



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLAS DE HIDALGO**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA

SERVICIO PROFECIONAL QUE PRESENTA

RICARDO BAILON CHURAPE

PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

ASESOR:

MC. ALEJANDRO VILLASEÑOR ALVAREZ

Morelia, Michoacán. Agosto del 2010

ÍNDICE

| Tema | Página |
|---|---------------|
| CURRICULUM VITAE | 2 |
| CONGRESOS | 3 |
| INDICE | 4 |
| 1. Introducción | 8 |
| 2. Objetivo | 10 |
| 3. Justificación | 11 |
| 4. Antecedentes e historia | 12 |
| 5. Encefalopatía Espongiforme Bovina | 15 |
| 5.1. Definición | 15 |
| 5.2. Etiología | 17 |
| 5.2.1. Teoría virino o virus | 17 |
| 5.2.2. Teoría priónica | 19 |
| 5.3. Rango de huéspedes | 24 |
| 5.4. Distribución geográfica | 26 |
| 5.5. Transmisión | 28 |
| 5.5.1. Transmisión por vía no digestiva | 31 |
| 5.5.2. Transmisión por vía vertical | 31 |
| 5.5.3. Tipo de ganado | 32 |
| 5.5.4. Incidencia según la edad | 34 |
| 5.6.-Periodo de incubación | 35 |
| <hr/> | |
| Encefalopatía Espongiforme Bovina | Página 4 |

| | |
|--|----|
| 5.7.-Signos clínicos | 36 |
| 5.8.-Lesiones macroscópicas | 38 |
| 5.9.-Lesiones microscópicas | 38 |
| 5.10.-Morbilidad y mortalidad | 42 |
| 5.11.-Diagnostico | 43 |
| 5.11.1. Diagnostico de campo | 43 |
| 5.11.2. Muestras de laboratorio | 43 |
| 5.11.3. Diagnostico de laboratorio | 44 |
| 5.11.4. Diagnostico diferencial | 45 |
| 5.12. Tratamiento | 46 |
| 5.13. Vacunación | 46 |
| 5.14. Control y erradicación | 47 |
| 5.15. Toma y envío de muestras | 49 |
| 5.15.1. Obtención del tallo cerebral en el rastro (técnica cucharilla) | 49 |
| 5.15.1.1. Material | 49 |
| 5.15.1.2. Procedimiento | 49 |
| 5.16.2. Extracción completa del encéfalo | 53 |
| 5.15.2.1. Material | 53 |
| 5.15.2.2. Procedimiento | 53 |
| 5.15.3. Envío de muestras | 56 |
| 5.15.3.1. Material | 57 |
| 5.15.3.2. Procedimiento | 57 |
| 5.15.3.3. Formato de envío de muestras CPA | 57 |

| UMSNH | PMVZ Ricardo Bailón Churape | FMVZ |
|---|-----------------------------|-----------|
| 5.16. Acciones en diferentes países | | 64 |
| 5.16.1. Estados Unidos | | 64 |
| 5.16.2. México | | 66 |
| 5.16.3. Reino Unido | | 67 |
| 5.16.4. Canadá | | 68 |
| 5.17. Implicaciones en la Salud Pública | | 71 |
| 5.18. Salud publica | | 73 |
| 5.18.1. EEB y ECJ- Preocupación de la Salud Pública | | 73 |
| 5.19. Importancia Económica | | 77 |
| 5.20. Conclusiones | | 78 |
| 6. Glosario | | 79 |
| 7. Bibliografía | | 83 |
| a) Libros | | 83 |
| b) Artículos de revistas | | 84 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| Figura | Página |
|---|---------------|
| Figura 1.- Se muestra como las fibrillas asociadas a scrapie ingresan a la célula. | 22 |
| Figura 2.- Ciclo de infección de la EEB. | 25 |
| Figura 3.- Distribución geográfica de EEB, desde 1989 hasta 2009. | 27 |
| Figura 4.- Incoordinación de los miembros para mantenerse en pie a causa de EEB. | 36 |
| Figura 5.- Incoordinación de los miembros para mantenerse en pie a causa de EEB. | 36 |
| Figura 6.- Signos clínicos que pueden sugerir la presencia de EEB. | 36 |
| Figura 7.- Partes del ganado bovino que la EEB afecta. | 40 |
| Figura 8.- Se observa como la EEB ocasiona huecos “esponjosos” en el tejido cerebral de los bovinos afectados. | 40 |

1.- INTRODUCCIÓN

Los oficiales de salud animal definen a una enfermedad exótica de los animales (EEA) como una enfermedad importante transmisible del ganado o las aves que se considera inexistente en los Estados Unidos y sus territorios, la cual tiene un impacto económico o sanitario potencialmente significativo. El Servicio de Inspección en Sanidad Animal y Vegetal (APHIS) del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) trabaja vigilantemente con oficiales estatales de salud animal y profesionales de la medicina veterinaria para identificar, controlar y erradicar estas enfermedades animales y disminuir su impacto (USAHA, 1998).

Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET) comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades que presentan como característica común una lesión espongiforme en el encéfalo. (Ettinger and Feldman, 2007).

El primer diagnóstico en la década de los 80's en el Reino Unido de la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB), comúnmente conocida como enfermedad de las vacas locas, y la posterior demostración de la posibilidad de transición a la especie humana, levantaron una gran preocupación pública sobre ésta y otras enfermedades relacionadas que en conjunto se denominan EET (Vargas *et al.*, 2001).

Las EET son enfermedades mortales causadas por conformaciones anormales de una proteína denominada prión que se deposita formando placas amiloides en determinados órganos, principalmente en el cerebro. El nombre de prión deriva de proteína infecciosa. Constituyó un gran hito bioquímico el descubrimiento de que una

proteína puede provocar y transmitir una enfermedad sin necesidad de ácidos nucleicos (Vargas *et al.*, 2001).

Se conocen distintas enfermedades de este tipo que afectan a la especie humana, a muchos mamíferos de interés agropecuario como ovejas, cabras y vacas, y a otros domésticos como los gatos o salvajes como ciervos, visones y alces, además de diversos animales que viven en cautividad en los parques zoológicos. Las sospechas posteriormente confirmadas de que estas enfermedades son infecciosas y de que pueden ser transmitidas de unas especies a otras, y sobre todo que puede ser transmitida por el consumo de animales enfermos, potenciaron las investigaciones científicas sobre todos los aspectos relacionados con los priones. Los priones son glucoproteínas de membrana que se anclan a la misma por una molécula de glicosil-fosfatidil-inositol y cumplen funciones biológicas todavía no bien conocidas. Las isoformas celulares normales se nombran como PrPC y las isoformas patológicas como PrPSc, correspondiendo las siglas Sc a “scrapie”, una enfermedad priónica padecida por ovejas y cabras que en español se conoce como “tembladera”. (Vargas *et al.*, 2001)

2.- OBJETIVO

Realizar una revisión de literatura exhaustiva de la enfermedad denominada Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) en sus diferentes aspectos tales como transmisión, patología, etiología, rango de huéspedes, distribución geográfica, periodo de incubación, signos clínicos, lesiones microscópicas y macroscópicas, morbilidad y mortalidad, diagnóstico, tratamiento, control y erradicación, toma y envío de muestras, acciones en diferentes países, implicaciones en la salud pública e importancia económica; que permite un mayor entendimiento de la enfermedad. Esta revisión está dirigida a los estudiantes de Medicina Veterinaria y productores interesados en este tópico de la salud animal.

3.- JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de EEB es una enfermedad que, desde el punto de vista de las autoridades oficiales del país, es de tipo exótica. Sin embargo el no haberse registrado casos en México no deja de alertar a las autoridades sobre los riesgos que se presente algún caso en el país ya que es potencialmente zoonotica. De ahí su importancia de que los estudiantes, Médicos Veterinarios Zootecnistas en el ejercicio de la libre profesión y productores conozcan las generalidades de la enfermedad para su reporte de casos sospechosos a las autoridades competentes en materia de sanidad animal del país

4.- ANTECEDENTES E HISTORIA

La Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) era desconocida como tal por los ganaderos, veterinarios y otros profesionales que trabajaban con ganado vacuno, hasta que se observó en un hato en el condado de Kent en 1985, lo que fue seguido en 1986 de observaciones similares en la región central de Inglaterra y en el suroeste, dándose una propagación general posteriormente a toda Gran Bretaña en 1987. Las investigaciones realizadas en el Laboratorio Veterinario Central en Weybridge confirmaron que la nueva enfermedad era una Encefalopatía Espongiforme, patológicamente similar al scrapie, pero sin relación epidemiológica con un brote de scrapie natural (Stewart, 1999; Brun, 2008; Trigo, 1998, Hernández, 2003; Rodríguez and Cilliani, 2004; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000; Delgado *et al.*, 2002; López and Hawkins, 2001; Moreno y Valdés, 1994; Nunnally and Krull, 2004).

Taylor, (2002) y Rogers, (1998) hacen mención a que la EEB se originó claramente en Reino Unido donde se han posiblemente detectado mas de 170 000 casos y se ha distribuido a otros países a través de la exportación de ganado y de aditivos a otros países de Europa.

El antecedente obvio y la causa más probable de la aparición súbita de la EEB fue un cambio general en la alimentación de los animales, introducido por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación del Reino Unido (MAFF) a principios de los años 80's (Stewart, 1999, González, 2000; Brun, Castilla y Torres, 2008; Blood, 2002, Rodostist *et al.*, 2001; Hernández, 2003).

Se dieron dos aspectos relevantes en este cambio: el primero fue el desregular los controles de los alimentos para animales de granja; el segundo fue la introducción de la política de añadir harinas de carne y hueso, que a veces incluían carne de ovejas con scrapie, al concentrado de vacas para aumentar la producción de leche (Stewart, 1999).

Se sabía que había ocurrido con anterioridad, de forma extraoficial, y pudo haberse extendido más de lo que se admitió en su momento. Sin embargo, el cambio preceptivo que convirtió esta práctica en una política general provocó una revolución en las costumbres de la ganadería tradicional, a raíz de la cual todas las vacas lecheras y ganado de carne, fueron a partir de entonces alimentados forzosamente con productos carnívoros a escala masiva. (USAHA, 1998; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000).

La propagación de EEB entre vacas lecheras en el Reino Unido fue inmediata y sensacional: de cuatro casos en 1986 a 7,137 casos confirmados en 1989, hasta alcanzar un máximo de 36,682 en 1992. (USAHA, 1998).

Retrospectivamente, se cree que esta propagación se vio agravada por el reciclaje del agente causal de unas vacas a otras en los concentrados, y viceversa. A partir de ese momento, se observó un descenso al mismo ritmo, llegando a los 1,107 casos en la primera mitad del mes de junio de 1998 (USAHA, 1998; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000).

Colchester y Colchester (2005) mencionan que existe una nueva teoría donde se señala que EEB fue adquirida de una Encefalopatía Espongiforme Trasmisible EET humana y que la ruta de la infección fue por vía oral, a través de la alimentación animal que

contengan las importaciones de materias primas de los mamíferos contaminados con los restos humanos, y que el origen fue el subcontinente indio, una gran cantidad de mamíferos fueron importados durante el periodo en cuestión y se sabe que los restos humanos están incorporados en las comidas realizadas localmente.

5.- ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA

5.1. Definición

La EEB, era ampliamente conocida como “enfermedad de la vaca loca”, es una enfermedad degenerativa crónica, no febril que afecta al sistema nervioso central (SNC) del ganado (USAHA, 1998; Kerber *et al.*, 2007; Blood, 2002, Rodostist *et al.*, 2001, Trigo, 1998; Araujo, 2004; Moreno y Valdés, 1994; SENASICA, 2007).

La EEB pertenece a la familia de enfermedades conocidas como Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET's). Estas enfermedades son causadas por un agente transmisible que aún está siendo caracterizado. Estas enfermedades comparten las siguientes características comunes:

- Un período de incubación prolongado de meses o años;
- Una enfermedad neurológica progresiva y debilitante que siempre es fatal;
- Cuando son examinados en microscopio electrónico, los extractos de tejido cerebral tratados con detergente de humanos o animales afectados por estas enfermedades revelan la presencia de fibrillas asociadas al scrapie (FAS);
- Los cambios patológicos parecen estar confinados al SNC e incluyen vacuolización y astrocitosis.

El agente no produce respuesta inmune específica detectable en el huésped (USAHA, 1998; González, 2000; Trigo, 1998; Araujo, 2004, Hernández, 2003; Rodríguez y Cilliani, 2004; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000; Berria, 2001; López y Hawkins, 2001; Moreno y Valdés, 1994; Simmons *et al.*, 2008; Fournier, 2007; Palladino *et al.*, 2009; Van Poucke *et al.*, 2009; SENASICA, 2007; Doher, 2003; Takemura *et al.*, 2004; Rogers, 1998).

Se ha mencionado que existe evidencia de que el Sistema Nervioso Periférico (SNP) está involucrado en la patogénesis de las EET's. La EET específica de la proteína priónica anormal (PrPsc) es considerado como marcador indirecto de infectividad (Groschup *et al.*, 1999).

Los tipos específicos de EET's incluyen al Scrapie, el cual afecta a los borregos y cabras; la encefalopatía transmisible del mink; la encefalopatía espongiiforme felina; la enfermedad debilitante crónica del ciervo y el venado; y cinco enfermedades raras en humanos: Kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ), el síndrome de Gertsmann-Sträussler-Scheinker, el insomnio familiar fatal (IFF) y una variante nueva de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (nvECJ) (USAHA, 1998; Rabenau, Preiser und Doerr, 1998; Novak *et al.*, 2000; Araujo, 2004; Rodríguez, Cilliani, 2004; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000; Berria, 2001; Vargas *et al.*, 2001; Moreno y Valdés, 1994; Debeer, Baron and Bencsik, 2003; Tatzelt, Voellmy and Welch, 1998; Fasano, Campana and Zurzolo, 2006; Simmons *et al.*, 2008; Lins *et al.*, 2001; Li *et al.*, 2009; Van Poucke *et al.*, 2009; SENASICA, 2007; Quiñones, Vidrio y Sandoval, 2002; Rogers, 1998).

Se ha mencionado que las EET's son agentes infecciosos y pueden ser espontáneas o hereditarias (Wuthrich *et al.*, 1999; Kretschmar and Feiden, 2002; Ettinger and Feldman, 2007).

5.2 Etiología

Existen dos teorías del agente etiológico, sin embargo la que tiene mayores investigaciones es la teoría prionica.

A continuación se describe las teorías que se han postulado como agente etiológico.

5.2.1 Teoría del virus ó virino

Es una teoría que en la cual el virus tendría que tener características bioquímicas y biofísicas poco usuales que ayudarían a explicar las notables propiedades fisicoquímicas (USAHA, 1998; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000; Delgado *et al.*, 2002; Moreno y Valdés, 1994).

La teoría del virino, que establece que el agente consiste en una cubierta de proteína derivada del huésped, (PrP es una de las candidatas para esta proteína protectora) y un ácido nucleico regulatorio pequeño no codificador (USAHA, 1998; Delgado *et al.*, 2002; Moreno y Valdés, 1994).

Todas las teorías propuestas tienen cierto grado de validez. Los defensores de las teorías del virino y del virus han concluido que la existencia de diferentes cepas de scrapie prueba inequívocamente la presencia de un componente de ácido nucleico del agente infeccioso el cual, como en los virus convencionales, puede pasar por mutaciones responsables de variaciones fenotípicas. El problema con estas teorías es que no ha sido identificado ningún ácido nucleico específico de algún agente de manera convincente, que se pueda co-purificar con la infectividad (USAHA, 1998).

Además, los tratamientos químicos enzimáticos, o físicos que generalmente inactivan o degradan los ácidos nucleicos no tienen efecto en las propiedades transmisibles del agente infeccioso (USAHA, 1998).

Las posibles razones para esto son que la cantidad de ácido nucleico del agente putativo es demasiado pequeña para ser detectada con las técnicas actuales, y que su fuerte unión a la proteína lo protegen de la inactivación física o química (USAHA, 1998).

Además, una debilidad de las teorías del virus y del virino es la inhabilidad para identificar cualquier partícula viral en el microscopio electrónico y la falla del huésped infectado para generar una respuesta inmune. Recientemente se han observado algunas partículas pequeñas semejantes a estructuras virales por microscopía electrónica (USAHA, 1998; Trigo 1998).

Igualmente se ha descrito otra teoría denominada Virus filamentoso no convencional. En estudios estructurales del encéfalo de vacas con EEB, se demostró la presencia de fibrillas semejantes a las observadas en el scrapie de los ovinos (Trigo, 1998; Moreno y Valdés, 1994).

Se han señalado a los virus lentos como los causantes de las EET en humanos y animales (Gajdusek, 2001).

5.2.2 Teoría priónica

La teoría del prión, en la cual el agente es concebido como si estuviera compuesto exclusivamente por una proteína celular normal codificada por el huésped (PrP_c) que se vuelve parcialmente resistente a la proteasa (PRPEEB), muy probablemente a través de un cambio de conformación post transnacional después de la infección. En esta teoría no existe ningún componente no-huésped del agente. Es decir, no está presente ninguna molécula de información específica (ácido nucleico, p.ej. ARN o ADN) (USAHA, 1998; Imrie, Korre and Munoz-Melendez, 2007; Trigo, 1998; Rebhun, 1995; Brown, 2002; González, 2000; Stewart, 1999; Rebhun, 1995; Rodríguez and Cilliani, 2004; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000; Berria, 2001; Vargas *et al.*, 2001; Delgado *et al.*, 2002; Moreno y Valdés, 1994; Tatzelt, Voellmy and Welch, 1998; Lins *et al.*, 2001; Li *et al.*, 2009; Collinge, 2005, Nunnally and Krull, 2004; Ettinger and Feldman, 2007).

La evidencia más fuerte de apoyo que la proteína del prión es el agente causal de las enfermedades causadas por priones proviene de determinadas formas hereditarias de priones enfermedades que están ligadas a mutaciones puntuales en el gen de la proteína prionica (Brown, 2002).

Los priones son agentes patógenos sin precedentes que causan un grupo enfermedades neurodegenerativas fatales. Las enfermedades priónicas pueden estar presentes como agentes genéticos, infecciosos, o esporádicos trastornos, todos los que implican la modificación de la proteína del prión (PrP) (Prusiner, 1998).

El modelo del prión involucra la propagación de un agente de proteína única (PrPEEB) en el que PrP_c puede asumir varias estructuras terciarias ocasionadas por una combinación de genética del huésped y la introducción de PrP alterado (infeccioso) (PrPEEB). Para facilitar su entendimiento, la estructura del PrPEEB se imprime en el precursor celular normal (PrP_c), resultando en un cambio conformacional en la forma resistente a proteasa (USAHA, 1998; kerber *et al.*, 2007; Amselgruber, 2005; Delgado *et al.*, 2002; Fasano, Campana and Zurzolo, 2006).

Hasta hace poco, todos los esfuerzos para reproducir este proceso *in vitro* han fracasado, lo que sugiere que los factores del huésped sea necesarias para la replicación de los priones (Fasano, Campana and Zurzolo, 2006).

Se sospecha que las diferencias en las “cepas” resultan de mutaciones en el gen PrP que puede provocar que las proteínas “se combinen” y cambien de forma. Se han sugerido varias explicaciones para la genética de la cepa de Scrapie en el contexto de la teoría del prión, pero ninguna ha sido probada (USAHA, 1998).

Debe resaltarse que la teoría del prión no logra explicar:

- a) cómo el PrP del agente infectante asumió originalmente la estructura aberrante asociada con la infectividad.
- b) cómo las diferentes estructuras se originaron como una función de las diferentes cepas.

Aunque se pueden distinguir numerosas cepas de Scrapie en un solo huésped (p. ej. borregos), los agentes PrP asociados con estas cepas no han demostrado ninguna diferencia bioquímica o molecular, así, la EEB parece ser ocasionada por un solo tipo de cepa. Esta cepa de EEB es distinta de los aislamientos históricos o contemporáneos de borregos o cabras con Scrapie natural, como fue determinado al estudiar los períodos de incubación y los “perfiles de lesiones” en cerebros de ratón (USAHA, 1998).

Sin importar si el prión es o no (PrPEEB) el agente etiológico, la forma de la proteína del prión resistente a la proteasa es un marcador de infección (USAHA, 1998).

Existe la posibilidad de que elementos traza como el cobre y el manganeso en el ambiente tengan implicaciones en la presentación de casos de EEB (Imrie, Korre and Muñoz - Meléndez, 2007).

Actualmente, existe evidencia considerable de que la proteína del prión es un antioxidante. Una vez que la proteína del prión se une al Cu, puede tener una actividad como la de la superóxido dismutasa. La conversión de la proteína del prión de una isoforma anormal podría conducir a una pérdida de la protección antioxidante que podría ser responsable de la neurodegeneración en la enfermedad (Brown and Judyth., 2002; Signoret *et al.*, 2008).

Se ha señalado que los priones son agentes infecciosos implicados en las enfermedades neurodegenerativas, como el Scrapie en ovejas y cabras, la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) en las vacas y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) en humanos, estos patógenos se caracterizan por su alta resistencia a los procedimientos comunes de desinfección (Madec *et al.*, 1997; Ferrer, 2002; Heaton *et al.*, 2003; Fournier, 2007; Sander *et al.*, 2003; Loyd *et al.*, 2009; Ishikawa, 2008; Doerr *et al.*, 2003; Tseng, Yu, Lee., 2009; Brown and Judyth., 2002; Goldmann, 2008; Beringue, Vilotte and Laude 2008; Noinville, Chich and Rezaei, 2008; Araujo, 2004; Berria, 2001; Vargas *et al.*, 2001; Delgado *et al.*, 2002; Brown, 2002; Wuthrich *et al.*, 1999; Simmons *et al.*, 2008; Lin *et al.*, 2001; Palladino *et al.*, 2009; Diaz, *et al.*, 2006; Scouras and Daggett, 2008; SENASICA, 2007; Safar *et al.*, 2005 Collinge, 2005; Takemura *et al.*, 2004; Prusiner, 1998).

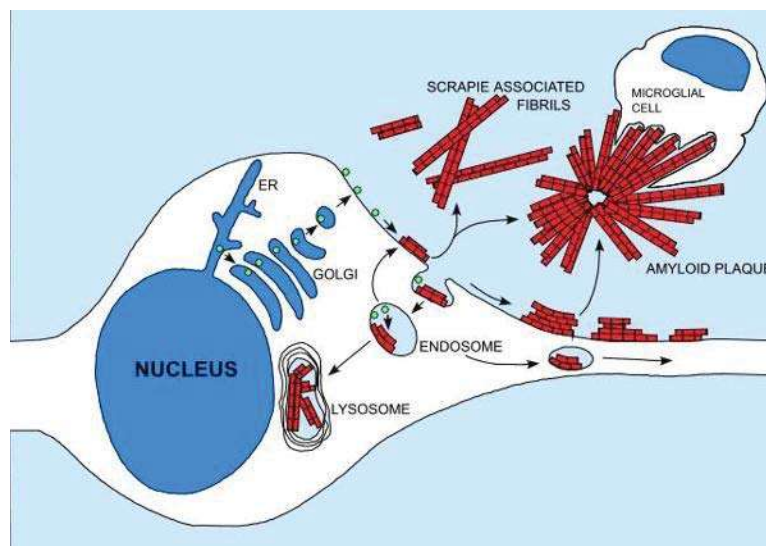


FIGURA 1. Se muestra como las fibrillas asociadas a scrapie ingresan a la célula.

La propensión de la proteína del prión a adoptar estructuras diferentes puede ser un indicio de su papel patológico y tal vez biológico también. Mientras que la PrP normal monomérica está bien caracterizada. Modelo de formación de PrPSc y la deposición en una neurona infectada con el agente de la EET. La proteína priónica celular normal, PrPC (círculos grises), se produce en el retículo endoplásmico (RE), tratados en el aparato de Golgi, y se transporta a la superficie celular. Allí, PrPC normalmente tiene una vida media corta, como resultado de la endocitosis seguida de la degradación proteolítica en los lisosomas. En las células infectadas por el agente TSE, PrPC se convierte en PrPSc (rectángulos oscuros) en la superficie celular o en los endosomas. La conversión de PrPC se produce al entrar en contacto con las agrupaciones de PrPSc y, tal vez, accesorio de moléculas. A diferencia de PrPC, PrPSc es resistente a la degradación proteolítica y se pueden acumular dentro de los lisosomas, en la superficie celular, o en depósitos extracelulares, tales como en forma de vara, fibrillas o placas amiloideas. Estas acumulaciones anormales son en última instancia, neurotóxicas. Sin embargo, no está claro si las acumulaciones causan neurotoxicidad directa o si dan lugar a que indirectamente los cambios inducidos en las células accesorias, tales como microglia (que a menudo rodean las placas amiloideas) o astrocitos (no mostrado) (Nunnally and Krull, 2004).

El tejido cerebral infectado de una especie puede ser usado para infectar otras especies, pero con diferentes resultados, lo que sugiere una compatibilidad espectrométrica de las especies (Scouras and Daggett, 2008).

Estudios recientes han demostrado que es durante la sinapsis donde el prión (PrP^c) ejerce su actividad crítica (Fournier, 2007).

La proteína del prión (PrP) mediante la genética puede ser utilizada para controlar y finalmente erradicar las enfermedades priónicas de los animales. El gen PrP en el ganado ovino y otros representantes de la orden Artiodactyles dan lugar ha polimorfismos de muchos de los cuales varios son elementos determinantes de la susceptibilidad a las enfermedades priónicas, también conocidas como (EET) (Goldmann, 2008; Van Poucke, *et al.*, 2009).

Actualmente se ha mencionado que el PPr puede ser destruido a temperaturas iguales o mayores a 140 °C a tres bares de presión por 30 minutos hasta una hora (Araujo, 2004; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000; Moreno y Valdés, 1994; Doher, 2003).

Broxmeyer (2004) menciona que existe la posibilidad de que las encefalopatías EEB y ECJ, son enfermedades causadas por bacterias tal es el caso de los piroplasmas.

5.3 Rango de huéspedes

La EEB ha sido transmitida experimentalmente a las siguientes especies por inoculación vía intracerebral (IC) en ganado bovino, ovino y caprino, mink, cerdos, marmotas, macacos y ratones. La transmisión intracerebral se intentó en hamsters pero no tuvo éxito. Por la ruta oral, la EEB ha sido transmitida con éxito en ganado, borrego y cabras, ratones, y mink. La transmisión oral sólo ha sido exitosa en cerdos

(USAHA, 1998; Bosque, 2002; Vana, 2007; Moreno y Valdés, 1994; Well, 2003; Doherr, 2003).

También se ha intentado la transmisión oral y parenteral en pollos sin evidencia de enfermedad hasta ahora (USAHA, 1998).

Se ha diagnosticado una encefalopatía espongiforme transmisible en 8 especies de rumiantes silvestres cautivos así como exóticos (chitas, pumas, un tigre y un ocelote) y gatos domésticos (USAHA, 1998; Moreno y Valdés, 1994; Doherr, 2003).

Ettinger and Feldman (2007) mencionan que la EEB se transmite a los felinos a través de la ingestión de productos cárnicos procedentes de vacas afectadas con EEB.

Ha habido aproximadamente 81 casos en gatos domésticos de encefalopatía espongiforme felina (EEF) en Gran Bretaña y en un gato doméstico en cada uno de los siguientes países: Noruega, Irlanda del Norte y Liechtenstein. El agente aislado en varios de estos países utilizando tipificación de cepas en ratón es indistinguible de la EEB, lo que sugiere que la EEF es realmente EEB en gatos domésticos y silvestres. Esto también parece ser cierto para otros rumiantes. La evidencia epidemiológica sugiere que el alimento contaminado con EEB es la fuente primaria de infección en estas especies (USAHA, 1998; Bosque, 2002; Moreno y Valdés, 1994).

Se han reportado otros casos de Encefalopatía Espongiforme en kudu, antílope africano (eland), nyala, gemsbok y algunos pocos gatos silvestres. También se cree

que estos están ligados a un alimento contaminado (USAHA, 1998; Hernández, 2003; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000).

Rumiantes como los alces y ciervos de América del Norte también han sido diagnosticados con una enfermedad priónica (Chronic Wasting Disease), a la cual se le denomina Enfermedad Crónica Desgastante (Bosque, 2002, Sigurdson, 2008).

También se ha sugerido que 23 casos (hasta el 31 de enero de 1998) de una forma variante de ECJ (nvECJ) una enfermedad humana en Gran Bretaña y un caso en Francia pueden estar relacionados con la exposición a EEB antes de la introducción de una prohibición para comercializar vísceras bovinas específicas (VBE) al sacrificio en 1989. La prohibición de las VBE excluye del consumo humano al cerebro, médula espinal y otros tejidos con infectividad potencial a EEB (USAHA, 1998; Rodríguez y Madariaga, 2001; Sibley, 2001; Simmons *et al.*, 2008; Tschampa, Zerr and Urbach, 2007 Kretzschmar and Feiden, 2002; Van Poucke, *et al.*, 2009).

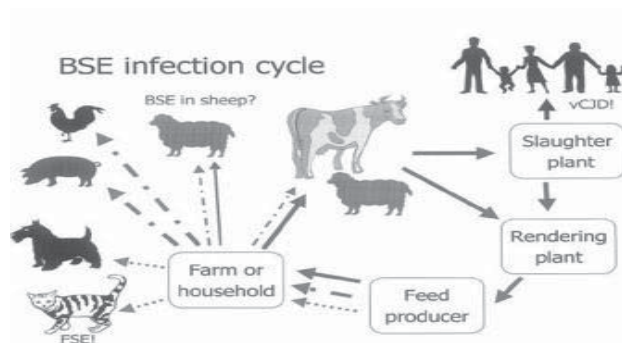


Figura 2. Ciclo de infección de la EEB

5.4 DISTRIBUCION GEOGRAFICA

En todo el mundo ha habido más de 170,000 casos desde que la enfermedad fue diagnosticada en Gran Bretaña por primera vez en 1986. Más del 95% de estos casos han ocurrido en el Reino Unido. La enfermedad también ha sido confirmada en ganado nativo en Bélgica, Francia, Irlanda, Luxemburgo, Holanda, Irlanda del Norte,

Portugal y Suiza, Estados Unidos tiene reportados 3 casos (USAHA, 1998; Balfagón y Ramoneda, 2001; González, 2000; Rodostist *et al.*, 2001; Hernández, 2003; Rodríguez y Cilliani, 2004; Moreno y Valdés, 1994; Sibley, 2001 Doher, 2003).

Por otra parte, se ha señalado que el número de casos registrados en algunos países de la Unión Europea es inferior al número de vacas británicas importadas en los años ochenta, por lo que es probable que se haya reconocido o registrado la enfermedad en todos los casos y que su propagación haya sido más amplia de lo que se supone (Rodostist *et al.*, 2001; Hernández, 2003).

La supuesta relación entre esta enfermedad y la EOO, y la existencia de esta última en muchos países es causa de preocupación por la posibilidad que existe de una presentación más amplia de EEB en el futuro. Es posible que esta afección se haya presentado en forma de enfermedad esporádica no reconocida desde hace muchos años. Después del reconocimiento de la epizootia en Gran Bretaña, la mayoría de los países se ha establecido normas de vigilancia para poder detectarla (Rodostist *et al.*, 2001).

En el continente americano, incluyendo México, no se han informado casos autóctonos de EEB (Delgado *et al.*, 2002).

Quiñones, Vidrio y Sandoval (2002) mencionan que en México no se han reportado casos. Por desgracia en nuestro medio no se reportan los casos confirmados de ECJ esporádica.

Hasta el 6 de agosto de 2001 se han informado en el Reino Unido 106 casos definitivos o probables de la nvECJ. Destaca que en el año 2000 se diagnosticaron

28 casos definitivos, que representa el número más alto informado desde 1995, además la tendencia general, desde el inicio de la epidemia en el Reino Unido, muestra que año con año se presentan más casos de la nvECJ. En Francia se han diagnosticado dos pacientes con la nvECJ y en Irlanda uno (Delgado *et al.*, 2002).

Igualmente en México se han reportado casos de ECJ (Quiñones, Vidrio y Sandoval, 2002).

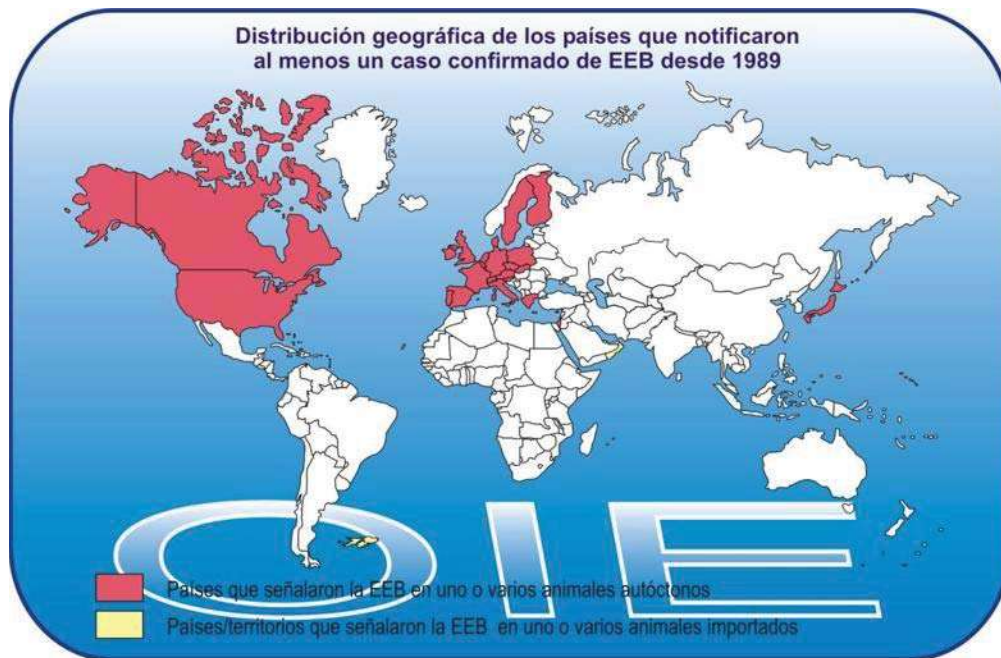


Figura 3. Se muestra la distribución geográfica de EEB, desde 1989 hasta 2009.

5.5 TRANSMICION

Se han generado diferentes hipótesis científicas con relación a los orígenes de la EEB. Los datos epidemiológicos sugieren que la EEB en Gran Bretaña es una epidemia extendida de fuente común que involucra al alimento que contiene harinas de carne y de hueso contaminadas con el agente de la EEB como fuente de proteína. Se sospecha que el agente causal proviene ya sea de borregos o ganado afectados

por scrapie con una encefalopatía espongiforme transmisible no identificada previamente (USAHA, 1998; Rebhun, 1995; González, 2000; Stewart, 1999; Brun, 2008; Rodostist *et al.*, 2001; Araujo, 2004; Hernández, 2003; Rodríguez and Cilliani, 2004; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000; Vargas *et al.*, 2001; Delgado *et al.*, 2002; López y Hawkins, 2001; Moreno y Valdés, 1994; Sibley, 2001; Simmons *et al.*, 2008; Well, 2003; CENASICA, 2007; Doher, 2003; Yamamoto, *et al.* 2006; Doherr, 2003).

Los cambios en el procesamiento en las plantas de rendimiento (empacadoras) a principios de los ochenta, especialmente el proceso de extracción que incluía el tratamiento con calor por vapor, pueden haber jugado parte en la aparición de la enfermedad y la amplificación subsecuente del agente en la cadena alimenticia. En Gran Bretaña se promulgó una prohibición para alimentar rumiantes con proteína animal de origen rumiante en julio de 1988 (USAHA, 1998; González, 2000; Brun, Castilla y Torres, 2008; Blood, 2002, Rodostist *et al.*, 2001; Hernández, 2003; Vargas *et al.*, 2001).

La epidemia en Gran Bretaña alcanzó su máximo en 1992-1993, cuando se notificaron aproximadamente 1000 casos por semana. En 1998 continuaron disminuyendo con aproximadamente 100 casos notificados por mes. Los casos que se han detectado en otros países parecen ser resultado de importaciones de ganado vivo o, más significativamente, de alimento contaminado proveniente de Gran Bretaña. (USAHA, 1998; Stewart, 1999; Blood, 2002; Sibley, 2001).

No existe evidencia de que la EEB se disemine en forma horizontal, es decir, por contacto entre ganado adulto no relacionado, o de ganado a otras especies (USAHA, 1998; Araujo, 2004; Moreno y Valdés, 1994; CENASICA, 2007).

La evidencia nueva sugiere que la transmisión materna puede ocurrir a un nivel extremadamente bajo. Los resultados de investigaciones británicas demuestran los

bajos niveles de transmisión de EEB de vacas afectadas a su descendencia (USAHA, 1998; Moreno y Valdés, 1994; Sibley, 2001; SENASICA, 2007).

Estos resultados demostraron que existe un incremento de aproximadamente 9% en la ocurrencia de EEB en la descendencia de madres afectadas con EEB, comparada con los becerros nacidos de madres donde no se detectó EEB. El estudio no investigó si este fue resultado de factores genéticos o de transmisión verdadera. Sin embargo, la investigación señaló que en este nivel, si acaso ocurre la transmisión materna, por sí sola no mantendría la epidemia (USAHA, 1998).

En los animales infectados naturalmente, el agente ha sido identificado por bioensayo en cerebro, médula espinal y retina de ratón. La vía de inoculación en el ratón fue intracraneal. Los animales infectados naturalmente eran bovinos adultos que mostraban signos clínicos de la enfermedad (USAHA, 1998).

En ratones alimentados con leche, glándula mamaria, placenta, nódulos linfáticos o bazo no se ha desarrollado la enfermedad o bien, no se establece la infección subclínica del sistema linforeticular dentro de su período de vida natural (USAHA, 1998).

Se realizó otro estudio para examinar la patogenia de la EEB en ganado (vacas, cabras, ovejas a si como en cerdos y visones), es decir, la replicación (distribución tisular) del agente durante el período de incubación. Este estudio, que aún no ha sido completado, ha identificado al agente por bioensayo en ratón con el íleon distal de becerros infectados experimentalmente (USAHA, 1998; Rodostist *et al.*, 2001).

El periodo de incubación es considerablemente mas cortó en la enfermedad experimental que en la natural (Rodostist *et al*, 2001).

Se cree que el agente puede estar asociado con el tejido linfoide de los intestinos. Los becerros tenían 4 meses de edad al momento de la dosificación oral. Los aislamientos subsecuentes del íleon distal se hicieron a los 10, 14 y 18 meses después de la dosificación. Recientemente este estudio también logró identificar infectividad en la médula ósea, ganglio trigémico, raíz ganglionar dorsal, cerebro y médula espinal (USAHA, 1998).

No se ha encontrado infectividad por desafío oral o parenteral, o ambos, en más de 40 tejidos distintos de ganado clínicamente enfermo, utilizando el bioensayo en ratón. Parecería que la distribución del agente de EEB no es tan diversa como el agente del scrapie en borregos. Sin embargo, cabe la posibilidad de que el agente esté presente pero a niveles tan bajos que el bioensayo no es suficientemente sensible para detectarlo (USAHA, 1998).

Estudios realizados en animales indican que el tejido gingival y la pulpa dental son potencialmente infecciosos (Delgado *et al.*, 2002).

Los principales tejidos capaces de transmitir la enfermedad conocidos como materiales de riesgo especificado (MRE) son aquellos tejidos que representan un alto riesgo para los humanos y los animales, por haber estado expuestos al prión y porque en algún momento durante el período de incubación de la enfermedad, llegan a infectarse; entre ellos se encuentran: cerebro, médula espinal, ojo, ganglio trigémico, ganglio de la raíz dorsal, íleon, Tonsilas (SENASICA, 2007).

No se ha detectado infecciosidad en más de 40 diferentes tejidos u órganos, incluso de animales clínicamente afectados, como el músculo esquelético, piel, testículos, útero, glándula mamaria, corazón y riñón, así como leche y semen (SENASICA, 2007).

5.5.1 Transmisión por vía no digestiva

Este tipo de transmisión es posible, pero su importancia es escasa. No hay indicios epidemiológicos de una transmisión horizontal o vertical importante de la enfermedad en el ganado vacuno (Rodostist *et al.*, 2001).

5.5.2 Transmisión vertical

En ausencia de otros mecanismos, se piensa que la transmisión vertical no es significativa para la perpetuación de la enfermedad en forma de epidemia. Existe un mayor riesgo en terneros nacidos de vacas infectadas, y aun nacidos tras el inicio de la enfermedad clínica en la madre (Rodostist *et al.*, 2001; Blood, 2002).

Esto puede ser el resultado de la exposición en el momento del nacimiento al alimento a productos del parto muy infecciosos, ya que no hay indicios de infección y transmisión en trasplantes embrionarios (Wrathall, 1991). Sin embargo, no se ha encontrado ninguna infecciosidad detectable en la placenta de vacas enfermas (Rodostist *et al.*, 2001).

5.5.3 Tipo de ganado

La mayor proporción de casos se produjo en el ganado lechero y lechero mixto, y en 1996 se había dado uno o mas casos en el 59.3% de los rebaños lecheros de Gran Bretaña (Rodostist *et al.*, 2001; Ducrot, 2007; Blood, 2002; Moreno y Valdés, 1994; Sibley, 2001).

Esto puede deberse a la alta tasa de concentrado con que se les alimenta (Moreno y Valdés, 1994).

No había ninguna predisposición aparente de ninguna raza en particular (Rodostist *et al.*, 2001; Ducrot, 2007; Moreno y Valdés, 1994).

En cambio, en este mismo periodo de tiempo solo se habían presentado casos presentados de la enfermedad en el 15.3 % de los rebaños de vacas para carne. En ambos tipos de ganado, el riesgo de aparición de casos aumenta de forma significativa con el del tamaño del rebaño. Una proporción significativa de los casos aparecidos en el ganado de carne se había dado en animales que procedía de rebaños lecheros (Rodostist *et al.*, 2001; Ducrot, 2007).

Esto puede deberse a que las raza como la Holstein/ Friesiain es la de mayor distribución en Gran Bretaña (Moreno y Valdés, 1994).

La enfermedad apareció en todas las regiones, pero su prevalencia fue más alta en el suroeste de Inglaterra. Aunque la enfermedad llego a constituir una epizootia en el país, no se presento como tal en los rebaños afectados, y en la mayoría de ellos solo hubo casos aislados a un número limitado de ellos (Rodostist *et al.*, 2001).

Los ganados de las razas Charoláis, Aberdeen Angus son razas las cuales han sido utilizadas para reducir las probabilidades de brotes de la EEB debido a que son más resistentes a la EEB que las de la raza Franqueiro son razas con mayor susceptibilidad (Kerber *et al.*, 2007).

Se han realizado estudios donde se ha demostrado que razas de origen turco como la Red Sur de Anatolia, Rojo del Este de Anatolia, Turquía y el gris son razas de alto valor genético para la selección contra EEB (U'n *et al.*, 2008).

Dentro de cada rebaño la incidencia media se mantuvo por debajo del 2% desde que se describió la enfermedad por vez primera (Rodostist *et al.*, 2001).

En Irlanda del Norte, las características epidemiológicas han sido similares a las de Gran Bretaña, pero la incidencia ha sido mucho más baja, con aparición de casos en el 11.6% de los rebaños lecheros y en el 1.7 % de los de carne (Rodostist *et al.*, 2001).

En otros países la enfermedad ha sido registrada de forma esporádica o en casos aislados (Rodostist *et al.*, 2001).

5.5.4 Incidencia según la edad

La EEB, como la Encefalopatía Espongiforme Ovina (EEO), tiene un largo periodo de incubación, de 2.5 a 8 años por lo menos; probablemente dura toda la vida del animal, y se trata de una enfermedad que afecta a animales adultos. Los estudios epidemiológicos sugieren que la mayoría de las vacas afectadas se han contagiado

cuando eran terneras. Los signos clínicos se indican en la edad de 4 a 5 años, pero hay un riesgo en la distribución de los casos, con el más joven registrado en un animal de 22 meses y el más viejo en otro de 15 años (Rodostist *et al.*, 2001; Blood, 2002; Moreno y Valdés, 1994).

Durante la epidemia se ha producido un cambio en la distribución de los casos por edades, tanto en Gran Bretaña como en Irlanda del norte, compatible con un brusco descenso de la exposición como resultado de las normas sobre la alimentación con proteínas de animales. El curso clínico es variable, pero la mortalidad es del 100 %. Hay variaciones en cuanto al riesgo que se asocian con el mes en que nació el animal, debido a diferencias estacionales del tratamiento de las terneras de la exposición a proteína de rumiantes presentes en la alimentación (Rodostist *et al.*, 2001).

5.6 PERIODO DE INCUVACION

El período de incubación generalmente varía entre 2 y 10 años. Tras el inicio de los signos clínicos, la condición del animal se deteriora gradualmente hasta que el animal se queda postrado, muere o es destruido. Esto generalmente toma de 2 semanas a 6 meses. La mayoría de los casos en Gran Bretaña se han presentado en

vacas Holstein de entre 3 y 6 años de edad. El caso confirmado más joven ocurrió en una vaquilla de 20 meses de edad y el caso más viejo fue en una vaca de 18 años. (USAHA, 1998; Blood, 2002; Balfagón y Ramoneda, 2001; Gonzáles, 2000; Araujo, 2004, Hernández, 2003; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000; Moreno y Valdés, 1994; Li *et al.*, 2009; SENASICA, 2007).

5.7 SIGNOS CLINICOS

El ganado afectado con EEB desarrolla una degeneración progresiva del sistema nervioso. Los animales afectados pueden mostrar cambios de temperamento, anomalías en la postura y el movimiento, y cambios en las sensaciones. Más específicamente, los signos incluyen aprensión, nerviosismo o agresividad, incoordinación, especialmente ataxia de los miembros posteriores, temores,

dificultad al levantarse e hiperestesia al sonido y al tacto. Además, en muchos animales hay baja en la producción de leche o pérdida de peso corporal, o ambos, a pesar del apetito continuo, bradicardia y un ritmo cardíaco alterado, disfunción anatómica, como rumia disminuida (USAHA, 1998; Blood, 2002; Rubhun, 1995; Balfagón y Ramoneda, 2001; González, 2000; Hernández, 2003; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000; Delgado *et al.*, 2002; Moreno y Valdés, 1994; Li, *et al.*, 2009; SENACICA, 2007; Ettinger and Feldman, 2007).



Figura 4.



Figura 5.

Figura 4, 5. Se observa la incoordinación de las extremidades para mantenerse en pie a causa de EEB.

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Delgadez excesiva / estado de salud en malas condiciones en general. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Ansiedad / miedo / irritabilidad excesiva o exagerada reacción al ruido. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad (hiperestesia) al tacto con la mano o con la ayuda de algún objeto fino, sobre todo en la región de la ubre y del cuello / temores y estremecimientos musculares. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Nerviosismo / agresividad que se expresa al patear como respuesta a un ligero contacto en los miembros posteriores o cuando alguien se aproxima por detrás del animal. |
| <ul style="list-style-type: none"> • Temor a pasar por una puerta o a pequeños obstáculos en el suelo. |

Figura 6. Signos clínicos que pueden sugerir la presencia de EEB.

Normalmente se realiza la eutanasia debido a la postración o la dificultad para controlar al animal después de un curso de 1 a 6 meses (Blood, 2002; Moreno y Valdés, 1994).

Los animales que durante la revisión ante mortem en rastros o mataderos, presenten signos sugerentes a EEB, deben ser sacrificados al final de la matanza con el

propósito de evitar cualquier contaminación y realizar las actividades de lavado y desinfección correspondientes al concluir la jornada; asimismo, se deberán tomar muestras de estos animales para su diagnóstico por laboratorio (SENACICA, 2007).

5.8 Lesiones macroscópicas

No existen lesiones macroscópicas asociadas a la EEB (USAHA, 1998; Rodostist *et al.*, 2001; Blood, 2002; Moreno y Valdés, 1994).

5.9 Lesiones microscópicas

Los hallazgos dependen de los estudios histológicos, los principales trastornos ocurren de forma bilateral, simétrica en las neuronas y el neuropilo de la sustancia gris el tallo cerebral la lesión patognomónica consiste en una vacuolización intracitoplasmática (Rodostist *et al.*, 2001; Blood, 2002; Trigo, 1998; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000; Doherr, 2003; Ettinger and Feldman, 2007).

En un estudio realizado se observó que la expresión de la PrPC en el cerebro, fue significativamente mayor en las zonas materia gris que en la sustancia blanca, donde la acumulación de PrPSc es observada en las enfermedades priónicas (Díaz *et al.*, 2006).

En el cerebro se observan las fibrillas asociadas a la EE mediante microscopía electrónica (Blood, 2002; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000; Ettinger and Feldman, 2007).

Durante las fases preclínicas de los bovinos infectados con la EEB, el agente responsable se limita a las placas de Peyer ileal (PPI) es decir, las fibras nerviosas y en los folículos linfáticos, antes de llegar al sistema nervioso central y periférico (Defaweux *et al.*, 2007; González, 2000; Doherr, 2003).

No se ha reportado en otros órganos como, tejidos linfoides de los bovinos incluyendo las placas de Peyer yeyunales (JPP), en la carne, leche, sangre, orina, linfa, o cualquier otro tejido, además de la CNS y la pared del íleon distal (Defaweux 2006; Warwick and Eglin, 2005; Doherr, 2003).

Aparte de cerebro donde la isoforma celular se expresa (PrPc) se expresa con mayor abundancia en órganos linfáticos también se ha detectado en otros órganos como son pulmones, corazón, riñón tracto gastrointestinal, los músculos y glándulas mamarias, ojos, bazo, timo (Signoret *et al.*, 2007; Signoret, *et al.*, 2008; Hernández, 2003).

Las encefalopatías transmisibles, incluida la de Creutzfeldt - Jakob (ECJ) y la EEB se caracterizan por la inflamación de los procesos neuronales y vacuolización de la neuropilo, con lo que aumenta el contenido de agua intraneural (Rodríguez *et al.*, 2006; Moreno y Valdés, 1994)

Durante la enfermedad existe la pérdida neuronal, vacuolización (espongiosis), astrocitosis reactiva, microglisis y la mayoría de los casos por la acumulación en el sistema nervioso central de los priones anormales de la proteína, denominada PrPSc. (Crozet, Beranger and Lehmann, 2008; González, 2000; Brun, Castilla y Torres, 2008).

La aparición de vacuolización en el tracto espinal del nervio trigémino en el bulbo raquídeo es la base para el diagnóstico oficial de la enfermedad en Gran Bretaña (Rodostist *et al.*, 2001).

Igualmente se ha observado gliosis leve, la degeneración sin proceso inflamatorio y de la proteína prionica anormal (prPsc) de acumulación (Debeer, Baron and Bencsik, 2003).

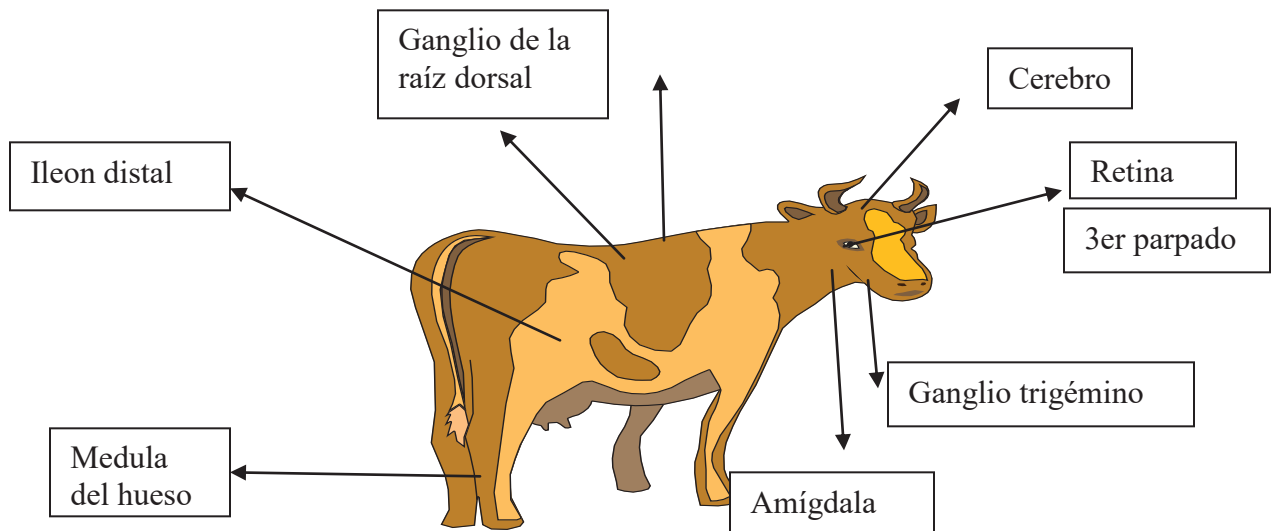


FIGURA. 7 Partes del ganado bovino que la EEB afecta.

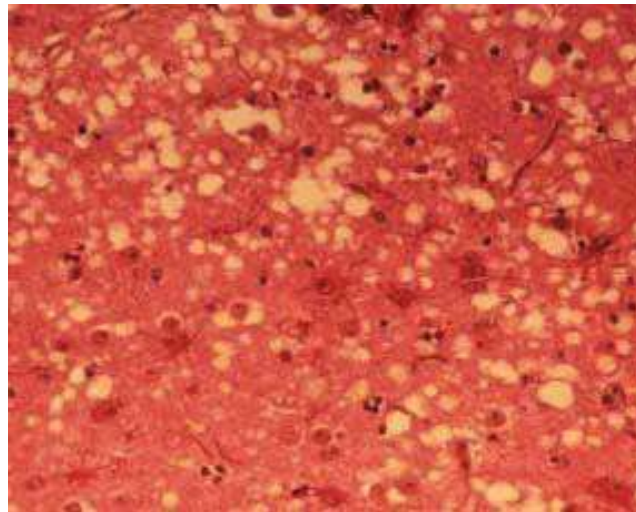


Figura 8. Se observa como la EEB ocasiona huecos "esponjosos" en el tejido cerebral de los bovinos afectados.

5.10 MORVILIDAD Y MORTALID

En Gran Bretaña, 19% de los hatos lecheros y 1.6% de los hatos de carne han presentado uno o más casos de EEB. Se cree que esta diferencia resulta del hecho de que los becerros de los establos fueron alimentados con un nivel mayor de suplemento proteico. La incidencia promedio en hatos en Gran Bretaña ha sido de 1.75 casos. Sin embargo, ha habido unos pocos casos con más de 30 casos (USAHA, 1998).

El índice de mortalidad de animales infectados es del 100% (USAHA, 1998; Blood, 2002).

5.11 DIAGNOSTICO

5.11.1 Diagnóstico de campo

El diagnóstico de campo de EEB se basa en la ocurrencia de signos clínicos de la enfermedad.

Un bovino que presente signos de un trastorno del sistema nervioso central deberá ser observado durante un tiempo de al menos 2 semanas para determinar si los signos se vuelven progresivamente más severos. Si después de este intervalo, no ha habido recuperación o mejoría, deberá sospecharse de EEB y el animal deberá ser sacrificado en forma humanitaria. (USAHA, 1998;).

5.11.2 Muestras para laboratorio

Debido a que el agente de la EEB es considerado como un patógeno humano, deberá utilizarse ropa protectora, guantes y protección en la cara cuando se realice la necropsia. Todo el cerebro deberá removerse intacto con una porción de médula espinal cervical adherida. Las áreas sombreadas en el Objeto 1 deberán colocarse en una bolsa de plástico y remitidas sin fijar. El resto del cerebro deberá ser fijado en solución de formalina amortiguada al 10%. Un hemisferio cerebral se remueve cortando la base del cerebro a través del espacio entre el cerebelo y el cerebro con un corte longitudinal entre los hemisferios cerebrales (USAHA, 1998).

5.11.3 Diagnóstico de laboratorio

EEB debe ser confirmada por examen histológico del tejido cerebral. Los cambios degenerativos simétricos generalmente se observan en la materia gris del tallo cerebral. Estos cambios se caracterizan por vacuolación o microcavitación de las células nerviosas en los núcleos del tallo cerebral. (USAHA, 1998; Liberski *et al.*, 1992; Rebhun, 1995; Araujo, 2004; Mateo, Ortiz, y Gómez, 2000; Moreno y Valdés, 1994).

Los axones y el pericarión de ciertos núcleos del tallo cerebral contienen vacuolas intracitoplásmicas de varios tamaños, que dan la impresión de un cerebro esponjoso. La hipertrofia de los astrocitos a menudo acompaña a la vacuolación (USAHA, 1998; Rebhun, 1995).

También se puede hacer un diagnóstico o la detección de FAS utilizando microscopía electrónica (USAHA, 1998; Liberski *et al.*, 1992; Moreno y Valdés, 1994).

Están disponibles pruebas suplementarias que mejoran las capacidades diagnósticas para EEB. Estas son la Enfermedad TSE, platelia de la EEB, inmunohistoquímica y la técnica de Western blot esta última teniendo una alta sensibilidad, especificidad y confiabilidad. (USAHA, 1998; Madec *et al.*, 1997; Bozzeta *et al.*, 2004; Schaller *et al.*, 1999; Balfagón y Ramoneda, 2001; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000).

Pruebas como la de ELISA y la de inmunuensayo son pruebas también utilizadas actualmente para detectar la encefalopatía espongiforme bovina durante la fase clínica (Balfagón y Ramoneda, 2001; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000).

La acumulación de la proteína prionica patológica se utiliza como un marcador para el diagnóstico de las encefalopatías espongiformes transmisibles en pruebas rápidas de diagnóstico (Buschmann, Ziegler and Groschup, 2004).

En el pasado, si el tejido cerebral no era colectado poco después de la muerte del animal, la autólisis con frecuencia hacía muy difícil la confirmación del diagnóstico por histopatología. Estas pruebas permiten la posibilidad de confirmar un diagnóstico de EEB al detectar la PrPEEB, incluso si el cerebro ha sido congelado o está autolizado (USAHA, 1998; Hernández, 2003).

Por lo que en casos de que se sospeche de EEB, se debe hacer un estudio detallado del cerebro y del tallo cerebral, después de la muerte de un animal tan rápido sea posible (Delgado *et al.*, 2002).

5.11.4 Diagnóstico diferencial

Los diagnósticos diferenciales para EEB incluyen rabia, listeriosis, cetosis nerviosa, fiebre de leche, tetania por pasto, intoxicación con plomo y otras intoxicaciones o agentes etiológicos que afecten al sistema nervioso o musculoesquelético del ganado adulto. (USAHA, 1998; Moreno y Valdés, 1994;).

Polioencefalopatía, toxinas inductoras de temblor, por ejemplo la swainsonia y la ergotamina, encefalopatía hepática, absceso espinal, absceso cerebral, hipomagnesemia (Blood, 2002).

5.12 TRATAMIENTO

No hay ningún tratamiento conocido para la EEB o alguna de las EET's (USAHA, 1998; Rodostist *et al.*, 2001; Blood, 2002; Hernández, 2003; López and Hawkins, 2001; Moreno y Valdés, 1994).

5.13 VACUNACION

No existe vacuna preventiva (USAHA, 1998; Hernández, 2003).

5.14 CONTROL Y HERRADICACION

EEB de origen exógeno puede ser prevenida implementando regulación a las importaciones que prohíba la entrada de rumiantes vivos o subproductos de rumiantes (especialmente carne, harina de carne y vísceras) de países donde pueda existir la EEB. Puesto que el origen de la EEB permanece desconocido, la prevención de una epidemia de EEB debería incluir al menos, la prohibición de alimentar rumiantes con proteínas derivadas de rumiantes (USAHA, 1998, Brun, Castilla y Torres, 2008; Moreno y Valdez, 1994; Sibley, 2001).

El programa de prevención de cualquier país también deberá incluir una vigilancia activa enfocada a ganado de alto riesgo para la detección temprana de EEB. La mayoría de los países del mundo han prohibido la importación de ganado y productos bovinos de países donde se sabe que existe EEB. Además, muchos

países han avanzado algunos pasos para promulgar normas o reglamentos que prohíben alimentar rumiantes con proteínas de rumiantes (USAHA, 1998).

Esto es cierto incluso en países como Australia o Nueva Zelanda, donde no ha habido casos de EEB. Los oficiales pecuarios en países donde se ha presentado EEB han tomado una serie de acciones para controlar y, así se espera, erradicar la EEB (USAHA, 1998)

Estas medidas incluyen hacer a la EEB una enfermedad de notificación obligatoria, prohibir la inclusión de ciertas proteínas animales en las dietas de rumiantes (las prohibiciones en alimentos varían dependiendo de la cantidad de EEB detectada), y la despoblación de ciertas poblaciones de ganado que se creía era de alto riesgo por determinados hallazgos epidemiológicos (USAHA, 1998; Blood, 2002; Balfagón y Ramoneda, 2001; González, 2000; Blood, 2001; Hernández, 2003; Berria, 2001; Moreno y Valdez, 1994).

Para evitar la exposición en humanos al agente de la EEB, varios países han establecido prohibiciones en la inclusión de material de alto riesgo en alimentos, farmacéuticos, cosméticos y demás. (USAHA, 1998; Blood, 2002; Hernández, 2003; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000; Moreno y Valdés, 1994; Sibley, 2001).

La medida más importante para evitar riesgos en la salud humana, y también la animal, es la matanza y destrucción de los animales infectados, o que pudieran estarlo. De esta forma se asegura que ningún producto derivado de animales enfermos, sospechosos de estarlo o que hayan estado en contacto con reses infectadas, pudiera entrar en la cadena alimenticia humana (Hernández, 2003; Moreno y Valdés, 1994).

5.15 TOMA Y ENVIO DE MUESTRAS

5.15.1 Obtención del tallo cerebral en el rastro (técnica de cucharilla).

5.15.1.1 Material:

Además de la ropa apropiada (botas, overol y mandil), deben utilizarse careta de protección, goggles o lentes, así como guantes de látex, cuchara especial, tijeras (rectas), pinzas de ratón, dos envases de plástico hermético de 120 ml (frascos utilizados para el Examen General de Orina- EGO),. Uno de ellos deberá llenarse con formalina al 10% hasta la marca de 70ml, formalina al 10%, plumón indeleble (para marcar los envases) (SENASICA, 2007).



5.15.1.2 Procedimiento:

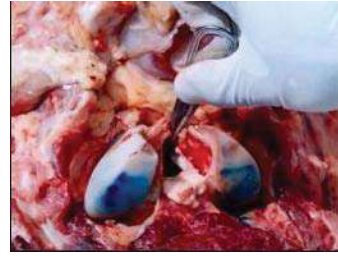
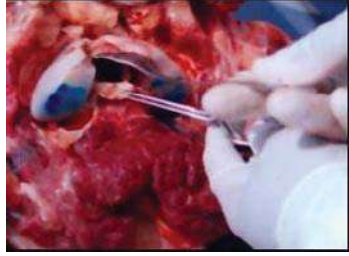
1.- Una vez separada la cabeza del cuerpo del animal a nivel de la articulación atlanto-occipital, hay que colocarla sobre una superficie limpia con la cara hacia abajo.



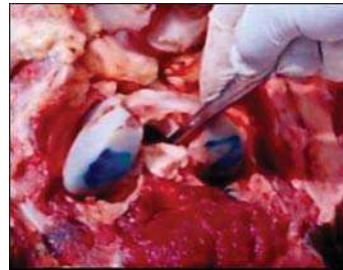
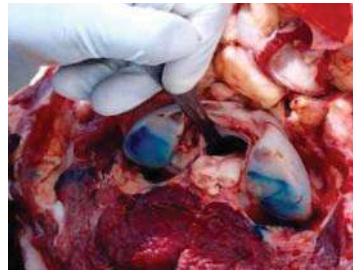
2.- Separar los pares craneales con un dedo o con la ayuda de las pinzas de ratón y tijeras.



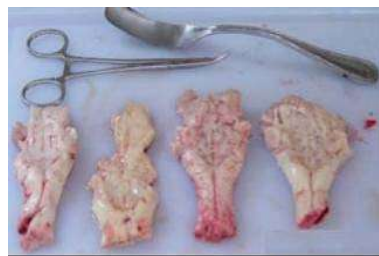
3.- Introducir la cucharilla a través de la parte superior del agujero magno con la punta hacia abajo.



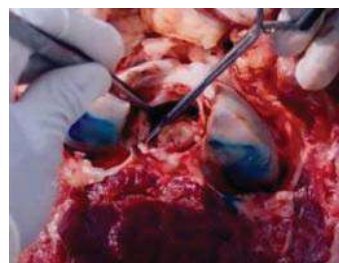
4.- Una vez que la cucharilla haya llegado hasta el tope (cresta esenooccipital), realizar un giro de 180° hacia la derecha y posteriormente hacia la izquierda.



5.- Extraer la cucharilla obteniendo únicamente el puente y la médula oblonga con el óbex.



6.- En caso de atorarse, desprender con pinzas y tijeras los nervios craneales XII, XI y X (hipogloso, espinal accesorio y vago) de las meninges y retirar el tallo cerebral.



7.- En caso de encontrar coágulos alrededor del tallo cerebral, eliminarlos con pinzas o tijeras.

8.- Identificar los dos frascos de cierre hermético de 120 ml. con y sin conservador (formol) con plumón indeleble, asignándole un número consecutivo. El número asignado debe identificar ambas muestras, en refrigeración y formol, así como el formato para el envío de muestras.



9.- Realizar un corte sagital medio de la muestra antes de proceder a su empaque.



10.- Una vez dividida la muestra en dos partes iguales, colocar una mitad del tallo cerebral en el interior de un frasco sin conservador (sin formol) cerrándola perfectamente.



11.- La otra mitad del tallo cerebral colocarla en el frasco de 120 ml, con formalina al 10% verificando cubrir totalmente la muestra con el conservador (preferentemente deberá tener una relación de una parte de tejido por diez de formalina), es decir hasta los 110 ml y sellarla perfectamente.



12.- Cada muestra colectada deberá incluir la información epidemiológica por medio del “Formato para el Envío de Muestras CPA-ST-F-048” de la Vigilancia Epidemiológica de la EEB, identificados con el mismo número utilizado en las muestras en refrigeración y formol (SENACICA, 2007).



5.15.2 Extracción completa de encéfalo en campo

Este procedimiento se recomienda cuando se presenta un cuadro clínico sugestivo a EEB o a otra enfermedad que requiera de diagnóstico diferencial como la rabia.

5.15.2.1 Material

Además de la ropa apropiada (botas, overol y mandil), deben utilizarse lentes protectores o careta de protección, así como guantes de látex y cubre bocas, segueta o sierra de carnicero, cuchillo, tijeras (curvas de preferencia), pinzas de ratón, Envase de boca ancha de cierre hermético con un volumen de 1.5 litros, de

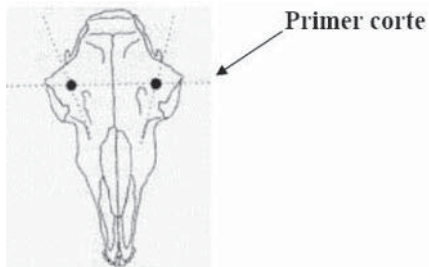
preferencia de plástico (para evitar que se rompa durante el envío), una bolsa de plástico transparente de cierre hermético de 1.5 Kg. (de 20X 30 cm), tipo sandwichera, Formalina al 10% (preparación similar a la utilizada en la técnica de la cucharilla) (SENACICA, 2007).

5.15.2.2 Procedimiento

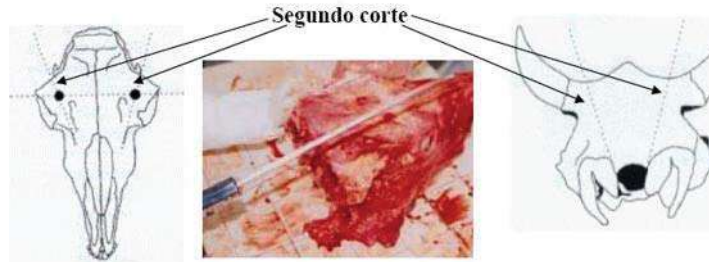
1.- Una vez separada la cabeza del cuerpo del animal a nivel de la articulación atlanto-occipital, colocarla sobre una superficie limpia con la cara hacia arriba. Retirar la piel del cráneo y cortar los huesos con segueta o sierra de carnicero.



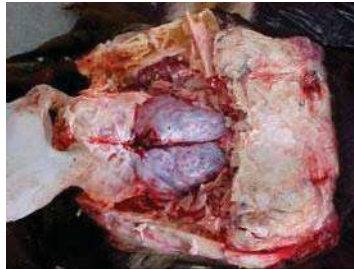
2.- El primer corte de hueso es transversal y posterior a las cuencas oculares, los cuales sirven para sujetar la cabeza y como puntos de referencia.



3.- Hacer dos cortes, uno en cada hueso parietal, tomando como referencia la comisura externa del ojo y la porción lateral del agujero magno exactamente encima de los cóndilos del occipital, evitando cortar la masa encefálica.



4.- Al desprender la bóveda craneana queda al descubierto el encéfalo.

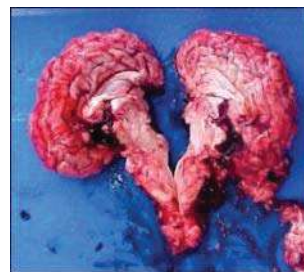
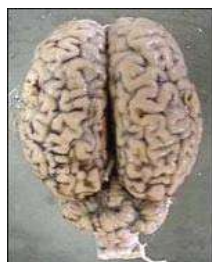


5.- Cortar con tijeras las meninges que cubren la superficie del cerebro, las cuales se caracterizan por ser muy duras en los bovinos. Extraer cuidadosamente la masa encefálica.



6.- Una vez extraído el encéfalo, realizar un corte sagital medio (longitudinal), dividiendo toda la muestra en dos porciones. La técnica requiere que las estructuras se separen correctamente para poder llevar a cabo un buen diagnóstico.

a) Encéfalo completo b) Hemisferios separados, junto con el tallo cerebral



7.- Identificar con plumón indeleble con el número de caso asignado, la bolsa sandwichera y el envase de 1.5 lts. con formalina al 10 %.



8.- Colocar la mitad del encéfalo, incluyendo la mitad del tallo cerebral en la bolsa tipo sandwichera y sellarla.



9.- Colocar el otro medio encéfalo con medio tallo cerebral en el frasco de 1.5 lts. con suficiente formalina al 10% cubriendo todo el tejido (a una relación de 1 parte de tejido por 10 de conservador) y cerrar herméticamente el envase.



10.- Cada caso de neuropatía deberá incluir la información epidemiológica por medio del “Formato para el Envío de Muestras – Vigilancia Epidemiológica de la EEB” (CPA-ST-F-048) y del formato SIVE – 02, los cuales deberán llevar el mismo número de identificación de las muestras (SENACICA, 2007).



5.15.3 Empaque y envío de muestras

El envío de las muestras deberá hacerse inmediatamente después de haberlas obtenido, evitando demoras para que los cambios posmortem no afecten la integridad de las estructuras anatómicas y el resultado diagnóstico. El envío requiere del correcto envasado, identificación y sellado de las muestras (SENACICA, 2007).

El Laboratorio de Alta Seguridad de la CPA cuenta con lineamientos específicos sobre bioseguridad que incluyen el paso de los empaques a través de una exclusiva o puerta especial, evitando contaminación de otras áreas, por lo cual, el tamaño de los empaques no debe exceder de 40 cm de alto X 40 cm de ancho 85 cm de largo (SENACICA, 2007).



5.15.3.1 Material

Hielera del tamaño adecuado para las muestras en refrigeración, refrigerantes (los necesarios) para conservar las muestras a temperatura de refrigeración durante el envío, plumón indeleble, caja de cartón del tamaño adecuado para las muestras en formol, etiquetas rotuladas con los datos del Remitente y del Destinatario tipo autoadheribles o para ser pegadas con lápiz adhesivo, pegamento o cinta adhesiva, Originales de los formatos para el envío de muestras de EEB (CPA-ST- 048) y cuando corresponda a un caso de neuropatía, original y copia del formato SIVE – 02

debidamente llenados, Cinta adhesiva, lápiz adhesivo o pegamento (SENACICA, 2007).

5.15.3.2 Procedimiento

1.- Colocar las muestras frescas en una hielera añadiendo refrigerantes alrededor para su conservación.



2.- Cerrar y sellar la hielera para mantener las muestras a temperatura adecuada.



3.- Introducir en el interior de la caja de cartón, la(s) muestra(s) en formol. Cuando se envía tanto el encéfalo en formol como en refrigeración, hay que colocar la muestra en refrigeración (dentro de su hielera) y en formol en la misma caja de cartón.



4.- Agregar material de embalaje a la caja de cartón, para evitar que los frascos se muevan, evitando derrames y daños a las muestras por maltrato durante el traslado.



5.- Cerrar la tapa de la caja y sellarla perfectamente con cinta adhesiva.



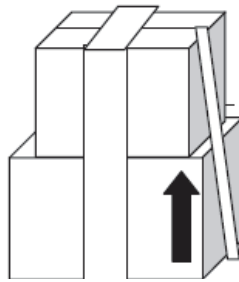
6.- Introducir en un sobre, los formatos originales correspondientes a las muestras (formato para el envío de muestras CPA-ST-048 y cuando corresponda el formato SIVE-02) y pegarlo en el exterior de la tapa superior de la caja.



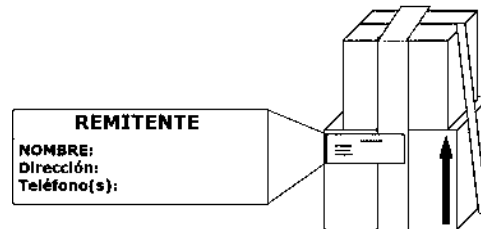
7.- Colocar la hielera sellada con las muestras en refrigeración sobre la caja de cartón y unirlas con tape para que no se separen durante el envío.



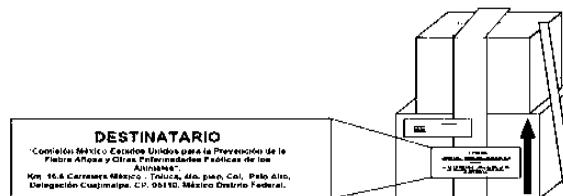
8.- Señalar con una flecha el lado que indica la parte superior de la caja para evitar derrames de conservadores.



9.- Colocar una etiqueta autoadherible o para ser pegada con lápiz adhesivo o pegamento en ambos costados de la hielera, a la altura del extremo superior izquierdo, con la identificación del remitente (nombre, dirección y teléfono)



10.- Colocar otra etiqueta con los datos del Destinatario (Comisión México – Estados Unidos para la Prevención de la Fiebre Aftosa y Otras Enfermedades Exóticas de los Animales, Km 15.5 Carretera México – Toluca, 4to. Piso, Col. Palo Alto, Delegación Cuajimalpa, CP. 05110, México, Distrito Federal) en el centro de ambos costados donde colocó la etiqueta del remitente.



11.- Una vez identificado el paquete, llevarlo a la empresa de mensajería cuyas ciudades de reparto incluyan la Ciudad de México o comunicar al Coordinador Regional o de Zona de la CPA, para que sean ellos quienes recojan las muestras.

El envío eficiente de muestras requiere una buena coordinación entre el remitente, los coordinadores de la CPA, la compañía de transporte y el destinatario (Laboratorio de la CPA), para asegurar que el material es transportado de forma segura y que llega a su destino oportunamente y en buenas condiciones. Este tipo de coordinación depende de una comunicación bien establecida y de una relación de colaboración entre las partes involucradas.



12.- El remitente deberá seleccionar la ruta más directa del envío de muestras, evitando que su llegada sea en fines de semana o día inhábil.

13.- En caso de efectuar el envío en forma directa, deberá notificarse a la Coordinación Regional o de Zona correspondiente y a las Oficinas Centrales de la CPA, a los teléfonos: 5259 – 1441 / 5259 – 3035 / 5259 – 5048 / 01 800 751 21 00 / 01 800 903 88 00, con el propósito de preparar el material de diagnóstico y estar al pendiente para su recepción (SENACICA, 2007).



SERVICIO NACIONAL DE SANIDAD, INOCUIDAD Y CALIDAD AGROALIMENTARIA
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD ANIMAL
COMISION MEXICO-ESTADOS UNIDOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA FIEBRE AFTOSA
Y OTRAS ENFERMEDADES EXÓTICAS DE LOS ANIMALES
VIGILANCIA ACTIVA DE LA ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME BOVINA
FORMATO PARA EL ENVÍO DE MUESTRAS



INTRUCTIVO DE LLENADO DEL FORMATO PARA EL ENVÍO DE MUESTRAS

**Favor de escribir con letra de molde y llenar un formato por cada muestra enviada a laboratorio.
No llene el espacio donde se registrará el N° de la CPA.**

I. IDENTIFICACIÓN

1. Registre el número de identificación de la muestra en origen (número asignado en el rastro, laboratorio, explotación o por el coordinador de la CPA).
2. Anote la fecha de la toma de muestra (día, mes y año).

II. DATOS DEL RASTRO

4. Registre el nombre completo del rastro o unidad de sacrificio.
5. Indique con una X el tipo de rastro de donde se obtuvo la muestra. En caso de ser una Planta TIF, anote el número de planta.
6. Escriba la entidad federativa donde se localiza el rastro.
7. Anote el nombre del municipio donde se localiza el rastro.

III. DATOS DEL PROPIETARIO

8. Marque con una X el tipo de actividad de la persona que lleva a sacrificio al animal.
9. Escriba el nombre del propietario del animal o de la persona que lo lleva a sacrificio.
10. Anote el número telefónico y/o fax del propietario o introductor.
11. Indique con una X el documento que puede apoyar la rastreabilidad del animal (certificado zoonosanitario, guía de tránsito, factura de compra). En caso de contar con otro documento (por ejemplo: pase para sacrificio de la asociación de productores), favor de anotarlo en el espacio.

IV. DATOS DE LA EXPLOTACIÓN DE ORIGEN

12. Escriba el nombre de la explotación de origen del animal.
13. Registre la ubicación de la explotación de origen: incluyendo la calle, número oficial si lo tiene, localidad o colonia, delegación o municipio, entidad federativa, número telefónico y fax.
14. Marque con una X el tipo de explotación (intensivo, semintensivo, extensivo o traspatio).

V. DATOS DEL ANIMAL

15. Anote la identificación del animal (bovino), de acuerdo al método utilizado (arete de la campaña de tuberculosis, arete particular, marcas de fuego, etc.).
16. Indique la edad del animal según el número de meses cumplidos. Para propósitos de la vigilancia de EEB, se debe considerar preferentemente una edad mayor de 30 meses con alguna característica de riesgo y/o la presencia de signos clínicos compatibles con EEB. En caso de no conocer esa información por parte del propietario o introductor, debe estimarla de acuerdo a la dentición del animal (consulte el Manual para la toma de muestras de la Encefalopatía Espongiforme Bovina).
17. Marque con una X el sexo del animal.
18. Anote la raza del animal.
19. Señale con una X la función zootécnica del animal (leche, carne, doble propósito ó pie de cría), en caso de tener otra función anótela en el espacio correspondiente.
20. Si el animal es de Importación, anote la fecha de importación y el país de origen. Si es Nacional, no conteste esta pregunta y pase a la siguiente.
21. En caso de origen Nacional, marque con una X si es descendiente de un animal importado o es producto de inseminación con semen importado.
22. Sólo en caso de marcar una de las categorías anteriores (descendiente de un animal importado o producto de inseminación con semen importado), indique el país de origen de los progenitores o del semen.

VI. INSPECCIÓN ANTEMORTEM

23. Señale con una X si el bovino muestreado presentó signos antes del sacrificio. En caso negativo, marque una X en No y pase a la pregunta 28.
24. En caso afirmativo, anote la fecha de inicio (fecha en que se presentaron los primeros signos) (día, mes y año).
25. En el siguiente recuadro señale con una X si presentó o no los signos anotados en cada renglón.
26. Si presentó otros signos neurológicos, marque una X en el recuadro y anote los signos, después de la palabra "Especifique:".
27. Señale con una X, si corresponde a un bovino de sacrificio de rutina (aquel que se envía a sacrificio por haber cumplido su ciclo productivo), bovino de desecho (aquel que por su bajo nivel de producción, problemas reproductivos o bajo peso ha sido enviado a sacrificio), bovino decomisado (animal cuya canal o vísceras sean marcadas como inspeccionadas y rechazadas), bovino caído (animal que por su condición recumbente está imposibilitado a entrar a la sala de sacrificio), bovino muerto o sacrificado de emergencia (aquel que murió en la explotación o aquel que por haber sufrido recientemente lesiones traumáticas o alguna afección fue sacrificado) o bovino con signos neurológicos (aquel que presentó signos neurológicos compatibles con EEB).
28. En caso de sospechar algún padecimiento en particular que sugiera la signología presentada, anote su diagnóstico presuntivo.

VII. ENVÍO DE MUESTRAS

29. Marque con una X el tipo de muestra enviada. La muestra indicada para el diagnóstico de encefalopatía espongiforme bovina (EEB) es el Tallo Cerebral Completo.
30. Señale con una X el conservador utilizado. Para el diagnóstico de EEB debe hacerse un corte sagital del Tallo Cerebral, colocar la mitad en refrigeración y la otra mitad en formalina al 10% (preferentemente buferada). La relación de muestra y conservador es de una parte de muestra por 10 de conservador. Cuando corresponda a un animal muestreado en una explotación o rancho por signología sugerente de EEB (vaca caída, etc.), realice un corte sagital al encéfalo completo incluyendo el tallo cerebral, coloque una mitad del encéfalo en refrigeración para el diagnóstico de EEB y rabia por inmunofluorescencia directa. La otra mitad debe enviarse en formol para la prueba de inmunohistoquímica.
31. Anote la fecha del envío de la muestra (día, mes y año).

VIII. DATOS DEL MVZ RESPONSABLE DE LA TOMA DE MUESTRA y IX. DATOS DEL MVZ RESPONSABLE DEL ENVÍO

32. y 36. Anote el nombre completo del responsable de la toma de muestra y del envío.
33. y 37. Registre el cargo de los responsables.
34. y 38. Anote el nombre de la empresa o institución a la que prestan sus servicios.
35. y 39. Registre la dirección completa incluyendo número telefónico y fax, para cualquier aclaración.
36. y 40. Firme este formato con el propósito de validar la información.

El tiempo máximo para el envío de las muestras es de siete (7) días a partir de la fecha de la toma,
cumpliendo siempre con las condiciones de conservación mencionadas en el punto 29 y
en el "Manual para la toma de muestras de Encefalopatía Espongiforme Bovina"



SERVICIO NACIONAL DE SANIDAD, INOCUIDAD Y CALIDAD AGROALIMENTARIA
DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD ANIMAL
COMISION MEXICO - ESTADOS UNIDOS PARA LA PREVENCIÓN DE LA FIEBRE AFTOSA
Y OTRAS ENFERMEDADES EXÓTICAS DE LOS ANIMALES
VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME BOVINA
FORMATO PARA EL ENVÍO DE MUESTRAS



CPA-ST-F-048

Favor de leer el instructivo al reverso. Utilice un formato por cada muestra enviada.
El tiempo máximo para el envío de muestras es de siete (7) días a partir de la fecha de la toma, cumpliendo con las condiciones de conservación.

CPA

I. IDENTIFICACIÓN

1. N° de Muestra en Origen

2. Fecha de la toma de muestra

| | | | | | |
|-----|--|--|-----|--|-----|
| | | | | | |
| DIA | | | MES | | AÑO |

II. DATOS DEL RASTRO

3. Nombre del rastro:

4. Tipo de Rastro: Municipal Planta TIF N° Particular Otro 5. Estado:

6. Municipio:

III. DATOS DEL PROPIETARIO

7. Actividad de la persona que lleva a sacrificio al animal:

Propietario Introdutor Empresa o Empacadora

8. Nombre:

9. Teléfono y/o Fax:

10. Documento que permita la rastreabilidad: Certificado zoosanitario Guía de tránsito Factura Otro: **IV. DATOS DE LA EXPLOTACIÓN DE ORIGEN**

11. Nombre de la explotación:

12. Ubicación:

Calle

Número

Localidad

Municipio

Entidad

Num. Telefónico y Fax

13. Tipo de Explotación:

Intensivo Semintensivo Extensivo Traspaso **V. DATOS DEL ANIMAL**

14. Identificación de animal:

15. Edad:

16. Sexo: Hembra Macho

17. Raza:

18. Función zootécnica del animal:

Leche Carné 19. Si es un animal de importación, anote la fecha de importación:

| | | | | | |
|-----|--|--|-----|--|-----|
| | | | | | |
| DIA | | | MES | | AÑO |

y el país de origen:

Doble propósito Otra: 20. Si es de origen Nacional, señale si es: Desendiente de un animal importado semen: Pie de cría Producto de inseminación con semen importado

21. En caso afirmativo, anote el país de origen de los padres o del

VI. INSPECCIÓN ANTEMORTEM22. ¿Presentó signos clínicos antes del sacrificio? Si No

23. Fecha de inicio:

| | | | | | |
|-----|--|--|-----|--|-----|
| | | | | | |
| DIA | | | MES | | AÑO |

24. Signos

Delgadez excesiva, estado de salud en malas condiciones

Ansiedad, miedo, irritabilidad excesiva, reacción excesiva al ruido

Hipersensibilidad (hiperestesia) al tacto con la mano o con la ayuda de algún objeto fino, sobre todo en la región de la ubre y del cuello; temores y estremecimientos musculares

Nerviosismo, agresividad que se expresa como patear en respuesta a un ligero contacto de los miembros posteriores o cuando alguien se aproxima por detrás del animal

Temor a pasar por alguna puerta o pequeños obstáculos puestos en el suelo (fosas)

Sí

No

26. Señale con una X si corresponde a:

Bovino de sacrificio de rutina Bovino de desecho Bovino decomisado Bovino caído Bovino muerto o sacrificado de emergencia Bovino con signos neurológicos

25. Otros signos neurológicos Especifique:

27. Diagnóstico presuntivo:

VII. ENVÍO DE MUESTRAS

28. Tipo de muestra:

Tallo Cerebral Encéfalo Completo Medio Encéfalo

29. Conservador utilizado:

Refrigeración Formol

30. Fecha de envío:

| | | | | | |
|-----|--|--|-----|--|-----|
| | | | | | |
| DIA | | | MES | | AÑO |

VIII. DATOS DEL MVZ RESPONSABLE DE LA TOMA DE MUESTRA

31. Nombre:

Nombre(s)

Apellido Paterno

Apellido Materno

32. Cargo:

33. Empresa:

34. Domicilio:

Calle

N°

Colonia o Localidad

C.P.

Municipio

Estado

N° Telefónico y Fax

35. Firma:

IX. DATOS DEL MVZ RESPONSABLE DEL ENVÍO

36. Nombre:

Nombre(s)

Apellido Paterno

Apellido Materno

37. Cargo:

38. Empresa:

39. Domicilio:

Calle

N°

Colonia o Localidad

C.P.

Municipio

Estado

N° Telefónico y Fax

40. Firma:

5.16 ACCIONES EN DIFERENTES PAISES

La EEB se diagnosticó por primera vez en el Reino Unido en el año de 1986, posteriormente aparecieron casos en otros países de Europa, así como en Canadá y en los Estados Unidos de América, con gran impacto económico negativo para la industria derivada del ganado bovino (SENASICA, 2007).

5.16.1 Estados Unidos

Con programa de vigilancia activa puesto en marcha durante 8 años, la EEB no ha sido detectada aún en los Estados Unidos. El Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA, por sus siglas en inglés), la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) y grupos industriales se encuentran trabajando activamente para mantener este status. Las medidas que el Servicio de Inspección en Salud Animal y Vegetal de USDA (APHIS) ha tomado en este punto incluyen prohibiciones o restricciones, o ambas, sobre importaciones animales y de productos, vigilancia progresiva de la enfermedad en los Estados Unidos, preparación de un plan en respuesta a emergencias en el poco probable evento de que ocurriera la introducción de la enfermedad, y esfuerzos educativos continuos. El Servicio de Inspección en Salud Animal y Vegetal comparte información activamente y se coordina estrechamente con otras dependencias federales, así como con los estados, industrias ganaderas y filiales, comunidades veterinaria y de investigación, y grupos de consumidores, para asegurar que los Estados Unidos tenga un panorama uniforme de las encefalopatías espongiformes transmisibles basadas en información científica fidedigna. (USAHA, 1998).

APHIS ha implementado un amplio programa de vigilancia en los Estados Unidos para asegurar la detección oportuna y rápida en el caso poco probable de que ocurriera una introducción de EEB. Este programa de vigilancia involucra la

localización de importaciones de países donde se sabe que se ha presentado EEB y tiene como meta la vigilancia activa y pasiva de EEB o de cualquier otra EET en ganado. (USAHA, 1998).

Los Estados Unidos han tenido un programa de vigilancia activo y agresivo para EEB desde mayo de 1990. La encefalopatía espongiforme bovina es una enfermedad de notificación obligatoria, y existen más de 250 veterinarios estatales y federales regulatorios, entrenados especialmente para diagnosticar enfermedades exóticas de los animales, incluyendo la EEB. El Servicio de Inspección en Salud Animal y Vegetal encabeza un programa de vigilancia interinstitucional, el cual incluye al Servicio de Inspección y Seguridad de alimentos (FSIS) y a los Centros de Control de Enfermedades (CDC) (USAHA, 1998).

Las muestras de la vigilancia incluyen casos de campo de ganado que muestre signos de enfermedad neurológica, ganado enviado a sacrificio por razones neurológicas, ganado negativo a rabia remitido a laboratorios de salud pública, casos neurológicos remitidos a laboratorios de diagnóstico veterinario y hospitales de enseñanza veterinaria, y muestreo aleatorio de animales “caídos” antes del sacrificio. Para el 21 de febrero de 1998 se habían examinado más de 6,600 cerebros en busca de EEB u otra forma de encefalopatía espongiforme transmisible en ganado. No se ha detectado evidencia de ninguna de estas condiciones ni por histopatología ni por inmunohistoquímica. (USAHA, 1998).

Una de las medidas de vigilancia de los EU es evitar alimentar a los animales con proteínas de otros rumiantes (Fox and Peterson, 2004)

A partir del 12 de diciembre de 1997 APHIS prohibió la importación de rumiantes vivos y la mayoría de sus subproductos de toda Europa hasta que no se haga una evaluación a fondo de los riesgos que pueden existir. Las nuevas restricciones aplican para Albania, Austria, Bosnia- Herzegovina, Bulgaria, Croacia, República Checa, Dinamarca, República Federal de Yugoslavia, Finlandia, Alemania, Grecia, Hungría, Italia, la anterior República Yugoslava de Macedonia, Noruega, Polonia, Rumania, República Eslovaca, Eslovenia, España y Suecia. (USAHA, 1998).

Esta acción se tomó porque en años anteriores Holanda, Bélgica y Luxemburgo reportaron sus primeros casos de EEB en ganado nativo. Existe evidencia de que los países europeos pudieron haber tenido grandes factores de riesgo durante varios años y vigilancia inadecuada. (USAHA, 1998).

Adicionalmente, Bélgica reportó que una vaca diagnosticada con EEB fue procesada e introducida a la cadena de alimento para animales.

La Administración de Alimentos y Drogas estableció recientemente reglamentación que prohíbe la alimentación de rumiantes con proteínas de origen animal. La fecha efectiva para esta reglamentación fue el 4 de agosto de 1997. (USAHA, 1998).

5.16.2 México

En México, la Dirección General de Salud Animal (DGSA) dependiente del Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA), inició una serie de medidas zoonositarias para prevenir que la enfermedad se introduzca al hatu Nacional, entre las cuales se encuentran: la prohibición de la importación de rumiantes vivos de países afectados establecida en 1991; la notificación obligatoria; el reconocimiento de la enfermedad y la promoción de su reporte en 1994; las actividades de vigilancia para la búsqueda de casos, es decir el Programa de

Vigilancia Epidemiológica que realiza la Comisión México-Estados Unidos para la Prevención de la Fiebre Aftosa y otras Enfermedades Exóticas de los Animales (CPA) desde 1996; las especificaciones de los alimentos para consumo animal, establecidas en la Norma Oficial Mexicana NOM-061-ZOO-1999, publicada en el 2000; las especificaciones zoonosológicas para la transformación de despojos animales y su empleo en la alimentación animal, reguladas por la Norma Oficial Mexicana NOM-060-ZOO-1999, publicada en 2001; el uso de técnicas de diagnóstico rápidas desde 2004; y las acciones de rastreabilidad de bovinos importados de Canadá y Estados Unidos, debido a la presencia de casos a partir de 2003 (SENACICA, 2007)

5.16.3 Reino unido

El Gobierno ha introducido una serie de medidas para proteger la salud animal y, en el tiempo, para erradicar la EEB.

La clave de la salud animal, medida de control es la prohibición de los concentrados que se introdujo en julio de 1988. Este fue contratado para impedir la incorporación del material potencialmente infeccioso en piensos para rumiantes, ya si evitar que el ganado que no haya sido infectado se infecte. No hay otra importante vía de infección de una única medida de eventualmente erradicar la EEB del ganado vacuno del Reino Unido (Defra, 2009).

Las medidas adoptadas por el Gobierno del Reino Unido, en particular, la prohibición de los concentrados ya se han traducido en una fuerte disminución en la incidencia de la EEB. Si no se tomaron medidas adicionales de la incidencia de la EEB seguiría disminuyendo hasta que fue erradicada. Sin embargo, el Gobierno siempre ha tratado de acelerar este proceso mediante el sacrificio de animales que tienen más riesgo de desarrollar la EEB. Una de las condiciones previas del Marco de Florencia

Encefalopatía Espongiforme Bovina

fue la masacre selectiva de los animales considerados de mayor riesgo de desarrollo de la EEB (Defra, 2009).

El Gobierno británico anunció en 1996, que el sacrificio selectivo seguirá adelante a principios de 1997. El programa estaba destinado a los animales que, en opinión de un funcionario de sanidad animal, podrían haber estado expuestos a la infección en los concentrados (Defra, 2009).

En el marco del sacrificio de la descendencia, el Reino Unido sacrificio los descendientes de casos de EEB en hembras nacidas en los dos años anteriores o en cualquier momento después de la aparición clínica de la enfermedad (Defra, 2009).

5.16.4 Canadá

En el año del 2003 se descubrió un caso de EEB en Canadá debido a las medidas de vigilancia que ha adoptado la FAO, estas medidas deben adoptarse también por países que nunca hayan registrado caso alguno de EEB (FAO, 2003).

-Una evaluación nacional de riesgos en relación con la presencia de EEB, tomando en cuenta las importaciones de concentrados y de ganado y la eficacia de las industrias de extracción de grasas y de elaboración de concentrados.

-Eliminar todos los materiales cuyos riesgos se hayan especificado (cerebro, ojos, amígdalas, médula, etc.) de los bovinos y ovinos en canal de más de 12 y seis meses, respectivamente.

-Mejorar las normas de extracción de grasas referentes a la temperatura, presión y tiempos correctos de elaboración (133 °C, 3 bar de presión durante, 20 minutos).

-Evitar toda contaminación transversal de los productos elaborados con grasas y de los concentrados. Este tipo de contaminación puede presentarse cuando los concentrados para aves de corral, cerdos o mascotas están en contacto con los concentrados para bovinos.

-Cuando lo anterior no sea posible, se debe prohibir por completo utilizar carne y harina de huesos en la elaboración de concentrados.

-Además de la vigilancia pasiva y de efectuar análisis a todos los animales que presenten signos neurológicos, debería haber una vigilancia activa de todos los bovinos que mueran por enfermedad o accidente, de todos los animales sacrificados de emergencia, y tomarse muestras aleatorias de los bovinos durante las actividades normales de matanza.

-Destruir todos los bovinos diagnosticados con EEB, así como todas las crías de las vacas que tengan EEB, todos los animales nacidos ese mismo año y el rebaño del animal que haya presentado EEB, en todos los casos hay que incinerar los cadáveres.

-Detección y registro eficaces en los países para garantizar la localización del origen de los animales (FAO, 2003).

5.17 IMPLICACIONES EN LA SALUD ANIMAL

En los seres humanos pueden presentarse encefalopatías espongiformes subagudas (Kuru, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y Síndrome de Gestmann- Straussler-Scheinker, Insomnio Fatal Espontaneo e Insomnio Fatal familiar), pero la aparición de una nueva encefalopatía espongiforme en una especie animal utilizada para el consumo humano ha dado lugar a un considerable debate sobre los riesgos que esto entraña para la salud de las personas (USAHA, 2000; Cemal *et al.*, 2008; Rebhun, 1995; Vargas *et al.*, 2001; Delgado *et al.*, 2002; Wuthrich *et al.*, 1999; Quiñones, Vidrio y Sandoval, 2002; Taylor, 2002).

Como reconocimiento de ello se prohibió ya desde el inicio de la epidemia el consumo de todos los productos vacunos que supusieran en riesgo de infección para las personas, y la lista se fue ampliando según se obtenía más información sobre la infecciosidad de los mismos. Existe un riesgo, y en 1996 apareció en Gran Bretaña una nueva forma de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob denominada variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, con características epidemiológicas y clínicas que difieren de las correspondientes a la enfermedad clásica. Hay pruebas que en el agente patógeno asociado con esta enfermedad es similar al asociado con la EEB y con la Encefalopatía Espongiforme Felina (Rodostist *et al.*, 2001; Everbroeck *et al.*, 1998; Brun, 2008; Ferrer, 2002; Croes, E., Duijin, C, 2003; Brown, 2002; Stewart, 1999; Rodríguez y Cilliani, 2004; Delgado *et al.*, 2002; López y Hawkins, 2001; Salzberger, Franzen and Fätkenheuer, 2000; Rodríguez y Madariaga, 2001; Pauli, 2005; Collinge, 2005; Takemura *et al.*, 2004; Brown, *et al.*, 2001) .

Se sabe que las enfermedades priónicas son enfermedades fatales como la EEB y su forma humana como la nueva variante de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) el cual se

caracteriza por tener un prolongado periodo de incubación (Lloyd *et al.*, 2002; Rodríguez y Madariaga, 2001; Kretzschmar and Feiden, 2002).

Algunas de las características de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es que ocurre de forma esporádica, con un súbito empeoramiento de las contracciones musculares, seguidas de espasmos musculares, después ataxia, que progresa rápidamente hacia una pérdida de memoria y somnolencia hasta la descerebración, la inutilidad y la muerte al cabo de un año (Vana *et al.*, 2007; Stewart, 1999; Medina, 1998; Rodríguez y Cilliani, 2004; Berria, 2001; Delgado *et al.*, 2002; López y Hawkins, 2001; Ferrer, 2002; de Prister, *et al.*, 1999; Rodríguez y Madariaga, 2001; Quiñones, Vidrio y Sandoval, 2002).

Otras de las características de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es que presenta una típica tríada histológica de espongirosis o vacuolización, gliosis y la pérdida neuronal en áreas de materia gris (de Prister *et al.*, 1999).

Algunos agentes etiológicos de la encefalopatía espongiiforme se transmite a través de la conjuntiva, la mucosa nasal, las abrasiones cutáneas, por lo que veterinarios y personas que manejan esos animales deberían tomar las precauciones necesarias cuando trabajen con productos derivados de ellos (Rodostist *et al.*, 2001).

El periodo de incubación de la enfermedad puede ser muy prolongado, hasta por más de 35 años; sin embargo, una vez que la enfermedad presenta los primeros síntomas se vuelve de curso rápido y progresivo con mortalidad al año de casi un 99% (Quiñones, Vidrio y Sandoval, 2002).

No existe tratamiento alguno para este tipo de EE (Quiñones, Vidrio y Sandoval, 2002).

5.18 SALUD PÚBLICA

5.18.1 EEB y ECJ – Preocupación en Salud Pública

En 1996, el Comité Consultivo de Encefalopatía Espongiforme del Reino Unido (SEAC, por sus siglas en inglés) anunció la identificación de 10 casos de una nueva variante de la ECJ (nvECJ). Todos los pacientes desarrollaron el inicio de la enfermedad entre 1994 y 1995. (USAHA, 1998, Rodríguez y Cilliani, 2004; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000).

Las siguientes características describen cómo estos 10 casos difirieron de la forma esporádica de ECJ (USAHA, 1998).

Los individuos afectados eran mucho más jóvenes que el paciente esporádico de ECJ. (USAHA, 1998; Brun, Castilla y Torres, 2008; Berria, 2001 López y Hawkins, 2001; Rodríguez y Madariaga, 2001).

Típicamente los pacientes esporádicos de ECJ tienen más de 63 años o de edad avanzada (USAHA, 1998; Hernández, 2003; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000; Vargas *et al.*, 2001; López y Hawkins, 2001).

La edad promedio de los pacientes con la variante de ECJ es 27.5 años (rango 16 a 45 años (USAHA, 1998; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000; Delgado *et al.*, 2002; López y Hawkins, 2001).

El curso de la enfermedad en la nvECJ era un promedio de 13 meses. Los casos esporádicos de ECJ tienen un promedio de 6 meses de duración (USAHA, 1998; Hernández, 2003; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000; López y Hawkins, 2001).

En los casos variantes, la actividad eléctrica electroencefalográfica no era típica de la ECJ esporádica. (USAHA, 1998; Mateo, Ortiz y Gómez, 2000).

La nvECJ, se presenta fundamentalmente con síntomas psiquiátricos, el período entre la aparición de los primeros síntomas y la muerte es más largo que en la variante clásica de la ECJ y muestra un patrón de degeneración cerebral diferente a la variante clásica (Rodríguez y Madariaga, 2001).

Aunque la patología cerebral se podía identificar como ECJ, el patrón era diferente de la ECJ normal, y eran evidentes grandes agregados de proteínas de priones.

Los estudios epidemiológicos y de caso no han revelado un factor de riesgo común entre los casos de nvECJ. De acuerdo con el SEAC, se informó que todas las víctimas habían comido carne de res o productos de res en los últimos 10 años pero, que se supiera, ninguno había comido material cerebral. Uno de los individuos afectados había sido vegetariano desde 1991 (USAHA, 1998; Hernández, 2003; López y Hawkins, 2001).

El SEAC concluyó que, aunque no hay evidencia científica directa de una relación entre la EEB y la nvECJ, con base en los datos actuales y en ausencia de cualquier otra alternativa creíble, la explicación más factible es que los casos estuvieron ligados a la exposición a EEB antes de la introducción de medidas de control, es

decir, la prohibición específica para consumir vísceras bovinas (SBO por sus siglas en inglés) en 1989 (USAHA, 1998; Vargas *et al.*, 2001).

Las investigaciones de información de 1996 y 1997 han presentado mayor evidencia apoyando una asociación causal entre la nvECJ y la EEB. Dos estudios significativos llevaron a la SEAC a concluir que existe una gran probabilidad de que el agente de la EEB sea la causa de la nvECJ. En un estudio se inoculó 3 grupos de ratones endogámicos y un grupo de ratones exogámicos (cruzados) con EEB, nvCJD y CJD esporádico. Resultados preliminares indicaron que los ratones inoculados con EEB mostraron el mismo patrón en período de incubación, signos clínicos y lesiones cerebrales que los ratones inoculados con tejidos de pacientes con nvECJ. Esto proporciona evidencia de que la EEB y la nvECJ tienen la misma firma o son de la misma “cepa”. Además, la ECJ clásica y las cepas conocidas de scrapie no fueron similares a la nvECJ o a la EEB (USAHA, 1998).

Tras un brote de EEB de vacas lecheras en Reino Unido se han reportado 153 casos humanos de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Aunque la exposición al agente de la EEB es la interpretación más posible a la aparición de la nueva ECJ, la relación de causalidad entre el prion de la EEB y la nvCJ no se ha podido determinar (Beghi *et al.*, 2004).

Los resultados de otro estudio en el Reino Unido, apoyan fuertemente estos resultados (USAHA, 1998).

La EEB debe ser considerada como un agente biológico (patógeno humano) dentro de las Reglamentaciones sobre Control de Substancias Peligrosas para la Salud (USAHA, 1998).

Igualmente se realizó un estudio para determinar si había vECJ pediátrica en niños menores de 16 años en el año de 1997. En el cual tres años más tarde se obtuvieron 885 casos informados, de los cuales 2 fueron confirmados para vCJD (una mujer de 15 años y un varón de 17), en tanto que uno se consideró probable (una niña de 12 años). Los 3 casos, además de ser homocigotos para metionina en el codón 129 del gen PrP, exhibieron características clínicas similares a las descritas en pacientes de más edad, es decir, síntomas psiquiátricos, cognitivos y neurológicos, junto con RM con aumento de la señal en el núcleo pulvinar del tálamo y EEG normal. No se detectó proteína 14.3.3. En los dos casos confirmados, lo que reitera que, si bien es un marcador útil para el diagnóstico de CJD esporádico, resulta menos específico y sensible en la vCJD. Hoy la vCJD se ha incorporado oficialmente al ámbito de la pediatría que sólo había contado como enfermedad por priones al CJD iatrogénico, secundario tanto al tratamiento con hormona de crecimiento obtenida de cadáveres como a la utilización de injertos de duramadre de origen bovino (Berría, 2001).

La enfermedad de ECJ tiene una distribución a nivel mundial a comparación de la vCJD que solo sean detectado casos en Reino Unido, tres en Francia y uno en Irlanda (López y Hawkins, 2001).

5.19 Importancia Económica

Esta enfermedad ha tenido una gran importancia económica, aunque no para cada rebaño en particular ya que la incidencia en ellos es escasa. Sin embargo, a nivel nacional, el costo asociado con los métodos de detección y de control, de las compensaciones y la eliminación de los animales infectados, junto con la pérdida de mercados de exportación, es muy elevado (Rodostist *et al.*, 2001; Sibley, 2001).

La aparición de esta enfermedad también ha hecho que el público se pregunte si los productos bovinos son seguros como alimento para los seres humanos, y ha provocado un cambio en los hábitos dietéticos de las personas preocupadas por esta patología (Rodostist *et al.*, 2001).

El resultado de todo ello ha sido una disminución importante de consumo de vacuno y de los precios del mismo. En respuesta a las condicionantes del mercado, el gobierno ha dispuesto el sacrificio obligatorio de todos los animales en situación de riesgo, aunque estén sanos, con el importante coste económico y de social que ello comporta (Rodostist *et al.*, 2001; Blood, 2001; Araujo, 2004; Sibley, 2001).

5.20 CONCLUSIONES

La EEB es una enfermedad posiblemente zoonótica que se caracteriza por causar una degeneración el sistema nervioso, y ser fatal, tanto en el ganado bovino como el humano con la enfermedad de Creutzfeldt–Jakob.

Es provocada por una proteína denominada príon, la cual se transmitió a los bovinos a través del consumo de harinas de carne y hueso de ovinos incorporadas a los concentrados provenientes de ovinos infectados con la enfermedad de Scrapie.

La Encefalopatía Espongiforme Bovina no presenta signología que sea característica de esta enfermedad.

Presenta un periodo de incubación largo que puede durar toda la vida del animal.

No existe tratamiento ni vacuna alguna para la Encefalopatía Espongiforme Bovina, por lo tanto solo se puede confirmar o descartar después de la muerte ya que hasta la fecha no existe ninguna prueba diagnóstica que se emplee en los animales vivos.

Los hallazgos patológicos para identificar la Encefalopatía Espongiforme Bovina se realizan en la etapa post mortem a nivel del tallo cerebral que es uno de los principales órganos que se ve afectado a nivel microscópico donde se observa la lesión característica que es la vacuolización neuronal.

En el ser humano se presenta la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que al igual que la Encefalopatía Espongiforme Bovina produce la misma lesión característica por lo que se ha asociado esta enfermedad en humanos por el consumo de tejidos de origen bovino. Sin embargo, no se ha demostrado fehacientemente que el consumo de carne de bovinos afectados por la Encefalopatía Espongiforme Bovina derive en esta patología en humanos. Desde hace algunos años se ha reportado una nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en humanos.

6. GLOSARIO

Axón: Extensión del cuerpo de una célula nerviosa, especializado en la transmisión de los impulsos nerviosos. Puede estar recubierta por una cubierta aislante de mielina.

Bioensayo: Determinación de los efectos biológicos de una sustancia por medio de sus administración a órganos vivos.

Cepa: Grupo de organismos cuya ascendencia es conocida. Estirpe

Control: Conjunto de medidas sanitarias que tienen por objeto disminuir la incidencia o prevalencia de una enfermedad o plaga del hombre o los animales en un área geográfica determinada.

Encéfalo: Parte del sistema nervioso central contenida en el cráneo, que comprende el cerebro, el cerebelo, el tronco encefálico y el túbulo raquídeo.

Encefalopatía: termino general para designar cualquier enfermedad del encéfalo.

Erradicación: Eliminación de las causas (en particular el agente).

Espongiforme: Parecido a una esponja

Epidemia: Es la ocurrencia de la enfermedad en una área determinada claramente por encima de lo esperado, durante un periodo bien definido o tiempo limitado de un numero de casos que presentan síntomas similares en numero superior a la frecuencia normal y derivados de una fuente común o por diseminación.

Enfermedad exótica: Es aquella enfermedad que no se encuentra presente en un país o región, pero existen los factores necesarios para que se establezcan dichas enfermedades.

Gliosis: Cuando las neuronas mueren, las células muertas son fagocitadas por los macrófagos. El área lesionada es reparada por proliferación de astrositos que rellenan la lesión en el proceso llamado gliosis. Puede estar localizado en el cerebro a nivel espinal

Huésped: Organismo en el que otro organismo, habitualmente parásito, se nutre y se ampara.

Incidencia: Término genérico empleado para caracterizar la frecuencia con la que ocurre una enfermedad, una infección o algún otro acontecimiento en un periodo y en relación con la población en la que ocurre.

Incoordinación: Falta de conexión entre los movimientos musculares que tiene por objeto realizar una acción. Ataxia.

Incubación: Es el tiempo comprendido entre la exposición a un organismo, químico o radiación patogénica, y cuando los signos y síntomas aparecen por primera vez. El periodo puede tan corto como algunos minutos, o tan largo como treinta años en el caso de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Morbilidad: Se refiere a las muertes en una población en el sentido de la proporción de personas que la padecen en un sitio y tiempo determinado. En el sentido de la epidemiología se puede ampliar al estudio y cuantificación de la presencia y efectos de una enfermedad en una población.

Mortalidad: Mortalidad es el indicador demográfico que señala el número de defunciones de una población por cada 1.000 habitantes, durante un período determinado generalmente un año. Usualmente es denominada mortalidad.

Neurópilo: Red de finas conexiones multineuronales situadas en el espesor de la sustancia gris medular, de la corteza cerebral y otros sitios, entre axones y sus

colaterales y dendritas con las que establecen sinapsis formando un sistema de conexiones.

Patología: Rama de la medicina que estudia las enfermedades y los trastornos que se producen en el organismo.

Patogénesis: describe el origen y evolución de una enfermedad con todos los factores que están involucrados en ella. Lo que con los métodos de las ciencias naturales se describiría como 'desarrollo de una enfermedad' se identificará también como patomecanismo. En cambio, la causa de una enfermedad se estudia en la etiología.

Pericarion: Masa citoplasmática que rodea el núcleo.

Prión: Variante patogénica de una proteína que se encuentra en las células del tejido nervioso y otras células. Las proteínas normales (o priones "sanos") se denominan

PrPc (de Prion Protein Cellular) para diferenciarlas de los priones.

Estos son responsables de un cierto número de enfermedades del sistema nervioso central de animales y el hombre.

Prevalencia: Es el número de casos existentes en una población y momentos determinados sin distinguir si son casos nuevos o antiguos.

Sacrificar: Es "matar para comer"; lo cual nos permite deducir todavía que "matar para comer" es hacer algo "sagrado", algo "santo".

Susceptibilidad: Propiedad de ser más vulnerable de lo normal a una enfermedad o trastorno.

Trigémico: Quinto par craneal. Se divide en rama sensitiva y rama motora.

Trastorno: Alteración, cambio en sentido patológico

Tratamiento: Aplicación de medidas técnicas encaminadas a la recuperación de la salud.

Vacuola: Espacio o cavidad transparente o llena de líquido en el interior de una célula.

Vacuna: Suspensión de microorganismos atenuados o muertos administrada por vía intradérmica, intramuscular, oral o subcutánea para inducir inmunidad activa frente a enfermedades infecciosas.

Vacuolación: Proceso de formación de vacuolas que tienen lugar en los procesos de degeneración celular.

Virus: Agente infeccioso de tamaño muy pequeño (200 a 300nm) que necesitan para replicarse de la maquinaria sintética de las células que parasitan. Su genoma consta de una única molécula de DNA o RNA recubierta de una cubierta proteica tienen forma helicoidal o cúbica, aunque también los hay de formas más complejas. Los virus se clasifican en virus de DNA y virus RNA según el tipo de ácido nucleico que contiene.

Zoonosis: Enfermedad de los animales que se transmiten al hombre

7. BIBLIOGRAFIA

A) LIBROS

Blood, D. 2002 Manual de Medicina Veterinaria 9ª. Edición, Mc Graw Hill - Interamericana, España, p. 502-505.

Ettinger, J.S. y Feldman, C.E. 2007. Tratado de medicina interna veterinaria 6ta edición. El Silver Saunders, Madrid, España 1: 823-824.

Rebhun, W. 1995 enfermedades del ganado vacuno, Editorial Acribia, Zaragoza, España. p, 542-543.

Rodostist, O. Gay, C. Blood, D. y Hinchcliff, K. 2001. Medicina veterinaria (tratado de las enfermedades del ganado bovino, porcino, caprino y equino), 9a edición, Mc Graw Hill- Interamericana. España, 2:1460-1464.

SENASICA, 2007, Manual para la toma de muestras de Encefalopatía Espongiforme Bovina, Mexico, D.F.

<http://www.senasica.gob.mx/includes/asp/download.asp?iddocum>. Diciembre, 2009.

Trigo, F. 1998 Patología sistémica veterinaria. 3ra edición, Mc Graw Hill- Interamericana, México, p.238-239.

USAHA. 1998. United States Association of Health Animal. Enfermedades exóticas de los animales. Encefalopatía Espongiforme Bovina. Traducido por IICA y UNAM, México, pp. 98-111.

B) ARTICULOS

Anselgruber, W. 2005. The normal celular prion proteína (Prpc) is strongly expressed in bovine endocrine páncreas. *Histochem Cell Biol*, 125:441-448.

Araujo, A., 2004. Encefalopatía Espongiforme Bovina. *Revista MVZ Cordova*. 9(2):465.

Balfagón, P., Ramoneda, M. 2001. La encefalopatía espongiforme bovina: un problema de salud pública que genera alarma social. *Enf Emerg*. 3(2):78-87.

Beghi, E. Gndolfo, C., Ferrarese, C., Rizzuto, N.,Poli, G., Tonini, M., Vita, G., Leonel, M., Logrosino, G., Granieri, E., Salemi, G., Savettieri, G., Fratola, L., Ru, G., Mancardi, G. and Messina, C. 2004. Bovine spongiform encephalopathy and Creutzfeldt-Jakob disease: facts and uncertainties underlying the causal link between animal and human diseases. *Neurol Sci*, 25:122-129

Berría, M., 2001. Encefalopatía espongiforme bovina, variante de Creutzfeldt-Jakob: una nueva enfermedad pediátrica. *Arch, Argent, Pediatr*, 99(5):417-425.

Beringue, V., Vilotte, J., Laude, H., 2008. Prion agent diversity and species barrier. *Vet. Res*. 39:47.

Bosque, PJ. 2002. Bovine Spongiform Encephalopathy, Chronic Wasting Disease, Scrapie, and the treta to humans from Prion disease epidemics. *Current Neurology and Neuroscience reports*, 2:488-495.

Brown, D., 2002. Molecular Advances in Understanding Inherited Prión Diseases. *Molecular Neurobiology*, 25: 287-302.

Brown, D. and S, Judyth., 2002. Copper-Dependent Functions for the Prion Protein. *Molecular Biotechnology* 22:(2)165-178.

Broxmeyer, L. 2004. Is mad cow disease caused by a bacteria?. *Medical Hypotheses*, 63: 731–739.

Brown, P., Will, R., Bradley, R., Asher, D., and Detwiler, L. 2001. Bovine Spongiform Encephalopathy and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease: Background, Evolution, and Current Concerns. *Emerging Infectious Diseases*, 7(1):6-16.

Brun, A., Castilla, J. y Torres, J. 2008. Encefalopatías Espongiformes Transmisibles en Animales. p. 1-13. [file:///C:/Documents and Settings/XP Pro/Datos de prog...mxocz.default/ScrapBook/data/20080806181526/index.html](file:///C:/Documents%20and%20Settings/XP%20Pro/Datos%20de%20programas/mxocz.default/ScrapBook/data/20080806181526/index.html). Diciembre, 2009.

Bozeta, E., Acutis, P., Martucci, F., Nappi, R., Casalone, C., Mazza, M. and Caramelli, M. 2004. Evaluation of rapid test for the diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies in sheep and goats. *Acta Neuropathol*, 107:559-562.

Buschmann, A., Zegler, U., Groschup, M. Standardization 2004. of BSE rapid test performances and experiences gathered during the implementation of large- scale testing. *Accred Qual Assur*, 9:191-197.

Casalone, C., Caramelli, M., Crescio, M., Spencer, Y. and Simmons, M., 2006. BSE immunohistochemical patterns in the brainstem: a comparison between UK and Italian cases. *Acta Neuropathol*, 111: 444–449.

Collinge, J. 2005. Molecular neurology of prion disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*, 76; 906-919.

Croes, E. and van Duijn, C. 2003, Variant Creutzfeldt –Jakob. disease *European Journal of Epidemiology*, 18: 473-477.

Crozet, C., Beranger, F., and Lehmann, S. 2008. Cellular pathogenesis in prion diseases. *Vet. Res.* 39:44.

Colchester, A and Colchester, N. 2005. The origin of bovine spongiform encephalopathy: the human prion disease hypothesis. *Hypotesis*, 366: 856-861.

Debeer, S. Baron, T, and Bencsik, A., 2003. Neuropathological characterisation of French bovine spongiform encephalopathy cases. *Histochem Cell Biol.* 120:513-521.

Defaweux, V., Dorvan, G., Antoine, N., Piret, J., Gabriel, A., Jacqmot, O., Poirier, N., Flandroy, S., Zorzi, D. and Heinen, E. 2007. Neuroimmune connections in jejunal and ileal Peyer's patches at various bovine ages: potential sites for prion neuroinvasion. *Cell Tissue Res*, 329: 35-44.

Defra.2009.<http://www.defra.gov.uk/foodfarm/farmanimal/diseases/atoz/bse/index.htm>. Enero. 2010

Delgado, J., Sigfrido, M., Rangel, S. y Ponce de León, S. 2002. Encefalopatías espongiformes transmisibles. *Salud Pública de México*, 44(1): 69-75.

de Prister, J., Jasen, G., de Kruijk, J. and Wilmink, J., 1999. New MRI findings in Creutzfeldt-Jakob disease: high signal in the globus pallidus on T1-weighted images. *Neuroradiology*, 41: 265-268.

Diaz, F., Salguero, F., de Ávila, A., Espinosa, J., Torres, J. and Brun, A. 2006. Distribution of the cellular prion protein (PrPC) in brains of livestock and domesticated species. *Acta Neuropatho*, 112:587–595.

Doherr, M. 2003. Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) – Infectious, Contagious, Zoonotic or Production Disease? *Acta vet. Scand*, 98: 33-42.

Doerr, H., Cinatl, J., Stürmer, M. and Rabenau, H. 2003. Prions and Orthopedic Surgery. *Infection*, 31: 163–171.

Ducrot, C. 2007. Review on the epidemiology and dynamics of BS epidemics. *Vet, Res* 39:15.

Everbroeck. B. Pals, P.,Dziedzic, T.,Dom, R., Godfraind, C., Sciot, R., Brucher, M., Martin, J, and Cras, P., 1998. Retrospective study of Creutzfeldt-Jakob disease in Belgium: neuropathological findings. *Acta Neuropathol.* 99: 358-364.

Fasano, C., Campana, V, and Zurzolo, Ch., 2006. Protein Only or Something More? Overview of Potential Prion Cofactors. *Journal of Molecular Neuroscience.* 29: 195-214.

FAO, 2003, No es motivo de pánico el caso de EEB en Canadá. <http://www.fao.org/spanish/newsroom/news/2003/18603-es.html>. Enero, 2010

Ferrer, I., 2002. Synaptic pathology and cell death in the cerebellum in Creutzfeldt-Jakob disease, *The cerebellum*, 1: 213-222.

Fox, J. and Peterson, H., 2004. Risks and implications of bovine spongiform encephalopathy for the United States: insights from other countries. *Food Policy* 29: 45–60.

Fournier, J., 2007. Cellular prion protein electyron microscopy: attempts/ limits and clues to a synaptic trait. Implication in neurodegeneration process. *Cell Tissue Res*, 332:1-11.

Gajdusek, D., 2001. Mollecular casting of infectious amayloids, inorganic and organic replication: nucleation, conformational change and self-assembly. *Self-assembling Peptide Systems in Biology. Medicine and Engineering*, 105-112.

Goldmann, W., 2008. *PrP* genetics in ruminant transmissible spongiform encephalopathies. *Vet. Res.* 39:30

González, E., 2000. Encefalopatía espongiforme bovina. *MVZ Cordova.* 5(1):26-28.

Groschup, M., Beekes, M., McBride, P., Hardt, M., Hainfellner, J. and Budka, H. 1999. Deposition of disease-associated prion protein involves the peripheral nervous system in experimental scrapie. *Acta Neuropathol.* 98 : 453–457

Heaton, M., Leymaster, K., Freking, B., Hawk, D., Smith, T., Keele, J., Snelling, W., Fox, J., McKown, C., Laegreind, W. 2003. Prion gene sequence variation within diverse groups of U.S. sheep, beef cattle, and deer. *Mammalian Genome Genes and Phenotypes.* 14:765-777.

Hernández, N. 2003. Una aproximación a la Encefalopatía Espongiforme bovina y a sus consecuencias. *Estudios Agrosociales y Pesqueros,* 198: 225-247.

Ishikawa, T., 2008. Recent advances of research on the (PSI+) prion in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mycoscience* . 49:221-228.

Imrie, C.E, Korre, EA, y Muniz-Melendez, G. 2007. Spatial correlation between the prevalence of transmissible spongiform diseases and British soil geochemistry. *Environ Geochem Health.* 31:134-135.

Kerber ,AR., Hepp, DEA., Passos, DT., and Azevedo T. 2007. Polymorphism of two indels at PRNP gene in three beef cattle herds. *Biochem Genet.* 46:1-7.

Kretzschmar, A., Feiden, W. 2002. Prionkrankheitendes Menschen *Pathologe,* 23:241–251.

Liberski, P., Budka, H., Sluga, E., Barcikowska, M., and KwiecinskP, H., 1992. Tubulovesicular structures in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol*, 84:238-243.

Li, Z., XinSheng, H., Rong, J, ChunHui, H, XiuPing, Y.. and Tao, H., 2009. Establishment of bovine prion peptide-based monoclonal antibodies for identifying bovine prión. *Science in China Series C: Life Sciences*, 52(8): 754-760.

Lins, L., Charloteaux, B., Thomas, A. and brasseur, R. 2001. Implication of a structural motif in the instability of a toxic protein: the prión. *Biotechnology in Animal Husbandry*, 15–32.

Lloyd, S., Uphill, J., Targonski, P., Fisher, E. and Collinge, J., 2002. Identification of genetic loci affecting mouse-adapted bovine spongiform encephalopathy incubation time in mice. *Neurogenetics*, 4:77-81.

López, M., Hawkins, G. 2001. Encefalopatías espongiformes o enfermedades causadas por priones. *Temas de hoy*. Septiembre, 334-337.

Loyd, S., Grizenkoba, J., Pota, H., Collige, J., 2009. Shado (SPRN) and prión disease incubation time in mice. *Mamm genome*, 20: 367-374.

Madec, J., Vanieri, A., Dorier, A., Bernillon, J., Belli and Baron,T.1997. Biochemical properties of resistant prión proteinPrPsc in natural aheep scrapie. *Archives of Virology*, 142: 1603-1612.

Mateo, I., Ortiz, G. y Gómez, L., 2000. Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB/BSE). *Conocimientos actuales*. *Med Vet*. 17(12):238-297.

Medina, M., Sánchez, O, Duron; R. and Bu, J. 1998. Encefalopatía espongiforme subaguda o enfermedad de Creutzfeldt Jakob. Revista Hondureña de Neurociencias, 2(1):71-75.

Moreno, R. y Valdéz, L., 1994. Nueva enfermedad de los bovinos: Encefalopatía Espongiforme. Ciencia veterinaria, 6: 275:308.

Noinville, S., Chich, J. and Rezaei, H. 2008. Misfolding of the prion protein: linking biophysical and biological approaches. Vet. Res, 39:48.

Novak, M., Vrtiak, O., Mikula, I. and Tkacikoba, E. 2000. Ovine Scrapie: Priorities and Importance. Folia Microbiol, 45: (6) 475-483.

Nunnally, K. B., and Krull. S.I. 2004. Prions and Mad Cow Disease. Marcel Dekke. Inc New York. Babel, pag. 1-445

OIE, 2010, Distribución geográfica de los países que declararon casos confirmados de EEB desde 1989. http://www.oie.int/esp/info/es_esbcarte.htm. Diciembre, 2009.

Palladino, P., Ronga, L., Benedetti, E., Rossi, F. and Ragone, R., 2009. Peptide Fragment Approach to Prion Misfolding:The Alpha-2 Domain. Int J Pept Res Ther, 15:165-176.

Pauli, G. 2005. Tissue safety in view of CJD and variant CJD. Cell and Tissue Banking, 6:191–200.

Prusiner, S, 1998. Prions. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 13363–13383.

Quiñóne, S., Vidrio, U. y Sandoval, J. 2002. . Enfermedad de Creutzfeldt Jacob. Del Kuru a las Vacas Locas. Revista Mexicana de Neurociencia, 3(1): 13-19.

Rabenau, H., Preiser, W. and Doer, H. 1998. Übertragbare spongiforme Encephalopathien: die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Chirur, 69: 511-521.

Rodriguez, A., Garcia, E., Espinosa, J., Pumarola, M., Torres, J. and Ferrer, I., 2006. Increased expression of water channel aquaporin 1 and 4 in Creutzfeldt – Jacob disease and in bovine spongiform encephalopathy – infected bovine – PrP transgenic mice. Springer – Verlag, 112: 573-585.

Rodríguez, R. y Madariaga, A., 2001, Encefalopatías Espongiforme Transmisibles II, Nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt – Jacob. Reporte Técnico de Vigilancia, 6:5-7.

Rogers, M., 1998. Strategies for the control of BSE and scrapie. Journal of Food Safety, 18:355-362.

Safar, J., Kellings, K., Serban, A., Groth, D., Cleaver, J., Prusiner, S., and Riesner, D. 2005. Search for a Prion-Specific Nucleic Acid, 79(16):10796-10806.

Salzberger, B., Franzen, .C, Fätkenheuer, G. 2000. Update Infektiologie Teil I: Epidemiologie, 95(6):314-320.

Sander, P., Hamann, H., Pfeiffer, I., Wemheruer, W., Brening, B., Groschup, M., Ziegler, U., Distl, O. and Leeb, T., 2004. Analysis of sequence variability of the bovine prion protein gene (PRNP). In German cattle breeds. 5:19-25.

Scouras, A. and Daggett, V. 2008. Species variation in PrPSc protofibril models. J Mater Sci. 43:3625–3637.

Sibley, R., 2001. La encefalopatía espongiforme bovina en Gran Bretaña. 1987-2001. XVII Curso de Especialización FEDNA. 257-269. www.etsia.upm.es/fedna/publi.htm.
Noviembre, 2010

Signoret, V., Arnaud, J., Fontes, P., Martinez, M. and, Liautard, P. 2007. Psychological role of the cellular prion protein. *Vet. Res*, 39:09-18.

Sigurdson, C., 2008. A prión disease of cervids: Chronic Wasting Disease. *Vet. Res.*, 39:41.

Simmons, M., Spiropoulos, J., Hawkins, S., Bellworthy, S. and Tongue, S. 2008. Approaches to investigating transmission of spongiform encephalopathies in domestic animals using BSE as an example. *Vet. Res*, 39(34):1-18.

Schaller. O., Fatzer, R., Stack, M., Clark, J., Coleoley, Biffger., K., Egli, S., Doherr, M., Vandavelde, M., Heim, D., Oesch., B. And Moser, M., 1999. Validation of a Western immunoblotting procedure for bovine PrPSc detection and its use as a rapid surveillance method for the diagnosis of bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Acta Neuropatthol*. 98: 437-443.

Stewart, T. 1999. Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB). No hay pruebas epidemiológicas en favor de una relación causal entre la EEB y la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Revista de Medicinas Complementarias. Medicina Holística*, 63:2-3.

Tatzelt, J., Voellmy, R. and Welch, W. 1998. Abnormalities in Stress Proteins in Prión Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 18(6)721-729.

Takemura, K., Kahdre, M., Joseph,D., Yousef, A. and Sreevatsan, S. 2004. An overview of transmissible spongiform Encephalopathies. *Animal Health Research Reviews*. 5(2); 103–124.

Taylor, D. M., 2002. Current perspectives on bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt–Jakob disease. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 8:332–339.

Tschampa, H., Zerr, I., Urbach, H., 2007. Radiological assessment of Creutzfeldt-Jakob. *Eur Radiol*, 17:1200–1211.

Tseng, Ch., Yu, Ch., Lee, H. 2009. Integrity of H1 helix in prion protein revealed by molecular dynamic simulations to be especially vulnerable to changes in the relative orientation of H1 and its S1 Xank. *Eur Biophys*, 38:601–611.

U'n, C., Oztapak, K., O'zdemir, N., Tesfaye, D., Mengi, A. and Schellander, K. 2008. Detection of Bovine Spongiform Encephalopathy- Related Prion Gene Protein Gene Promoter Polymorphisms in Local Turkish Cattle. *Biochem Genet*. 46:820-827.

Van Poucke, M., Willemarck, N., Hugot, K., Van Zeveren, A. and Peelman, L. 2009. Complete genomic sequence of the goat prion protein gene (PRNP). *Virus Genes*, 38:189–192.

Vana, K. Zuber, Ch., Nikles, D., and Weiss. 2006. Novel Aspects of Prions, They Receptor Molecules, and Innovative Approaches for TSE Therapy. *Cellular And Molecular Neurobiology*. 27:107-128.

Vargas, M., Saltor, R., Sola, M. y Hortelano, P. 2001. Encefalopatías espongiformes transmisibles. Bases moleculares, diagnóstico y perspectivas terapéuticas. *Ars Pharmaceutica*, 42: (1) 5-20.

Yamamoto, T., Tsutsui, T., Nonaka, T., Kobayashi, S., Nishiguchi, A. and Yamane, I., 2006. A quantitative assessment of the risk of exposure to bovine spongiform encephalopathy via meat-and-bone meal in Japan. *Preventive Veterinary Medicine*, 75: 221–238.

Warwick, R. and Eglin, R. 2005. Should deceased donors be tested for vCJD ?. Cell and Tissue Banking, 6:263-270.

Wells, G. 2003. Pathogenesis of BSE. Veterinary Research Communications, 27 Suppl, 1: 25–28.

Wuthrich, K., Billeter, M., Riek, R., Wider, G., Hornemann, S. and Glockshuber, R. 1999. Prion protein structure and pathology of transmissible spongiform encephalopathies (TSE). Peptide Science – Present and Future, 330–334.