y aproximadamente un 5-10% están asociados a una predisposición genética [1]. Un pequeño porcentaje (menos del 5%) es de tipo iatrogénico, unas se deben principalmente al tratamiento con hormona del crecimiento y gonadotropina obtenidas de cadáveres humanos y otras al implante de duramadre biológica, el uso de instrumentos de neurocirugía contaminados y el trasplante de córnea [6, 7, 8]. En Francia y el Reino Unido se han descrito más de 80 casos debido a hormona de crecimiento, riesgo que se ha reducido por el reemplazo de la hormona natural por una recombinante. Globalmente los casos iatrogénicos registrados en el mundo se cifran en 270 [9].

La ECJ clásica se caracteriza por una demencia rápidamente progresiva que lleva a la muerte antes del año de aparición de los primeros síntomas, estos pueden variar, aunque generalmente se manifiesta un deterioro cognoscitivo, aparecen síntomas focales, alteraciones de conducta, mioclonias, signos piramidales y ataxia cerebelosa. La media de duración es de 4 a 7 meses y la edad de afectación más frecuente oscila entre 45 a 75 años. En ningún caso existen signos de un proceso inflamatorio o fiebre, el conteo de células del fluido cerebroespinal es normal y todas las observaciones indican que el sistema inmune no responde al agente causal. Las alteraciones patológicas sólo afectan el SNC, existe un aumento de astrocitos, en las neuronas hay depresión de las espinas dendríticas de importancia en la transmisión del impulso nervioso y en todos los casos aparecen numerosas vacuolas que dan al cerebro una apariencia esponjosa (de ahí su nombre). En casos aislados se observan placas amiloides que constituyen depósitos con estructura fibrilar. Las formas iatrogénicas se manifiestan anatomopatológicamente con una mayor afectación del cerebelo y ganglios basales y su incidencia es de un caso por millón de habitante por año, con amplia distribución geográfica [1, 3].

En mayo y octubre de 1995, la unidad de vigilancia de ECJ del Reino Unido recibió la notificación de tres casos en pacientes de 16, 19 y 39 años respectivamente, quienes al examen neuropatológico presentaban placas amiloideas, una condición inesperada por su baja ocurrencia en los casos esporádicos [1, 7, 10]. La juventud de los pacientes y los resultados patológicos en las muestras de cerebro llevaron a la búsqueda de hallazgos similares en pacientes cuya muerte pudiera haber estado relacionada a otro diagnóstico. A finales de ese año se notificaron 10 pacientes sospechosos todos menores de 50 años. En dos de ellos la enfermedad fue confirmada por neuropatología e igual que los tres primeros presentaban en su tejido nervioso central abundantes placas amiloideas. En enero de 1996 se registraron otros dos casos en pacientes jóve-

5. Number of cases of bovine spongiform encephalopathy (BSE) reported in the United Kingdom. Disponible en URL: <http://www.oie.com.int/eng/info/en>

6. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on minimizing the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via medicinal products. EMEA. London, 21 April 1999.

7. Centro Nacional de Epidemiología. ISC III. Madrid. Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas. Aspectos Generales. Febrero 2001. Disponible en URL: http://europa.eu.int/dgs/health_consumer/library/press

8. Ulrich H. The mysterious prion disease - a historical perspective. *Materia Medica Polona* 1997;28:Fasc 2.

9. Brown P, Preece M, Brandel JP, Sato T, McShane L, Zerr I, et al. Iatrogenic Creutzfeld-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000;55:1075-81.

10. Rodríguez Tamayo R, Madariaga A. Encefalopatías Espongiformes Transmisibles II. Reporte Técnico de Vigilancia. MINSAP 2001, 6 (4).

nes también confirmados por neuropatología, con lo cual empezó a emerger un síndrome clínicamente distintivo asociado con la formación de placas y caracterizado por su inicio en individuos jóvenes, presencia de síntomas psiquiátricos, marcada ataxia, ausencia periódica de actividad electroencefalográfica y una duración prolongada, comparado con lo conocido hasta entonces para la ECJ [1]. Finalmente en 1996 se llegó a 10 casos confirmados y se concluyó entonces que existía una nueva forma de ECJ que afectaba a personas menores de 45 años de edad a la que se denominó "Nueva Variante" (vECJ). Esta se relacionó rápidamente con la epidemia de EEB que había surgido diez años atrás. La asociación ha sido establecida recientemente, por medio de estudios de laboratorio que han demostrado idénticas propiedades biológicas y moleculares en el agente patógeno aislado de ganados infectados y de casos humanos de vECJ [11, 12, 13]. Otras razones importantes para establecerla fueron la demostración, en animales de laboratorio, del comportamiento similar de los agentes infecciosos presentes en la nueva variante de la enfermedad y en la EEB y su diferencia con aquellos propios de otras enfermedades [1, 7, 12].

La vía de transmisión es muy discutida, pero en general se acepta como la más probable el consumo de alimentos que contienen tejidos bovinos, especialmente productos de carne contaminados con tejidos del SNC de animales enfermos; lo cual puede generarse como consecuencia de una contaminación cruzada provocada por el uso inadecuado de los instrumentos de corte en los mataderos y a otros procedimientos utilizados que involucran la contaminación de la carne con el tejido de riesgo (médula, ganglios paraespinales, etc.). Aunque la cantidad de tejido infeccioso ingerido pudiera ser determinante en la transmisión de la EEB, en los humanos, numerosos factores genéticos influyen en la susceptibilidad a contraer la enfermedad.

Agente Causal: Prion

En 1982 Stanley B. Prusiner y colaboradores, mientras investigaban el prurito lumbar de las ovejas y cabras ("scrapie") hallaron que el agente causal de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles no era un virus ni otro de los patógenos convencionales, sino minúsculas partículas de infección formadas por una cadena única de proteínas a la que denominaron *prion* (Proteinaceous Infectious Particle), muy resistentes a la desactivación por procedimientos convencionales, incluidos aquellos diseñados para destruir los ácidos nucleicos, esto los llevó a considerar la posibilidad de que carecían de información genética en forma de ácidos nucleicos (ADN y ARN) [7, 13-15].

Los priones están compuestos por una sola glicoproteína de pequeño tamaño llamada *PrP* y su peso molecular oscila entre los 27 y 30 kD, presentan una resistencia atípica a las radiaciones ionizantes y ultravioletas y sólo se inactivan sometidos a una temperatura de 133 °C durante 20 min y 3 bares de presión [3, 7]. Las enfermedades que causan son el resultado de un cambio conformacional de la proteína normal *PrP^c* a una isoforma denominada *PrP^{sc}* relacionada a la enfermedad, generalmente en edades avanzadas de la vida. Se plantea que la estructura "anormal" *PrP^{sc}* de forma espontá-

nea en los casos esporádicos, o mediante una mutación es capaz de propagarse ella misma y convertir a casi toda la población de proteína normal *PrP^c* en *PrP^{sc}*. La patogénesis de las enfermedades provocadas por priones varían entre las diferentes combinaciones de la cadena de *PrP^c* que determinan la barrera interespecies para las EET y que en el caso de la EEB puede haber sido superada por el agente causal de scrapie, esta afirmación está sustentada en los hallazgos obtenidos luego de la secuenciación de los genes de los priones de ovino y bovino, en los cuales se observó una homología del 98% [1]. Además, las proteínas priónicas tienen la propiedad de transformar de forma muy eficaz aquellas cadenas polipeptídicas que guardan una mayor relación estructural con ellas. Tal fenómeno ofrece otra explicación de por qué ciertos priones animales pueden actuar fácilmente con las proteínas humanas, lo cual origina la aparición de una cadena de transmisión entre diferentes especies de animales y algunas un poco más distantes en la evolución, como el ser humano.

El poder para replicarse de estas proteínas constituye un gran enigma, al respecto algunos autores sustentan en sus teorías que las células precursoras de priones se convierten a su forma patológica por la acción de priones exógenos, pero esta requiere de mayor investigación. Otras investigaciones recientes han demostrado que todos los mamíferos poseen, en las células nerviosas fundamentalmente, el gen que codifica para *PrP^c* y que una mínima mutación conducirá a la formación de la proteína patógena. Así tenemos que, los priones se reproducen tanto por contacto entre la forma patógena y la normal de la proteína como por alteración en el mensaje genético [16].

Diagnóstico y tratamiento de ECJ y vECJ

Desde el punto de vista clínico no existe un examen de diagnóstico eficaz, pues los síntomas pueden confundirse con otras patologías tales como la meningitis crónica y la encefalitis. Tradicionalmente el diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio anatómopatológico del tejido cerebral, observándose las alteraciones ya descritas, por ello se recomienda la confirmación mediante necropsia en los casos de sospecha, lo que implica que la certeza del diagnóstico sólo se obtiene post mortem. Actualmente el marcador diagnóstico más fiable es la detección de la proteína priónica en tejido cerebral mediante la técnica de Western Blot. Otra posibilidad de detección es mediante técnicas inmunohistoquímicas que se realizan tratando previamente el material con ácido fórmico para disminuir la infectividad [7].

La Comisión Europea ha aprobado tres pruebas para detectar la EEB, todas ellas utilizan anticuerpos monoclonales por ser más económicos y prácticos que los bioensayos en ratones aunque no tan sensibles.

La determinación de la proteína 14-3-3, un marcador de daño neuronal que se expresa de forma normal en el tejido cerebral ha mostrado alto valor predictivo dado que en la ECJ disminuye su concentración en cerebro y aumenta en líquido cefalorraquídeo (LCR) [17], por esta razón se ha propuesto para la detección de pacientes con ECJ esporádica. La biopsia de amígdala se reserva para los casos de vECJ [18].

11. Collinge J, Sidle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the etiology of "new variant" CDJ. *Nature* 1996;383:685-90.

12. Bruce ME, Will RG, Ironside JW. Transmission to mice indicate that "new variant" CDJ is caused by the BSE agent. *Nature* 1997;389:498-501.

13. Prion disease. 24 ene.2001. Disponible en: URL: <http://www-micro.msb.le.ac.uk/7335/prions.html>

14. Villegas H, Villegas RC. Enfermedades transmitidas por priones. Disponible en URL: <http://www.binass.sa.cr/priones.htm>

15. Prusiner SB. The Prion Disease. Disponible en URL: <http://www.nmia.com/mdibble/prion.html>

16. Rodríguez Tamayo R, Madariaga A. Encefalopatías Espongiformes Transmisibles I. Reporte Técnico de Vigilancia. MINSAP 2001 6 (3). Disponible en URL: http://www.bvs.sld.cu/uats/rv_files/rv0301.htm

17. Hsich G, Kenney K, Gibas CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996;335:924-30.

18. Ironside JW, Hilton Da, Ghani A. Retrospective study of prion-protein accumulation in tonsil and appendix tissues. *Lancet* 2000;355:1693-4.

El electroencefalograma (ECG) es otra prueba que ha demostrado su utilidad pues aparece un trazado típico en la mayoría de los casos esporádicos y iatrogénicos que consiste en ondas agudas periódicas distribuidas ampliamente en los dos hemisferios cerebrales, y que no se observa en los casos de la vECJ, la tomografía axial computadorizada (TAC) puede usarse para descartar la posibilidad de que los síntomas se deban a un tumor cerebral [7, 16].

En estos momentos las investigaciones encaminadas a encontrar métodos de diagnóstico eficaces están enfocadas a lograr distinguir entre las dos conformaciones de la proteína: la normal PRP^c y la causante de la enfermedad PRP^{sc}, basados fundamentalmente en sus diferentes propiedades físico-químicas. La técnica más común reconoce a PRP^{sc} por su resistencia a la degradación por la proteínasa K o su insolubilidad en detergentes no desnaturalizantes como el sarcosil, pero estos métodos son difíciles de automatizar para ganar en rapidez [19].

Científicos británicos dirigidos por John Collinger propusieron un método de gran sensibilidad basado en la detección de la proteína priónica en las amígdalas con el empleo de anticuerpos combinados humanos, que le permiten detectar cantidades del prion 10 000 veces inferiores a las del cerebro infectado [20]. El hallazgo quizá más prometedor fue publicado en Julio de este año: científicos del hospital Hadasa de Jerusalén demostraron que el prion puede ser detectado en la orina aún antes de que aparezcan los síntomas. Este equipo demostró que dichas partículas, a las que denominaron uPRP^{sc} no se descomponen en los riñones, sino que se eliminan íntegramente en la orina [21].

Diagnóstico diferencial

Aunque ambas entidades conducen invariablemente a la muerte difieren en sus manifestaciones clínicas, lo cual es muy útil para establecer un diagnóstico diferencial. La nueva variante comienza con síntomas predominantemente psiquiátricos como ansiedad, depresión y trastornos de conducta, en cambio la forma clásica se inicia con desórdenes de las funciones mentales superiores y no presenta las manifestaciones de daño cerebeloso (trastornos de la marcha y la coordinación muscular) a las que evoluciona la nueva variante en pocas semanas. Una característica que distingue a la vECJ es su larga duración, que se atribuye a la aparición de síntomas psiquiátricos y sensoriales, que la prolongan. Como ya se ha planteado, el ECG se considera una de las pruebas diagnósticas no invasivas válida y útil en el caso del diagnóstico diferencial. Desde el punto de vista anatomopatológico el cerebro y el cerebelo de los casos diagnosticados de la nueva variante presentan grandes y abundantes placas amiloideas que están ausentes en la forma clásica.

Tratamiento

Hasta el momento no existe tratamiento curativo ni de control para ninguno de los dos casos, el tratamiento es fundamentalmente sintomático basado en el uso de opiáceos para aliviar el dolor y, clonazepan y valproato de sodio para contrarrestar el mioclonos. Se investiga el uso de esteroides, antibióticos y antivirales pero no se han obtenido resultados positivos [22]; en cambio recientemente investigadores de la Universidad de California (USCD) encabezados por el Dr. Prusiner, quien

ganó el premio Nobel por descubrir los priones, han obtenido resultados prometedores en células de ratones infectadas con priones al ser tratadas con quinacrina y clorpromazina, fármacos usados en el tratamiento de la malaria y la esquizofrenia respectivamente. Aunque estos resultados son preliminares pronto se comenzará un ensayo clínico para evaluar si estos medicamentos pueden utilizarse en el tratamiento de la vECJ a partir de resultados alentadores obtenidos en dos pacientes a las que se les aplicó el tratamiento bajo una política de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) que permite terapias experimentales en pacientes terminales [23].

Prevención y control de las EET. Acciones reguladoras

Las principales medidas para prevenir estas enfermedades y los riesgos para la salud pública, han consistido en eliminar de la cadena alimentaria todas las partes del ganado consideradas como de alto riesgo de contaminación conocidas como materiales específicos de riesgo: cerebro, médula espinal, ojos, amígdalas e intestinos. Se consideran con cierto riesgo de infección las vísceras riñones, hígado, pulmón, páncreas, nódulos linfáticos y placenta y de bajo riesgo la leche y sus derivados, el sebo y la gelatina como se observa en la Tabla 1.

El requisito básico para el control consiste en eliminar la exposición del ganado al agente causal de EEB mediante su alimentación con piensos de origen animal y la prohibición en el uso de despojos de mamíferos o proteínas derivadas de ellos en la alimentación de rumiantes.

Desde la primera notificación oficial de EEB en Gran Bretaña, la Oficina Internacional de Epizootias (OIE), ha coordinado el establecimiento de la vigilancia epidemiológica en todos los países miembros, con el compromiso de notificación de los casos para prevenir la propagación entre países, emitió además el capítulo revisado 3.2.13 [24] del código Zoosanitario Internacional y publica periódicamente la lista oficial de países afectados y de riesgo.

En los países libres de EEB se realiza permanentemente la evaluación de los factores de riesgo y se considera que la posibilidad de aparición de casos dependerá de las importaciones de carne vacuna y sus derivados provenientes de países afectados o al empleo de piensos elaborados de desechos ovinos de áreas infectadas. Se considera un posible riesgo el uso de reactivos químicos de origen animal o con componentes de este origen que se emplean en la industria cosmética y de medica-

19. Bolton DC. Prions and proteins: distinguishing between conformation. The Lancet 2001;358:164-5.

20. Wadsworth JDF, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Debruslais M, Luther PJ, Collinge J. Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. The Lancet 2001;358:170-80.

21. Shaked GM, Shaked Y, Kariv-Inbal Z, Halimi M, Avraham I and Gabizon R. A protease resistant isoform is present in urine of animal and human affected with prion disease. J Biol Chem. 2001;276: 31 479-82.

22. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). La enfermedad de Creutzfeld-Jakob. Disponible en : URL: http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/pubs/laenfermedad_de_creutzfeld-jakob.htm

23. Un tratamiento ofrece esperanzas para forma humana del mal de la vaca loca. 14 de Agosto, 2001. Disponible en <http://www.cnnenespanol.com/2001/salud>

24. Oficina Internacional de Epizootias. OIE. Codigo Zoosanitario Internacional. Disponible en URL: http://www.oie.int/sp/normes/mcode/e_summry/htm

Tabla 1. Infectividad relativa a títulos de Scrapie en tejidos y fluidos corporales de ovejas y cabras con síntomas clínicos (EMEA 1999).

Categoría	Clasificación	Tejido
I	Alta infectividad	Cerebro, médula espinal, ojos.
II	Media infectividad	Íleon, nódulos linfáticos, colon proximal, vaso, amígdala, duramadre, glándula pineal, placenta, fluido cerebroespinal (CFR), glándula pituitaria y glándulas suprarrenales.
III	Baja infectividad	Colon distal, mucosa nasal, nervios periféricos, médula ósea, hígado, pulmones, páncreas, timo.
IV	No se detectó infectividad	Sangre coagulada, heces, corazón, riñón, glándula mamaria, leche, ovario, saliva, glándulas salivales, vesículas seminales, suero, músculo esquelético, testículos, tiroides, útero, tejido fetal, bilis, huesos (no los del cráneo ni columna), tejido cartilaginoso, tejido conectivo, pelo, piel y orina.

mentos, en la fabricación de vacunas y otros productos biológicos. En el caso de las vacunas, no existen pruebas que demuestren la existencia de pacientes que hayan adquirido la vECJ a través de estas vías, al respecto la FDA concluyó que esta posibilidad es teórica y remota, y que los beneficios de la vacunación son superiores al presunto riesgo [25, 26, 27]. Por otra parte, no se ha demostrado la transmisión a través de la sangre, pero existe la posibilidad real que pueda ocurrir, por ello en Estados Unidos se han aumentados los criterios de exclusión de donantes de sangre y se prohibió la donación de personas que hayan residido en el Reino Unido durante seis meses o más de forma continuada o acumulativa [1, 2].

Es importante destacar que una vez introducido el agente infeccioso en la especie humana se genera un nuevo riesgo que debe ser cuidadosamente considerado: la posibilidad de contagio de humano a humano. Hasta el momento no existen datos precisos acerca de la tasa de infección entre humanos, pero los datos del contagio en animales han demostrado que es mucho más fácil entre individuos de la misma especie, ya que salvar esta barrera requiere una dosis infectiva mayor. Es por ello que, aunque puede tratarse de una situación hipotética las diferentes agencias reguladoras han elaborado una serie de recomendaciones y regulaciones encaminadas a minimizar el riesgo de transmisión.

Estados Unidos de América

Ningún caso de EEB ha sido notificado en los Estados Unidos, sin embargo la agencia sanitaria de este país, FDA, tomó rápidamente precauciones para prevenir la aparición de esta entidad en su ganado, así como la vECJ en la población. De manera general las medidas tomadas son las siguientes:

1. Prohibición de la importación de rumiantes vivos y productos derivados de estos de todos los países de Europa.
2. Examen (prueba para EEB) de todo el ganado que tenga algún comportamiento neurológico anormal.
3. Prohibición del uso de proteínas de mamíferos en la elaboración de piensos animales.
4. Prohibición de uso de tejidos animales procedentes de países infectados en la fabricación de medicamentos.
5. Exclusión, en los bancos de sangre, de aquellos donantes que hayan permanecido durante seis meses o más, de forma continuada o acumulativa, en el Reino Unido y más recientemente en Francia.
6. Vigilancia regular para casos de vECJ en humanos.
7. Investigaciones sobre EEB, ECJ, vECJ y otras enfermedades neurológicas asociadas.

En el caso de los productos regulados por la FDA, esta desde 1992 ha enviado una serie de documentos a los productores entre ellos guías para el uso de materiales bovinos en sus procesos de producción. En diciembre de 1993 y mayo de 1996 se prohibió a los fabricantes de los productos para uso humano sometidos a regulación (medicamentos, productos biológicos y cosméticos) el uso de materiales de origen bovino proveniente de países de riesgo. Esta recomendación se amplió posteriormente para otros países cuyo sistema sanitario no ofrece la suficiente seguridad para sus productos. Entre los documentos elaborados para la industria se encuentran:

- *Recommendation for the Use of Vaccines Manufactured with Bovine-Derived Materials* [25].
- *Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used for the Production of Biologics* [28].
- *Guidance for the Industry: The Sourcing and Processing of Gelatin to Reduce the Potential Risk Posed by Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) in FDA-Regulated Products for Human Use* [29].
- *USDA Interim Rule on Import Restrictions of Ruminant Material from Europe* [30].
- *Letter to Manufacturers of Biological Products Regarding Bovine Spongiform Encephalopathy* [31].

En todos los casos se establece la prohibición de utilizar materiales de origen bovino procedente de países de riesgo, la evaluación cuidadosa de las materias primas, la validación de procesos tecnológicos que garanticen la “inactivación” del agente patógeno y el control riguroso de las importaciones de materiales de origen animal rumiante pues la certificación de origen, es hasta ahora la mayor garantía de seguridad.

Comunidad Europea

La Comisión Europea, por su parte, ha desarrollado una serie de medidas encaminadas a proteger a la comunidad del riesgo relacionado con la EEB, estas son:

1. Prohibición de la alimentación de mamíferos y otros animales de granja con carne, huesos y derivados proteicos de rumiantes.
2. Establecimiento de elevados estándares para el procesamiento y tratamiento de los desechos animales.
3. Medidas de vigilancia para detección, control y erradicación de la EEB desde mayo de 1988.
4. Eliminación de todos los tejidos animales de riesgo de la cadena de alimentación animal y humana.
5. Introducción de test de EEB a los animales que presenten algún trastorno neurológico, así como a todo el ganado mayor de 30 meses de edad usado para el consumo humano.
6. Prohibición del uso carne recuperada mecánicamente en la alimentación del ganado o en la producción de alimentos de consumo humano.
7. Control de las importaciones de materiales de origen animal rumiante.

En lo referente a los medicamentos la Comisión Europea ha emitido, entre otros, las siguientes directrices:

- *Commission Decision 97/534/EC of July 1997* que prohíbe el uso, para cualquier fin, de una amplia gama de productos que contengan alguno de los materiales declarados como materiales específicos de riesgo [32].
- *Commission Decision 200/418/EC of June 30 2000* [32].
- *Annex to Council Directive 75/318/EEC*. Requerimientos generales para la obtención de autorización de comercialización de medicamentos para el uso humano [32].
- *Note for Guidance (NFG) “on minimizing the risk of transmitting animal Spongiform Encephalopathy agents via medicinal products”* [6].
- *“Products with risk of transmitting agents of animal Spongiform Encephalopathy”*. *General monograph of European Pharmacopoeia Commission* [33].

Todas las autoridades sanitarias coinciden en considerar que el riesgo se evalúa teniendo en cuenta.

1. El país de origen de los animales.

25. CBER. Notice to Readers: Public Health Service Recommendation for the use of Vaccines Manufactured with Bovine-Derived Materials. December 22, 2000/49 (50), 1137-8. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/BSE/BSE.htm>

26. CBER. Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE). Recommendation for the Use of Vaccines Manufactured with Bovine-Derived Materials. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/bse/.htm>

27. CBER. Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE). Estimating Risk for vCDJ in Vaccine Using Bovine-Derived Materials. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/bse/risk.htm>

28. CBER. Points to Consider in the Characterization of Cell Lines Used for the Production of Biologics. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/cber/gdins/ptcell.pdf>

29. U. S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration (FDA). “Guidance for the Industry. The Sourcing and Processing of Gelatin to Reduce the potential risk Posed by Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) in FDA-Regulated Products for Human Use. September, 1997. Disponible en: <http://www.fda.gov/opacom/morechoices/industry/guidance/gelguide.htm>

30. USDA “Interim Rule on Import Restriction of Ruminant Material from Europe. FR. 63 (3). 406-408, 1/6/98 CBER. Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE). Overview of Vaccine Manufacturing. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/BSE/over.htm>

31. CBER. Letter to Manufacturers of Biological Products regarding Bovine Spongiform encephalopathy. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/cber/gdins/ltmbp.pdf>

32. Robert M, Legal Background presented by the European Commission. Proceeding of the Certification for TSE risk Products International workshop. 2001. January 11. Strasbourg. Sweden. Council of Europe; 2001.

33. Calam DH. Measures taken by the European Pharmacopoeia Commission. Proceeding of the Certification for TSE risk Products International workshop. 2001. January 11. Strasbourg. Sweden. Council of Europe; 2001.

2. El tipo de tejido utilizado (en términos de infectividad) y la edad de los animales.

3. El proceso físico-químico empleado en la elaboración del ingrediente de origen animal contenido en el producto final.

Otro aspecto en común es el estricto control de importaciones que se establece para las materias primas y productos terminados que contengan materiales de riesgo. Este control se ejerce según los aspectos anteriores sobre la base de tres criterios fundamentales: calidad, seguridad y eficacia.

Cuba

Cuba, hasta el momento, está declarado libre de EEB, no se han notificado casos de vECJ y la incidencia de la forma clásica de esta enfermedad es muy baja, se informó un caso confirmado por técnicas inmunohistoquímicas en Cienfuegos [34]. No obstante, ante esta situación de emergencia sanitaria se han tomado una serie de medidas encaminadas a mantener este estatus y evitar la entrada al país de estas entidades. De manera general se han establecido, por parte de las autoridades competentes, las siguientes medidas:

1. Prohibición de la alimentación de animales con harinas y despojos de rumiantes, así como la importación de alimentos para consumo animal que contengan harina de carne y hueso o derivados de origen animal.

2. Prohibición de la importación de animales vivos y productos cárnicos de los países afectados.

3. Control de las importaciones de materiales de origen animal rumiante.

4. Establecimiento del Sistema Integrado de Vigilancia de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (SIVEET).

El SIVEET, creado bajo el auspicio de la Unidad de Análisis y Tendencias del MINSAP (UATS), agrupa a todos los organismos involucrados de una forma u otra con el tema: autoridades reguladoras, importadores, productores y centros de investigación para, mediante el flujo oportuno de información, lograr prevenir e identificar los factores de riesgo para el país así como la posible presencia de cualquiera de las EET ya mencionadas, las cuales se han declarado eventos bajo vigilancia y facilitar la toma de las medidas necesarias. Dentro de este, existe como un subsistema, el denominado Sistema de Vigilancia de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles en Humanos encargado de identificar todos los casos de EET en la República de Cuba a partir del estudio de cada uno de ellos sobre la base del examen e investigación clínica, neuropatológica, genética y de biología molecular. Para esto integra las acciones de las instituciones de atención primaria y secundaria, los servicios de neurología y neurocirugía de los hospitales provinciales, servicios de psiquiatría, el Instituto de Neurología y Neurocirugía (centro de referencia nacional para el diagnóstico y seguimiento de los casos), el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) y las unidades de análisis y tendencias en todos los niveles del sistema de salud (UAT).

Se estableció como población bajo vigilancia todos aquellos individuos mayores de 15 años. Ante una sospecha, sobre la base de criterios ya previamente establecidos, el caso es consultado primeramente con

el servicio de neurología del hospital provincial correspondiente, donde se estudia para confirmar o descartar la presencia de la enfermedad, los casos considerados sospechosos o probables se notifican a la UAT provincial, nacional y al Instituto de Neurología y Neurocirugía, entre este último y el hospital provincial se coordina la referencia del caso para concluir el estudio y confirmar el diagnóstico según los criterios establecidos.

Para el diagnóstico se han establecido los criterios de casos sospechosos y probables según la sintomatología clínica descrita con anterioridad para cada tipo de EET y los factores de riesgo, así como el resultado de pruebas electroencefalográficas. Se estableció, además, para la confirmación diagnóstica los métodos estándares de neuropatología realizados en el citado centro de referencia.

El Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, como agencia reguladora nacional, se trazó como estrategia adoptar una serie de medidas para minimizar el riesgo de introducción de las EET al país a través de los medicamentos, materias primas y cosméticos destinados al uso de la población. Las disposiciones adoptadas están dirigidas fundamentalmente al control de las importaciones de productos de origen animal, pues se considera esta la vía más probable de riesgo ya que en el caso de la producción nacional de medicamentos los materiales de este origen usados como materias primas son, en la mayoría de los casos, importados. Por otra parte, Cuba está declarado libre de esta enfermedad y posee estrictas regulaciones veterinarias, por lo que el uso de derivados obtenidos de animales nativos no supone riesgo de contaminación. Al respecto han emitido las siguientes regulaciones:

1. *“Disposiciones a adoptar relacionadas con la importación y exportación de medicamentos, materias primas y reactivos destinados a la producción de biológicos y de otros materiales relacionados con la salud humana y veterinaria que contengan materiales de origen bovino.”*

2. *Resolución conjunta MINAGRI-MINSAP No. 2 del 2001* que establece las medidas relacionadas con el control y la vigilancia sanitaria de las materias primas, medicamentos, diagnosticadores y cosméticos de origen animal o que contienen componentes de este origen. Contiene además el listado de países declarados como de alto riesgo para Cuba. Esta faculta al Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública para ejecutar las siguientes, el control de las importaciones y las donaciones de estos productos.

3. *Resolución Ministerial No. 48 del 2001*. Establece la adopción de requisitos adicionales a los ya existentes, para la selección de los donantes de sangre con el fin de minimizar los riesgos de transmisión de EEB por esta vía.

4. *Reglamento para el control de importaciones de materias primas, medicamentos de uso humano, diagnosticadores, cosméticos y artículos de uso personal o doméstico de origen animal o que contengan componentes de este origen* [35]. Este reglamento establece la obligatoriedad de solicitar a la autoridad reguladora autorización para la importación de cualquiera de los productos anteriormente señalados que tengan origen animal. Se presenta para esta solicitud

34. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Reglamento para el control de importaciones de materias primas, medicamentos de uso humano, diagnosticadores, cosméticos y artículos de uso personal o doméstico de origen animal o que contengan componentes de este origen. Ámbito Regulatorio No 00-5 Marzo 12.2002. Disponible en URL: <http://www.cecmec.sld.cu>

35. Hernández Rodríguez Y, Falcón Bouza JM, Olivert Cruz M, Fernández Turner M, Ordúñez García PO. Enfermedad de Creutzfeld-Jakob: reporte de un caso en Cuba. Rev Cubana Med 2000; 39(4):254-7. Disponible en URL: http://bvs.sld.cu/revistas/med/Vol39_4_00/medo7400.htm

una serie de avales que garanticen el origen y seguridad de los productos.

5. Circulares para la industria e importadores que establece:

- Circular No. 1/2002. Relación de países con casos de Encefalopatía Espongiforme Bovina declarados [36].

- Circular No. 2/2002. Clasificación de tejidos y fluidos animales rumiantes con riesgo de transmitir Encefalopatía Espongiforme Bovina [37].

- Circular No. 3/2002. Importación de muestras médicas gratuitas y de medicamentos que contengan productos con riesgo de transmitir Escefalopatías Espongiformes animales [38].

- Circular No. 4/2002. Relación de productos con riesgo de transmitir Encefalopatías Espongiformes Animales [39].

La estrategia diseñada se focalizó en la evaluación del riesgo de introducir las enfermedades referidas a través de las materias primas o los productos terminados regulados en el país, y en segundo lugar en la prevención de la propagación a través de cualquiera de las posibles vías de transmisión. En todos los casos las acciones propuestas han seguido el criterio de evaluar el riesgo teniendo en cuenta el origen del producto o del material derivado de bovino utilizado en el mismo; exigiéndose la presentación de todas las certificaciones de las Agencias Oficiales del país de origen, que es hasta ahora la única garantía efectiva de seguridad. No obstante la primera recomendación es no importar, siempre que sea posible, productos provenientes de países de riesgo, de igual forma se recomienda a los productores e importadores valorar la posibilidad de

sustituir las materias primas y productos terminados derivados de bovino por otros de diferente origen, en este último caso ya se ha logrado sustituir la placenta de origen bovino destinada al industria cosmética por derivados vegetales, así como se cambió la importación de Gelofusine, un expansor volumétrico elaborado a partir de gelatina bovina, por otro producto con igual indicación y efectividad terapéutica, pero elaborado a partir de hidroxialmidones vegetales.

Consideraciones finales.

Ante situaciones de emergencia sanitaria se hace necesaria la actuación efectiva de las agencias reguladoras que con el establecimiento de medidas eficaces pueden prevenir y minimizar los riesgos así como controlar la situación sanitaria existente en cada país y garantizar de esta forma la protección de la población. En Cuba, la posición adoptada fue prevenir el riesgo de entrada de estas enfermedades al país, que mantiene su status de país libre de EEB. Ello llevó al establecimiento de medidas que coinciden con el comportamiento del resto de las agencias reguladoras internacionales; evaluar los riesgos potenciales a partir del país de origen de los animales, el tipo de tejido empleado (en términos de infectividad), la edad de los animales y el proceso físico-químico usado en la elaboración del ingrediente de origen animal contenido en el producto final. Además el establecimiento de la necesidad de obtener autorización para realizar importaciones de materias primas y productos terminados que contienen materiales de riesgo ha permitido un efectivo control de los productos que entran al país y son puestos a disposición de la población en términos de calidad, seguridad y eficacia.

36. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Circular No. 1/2002 Relación de países con casos de Encefalopatía Espongiforme Bovina declarados. Ambito Regulator N 00-6 Mayo 5.2002. Disponible en URL: <http://www.cecmec.sld.cu>

37. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Circular No. 2/2002 Clasificación de Tejidos y Fluidos Animales Rumiantes con riesgo de transmitir Encefalopatía Espongiforme Bovina Ambito Regulator N 00-6 Mayo 5.2002. Disponible en URL: <http://www.cecmec.sld.cu>

38. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública Circular No. 3/2002 Importación de muestras médicas gratuitas de medicamentos que contengan productos con riesgo de transmitir Escefalopatías Espongiformes animales Ambito Regulator N 00-7 Junio 30.2002. Disponible en URL: <http://www.cecmec.sld.cu>

39. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Circular No. 4/2002 Relación de productos con riesgo de transmitir Encefalopatías Espongiformes Animales Ambito Regulator N 00-7 Junio 30.2002. Disponible en URL: <http://www.cecmec.sld.cu>

Recibido en abril de 2002. Aprobado en febrero de 2002.