

# 1. ENCEFALOPATÍA ESPONXIFORME BOVINA (EEB) E OUTRAS ENCEFALOPATÍAS TRANSMISIBES (EET)

---

*Enrique A. González García*

## 1.1. INTRODUCCIÓN

O coñecemento de que en España existen casos positivos de encefalopatía esponxiforme bovina (EEB), a partir da declaración oficial do primeiro caso confirmado no D.O.G. nº 228, de 24 de novembro de 2000 ten, por unha banda, confirmado as expectativas previstas de que dita enfermidade remataría espallándose por toda Europa e, por outra, espertado unha grande inquedaanza tanto en sectores profesionais como na sociedade en xeral.

Non é estraño que esta nova doenza do gando teña tanta repercusión social; non en balde a sociedade europea, española e moi especialmente a galega teñen evolucionado economicamente en grande medida da man da gandería bovina e dos sub-productos propios deste sector. Os niveis de calidade acadados na sanidade animal en toda Europa, pero de xeito moi especial en Galicia son excelentes; sen embargo, ninguén podía prever que a epidemia de EEB declarada hai xa catorce anos en Gran Bretaña, poría poñer en perigo o esforzo feito durante tantos anos. A EEB supón un grande risco para o traballo levado a cabo durante anos de interminabeis campañas de saneamento da nosa facenda, afecta drasticamente ao sector cárnico galego no seu conxunto, especialmente ós gandeiros e pon en perigo a viabilidade de moitas explotacións. Esta crise haberá que asumila e tentar paliála coas correspondentes axudas e programas de recuperación da actividade, unha vez acoutado e controlado o problema, mais non se debe deixar influír ós aspectos simplemente económicos nas decisións técnicas que permitan incrementa-la seguridade alimentaria dos consumidores, que está a se-lo punto clave cara ao que miran, por fin, os acordos sobre este tema da Unión Europea.

Na revisión sobre a EEB e outras encefalopatías transmisibeis recollida neste artigo, trátase de poñer ao día os coñecementos existentes sobre a enfermidade e as súas causas, así como revisalas conclusións obtidas no Reino Unido logo de catorce anos de experiencia sobre o tema.

## 1.2. CARACTERÍSTICAS DA ENCEFALOPATÍA ESPONXIFORME BOVINA (EEB)

Trátase dunha doenza nova no gando. Foi recoñecida oficialmente, por primeira vez, en Inglaterra en novembro de 1986. Afecta a animais adultos de ámbolos dous sexos, normalmente entre os 4 e 5 anos de idade. Pode aparecer xa a partir dos dous anos. A enfermidade é de tipo nervioso e produce alteracións importantes no estado mental do animal, con cambios anormais no seu porte, postura, movemento e resposta a sensacións. Cando se manifesta clinicamente, a gravidade e os cambios



no comportamento son normalmente progresivos e conducen á morte do animal en poucas semanas.

Os síntomas que presentan as vacas enfermas de EEB son variados e en moitos casos non diferenciábeis con claridade doutras afeccións ou comportamentos do gando, polo que débense tomar como simplemente orientativos. A maioría dos animais con EEB van desenvolvendo síntomas pouco a pouco, durante semanas e mesmo meses, aínda que en algúns casos a evolución pode ser moi rápida. Os animais sospeitosos poden presentar algúns dos seguintes síntomas, cando son caracterizados por un profesional: medo, temor de calquera cousa que ocorra no seu arredor, nerviosismo xeral, desgana e rexeitamento a moverse e camiñar, realizar xiros, pasar por portas e incluso deixarse muxir; agresións ocasionais a outros animais e incluso ós seus cuidadores; costume de dar patadas durante a muxidura; postura asustadiza coa cabeza agochada; andar raro, particularmente nas patas traseiras; tremores na pel; dificultades de manexo do animal; perda de peso e menor rendemento na produción de leite. A tensión á que se vexa sometido o animal pode acelerar a evolución dos síntomas, xa en etapas avanzadas da enfermidade, sobre todo cando se transporta.

Temos antecedentes das encefalopatías esponxiformes transmisíbeis (EETs) en persoas, caracterizadas por ser enfermidades que ocasionan trastornos irreversíbeis do sistema nervioso central, con formación de lesións de aparencia esponxosa no encéfalo. As EETs producen trastornos nerviosos, locomotores, parálise e resultan sempre fatais. A súa existencia en seres humanos e a posibilidade de transmisión foi recoñecida logo do descubrimento do Kuru en grupos étnicos illados (tribo Fore) de Papúa, Nova Guinea. Controlado dende 1956, pola supresión das prácticas de canibalismo tribal que practicaba esta etnia, a penas se rexistran casos de Kuru agás de xeito moi esporádico. Na nosa sociedade, as EETs están asociadas como causa da doenza de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), que en poboacións normais non acadan unha taxa maior de 1 caso por millón de habitantes ao ano. De desenvolvemento moi lento, esta enfermidade adoita tardar máis de trinta anos en manifestarse, pero resulta fatal e non existe tratamento efectivo recoñecido. Unha variante das EETs humanas é o síndrome de Gerstman-Straussler-Schneiker (GSS), aínda de menor incidencia, xa que se rexistra cunha frecuencia de aproximadamente o 2% dos casos de ECJ. Outras variantes de EETs en humanos son a enfermidade coñecida como "Insomnio familiar fatal" e o síndrome de Alpers. No home temos coñecemento doutras enfermidades dexenerativas do sistema nervioso central, non transmisíbeis, como son: a enfermidade de Huntington (cunha frecuencia media de aparición 1/18000 persoas), a de Alzheimer (1/20 persoas maiores de 65 anos) e o Párkinson (1/500 persoas) entre outras.

Dispomos tamén de antecedentes de EETs en animais, como son: o tremor, prurito lumbar ou scrapie (SC) das ovelas e as cabras, coñecida dende hai máis de douscentos anos e de grande incidencia en moitos países, incluído o Reino Unido. A encefalopatía transmisíbel do visón (ETV), afectando ás explotacións intensivas para peletería e da que se rexistraron importantes brotes epidémicos en EEUU. O mal coñecido como "debilidade crónica", "desgaste crónico" ou caquexia crónica dos alces e cervos (CCCA), do norte de EEUU e Canadá. A encefalopatía esponxiforme bovina (EEB), aparecida a partir de 1986 no Reino Unido, e desafortunadamente hoxe espallada por toda Europa. A partir xa da aparición da EEB, temos constancia de encefalopatías esponxiformes transmisíbeis en felinos (EEF), así como en ungulados e animais carnívoros de zoolóxico (EEUC), a aparición das cales foi debida ao axente causante de EEB, co que se relacionan estreitamente.



### 1.3. EPIDEMIOLOXÍA DA EEB NO REINO UNIDO E A SÚA EXTENSIÓN POR EUROPA

Debemos lembrar inicialmente algunhas datas de interese para situar os antecedentes da EEB, a súa orixe e a evolución da epidemia no Reino Unido: nos anos 1970-80 tiñan aparecido algúns casos de vacas con enfermidades de sintomatoloxía nerviosa no sudoeste de Inglaterra. A doenza descoñecía-se no bovino e a súa relevancia como enfermidade contaxiosa pasou inadvertida por aquel entón. No 1984-85, a utilización de refugallos ovinos e bovinos na preparación de fariñas animais para pensos intensificouse na Gran Bretaña, coincidindo coa modificación dos procesos industriais empregados nas fábricas de procesamento dos refugallos animais utilizados como fonte de proteína. No 1985-86, lévase a cabo a definición da EEB como unha nova enfermidade bovina de declaración obrigatoria, con sospeitas fundadas do seu carácter transmisíbel. No 1987, xa se declara oficialmente a epidemia da EEB en todo o Reino Unido e demóstrase definitivamente o seu carácter transmisíbel. No 1988, obtéñense datos concluíntes de que a EEB é unha encefalopatía esponxiforme transmisíbel (EETs), implicando como axentes responsabeis ós prións, axentes infecciosos xa coñecidos como causa do tremor ou prurito lumbar (scrapie) ovino e cabrún. Por esta razón, os refugallos de ovellas con scrapie, empregados na preparación de fariñas animais, sinálanse como posíbel causa da EEB, polo que se prohíbe a utilización de fariñas animais nos pensos destinados á alimentación de ruminantes. No 1990, aparecen casos de EET en carnívoros e ungulados de zoolóxico, apuntando a posibilidade de transmisión da enfermidade a animais doutras especies diferentes dos bovinos. No mesmo ano, declárase tamén oficialmente o primeiro caso de encefalopatía esponxiforme felina (EEF) nun gato doméstico, apuntando á posíbel falta de seguridade sanitaria da carne e produtos derivados do bovino no Reino Unido. Xa para finalizar con esta secuencia de datas senlleiras, lembremos que foi no 1992, cando aparecen casos atípicos da enfermidade de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) en persoas, máis novas do acostumado para esta enfermidade, na Gran Bretaña. Queda así amosada a implicación do axente causante da EEB no desenvolvemento da nVEEJ (nova variante da ECJ) humana, e tóma-se conciencia da importancia de levar a cabo un control intensivo do bovino para non introducir no mercado materiais de consumo que representen un perigo de infectividade para os seres humanos.

Os estudos iniciais sobre a epidemia de EEB no Reino Unido comezaron en abril de 1987, realizando un seguimento e recollida de datos de douscentos casos. Xa estes primeiros casos amosaron patróns característicos de ser un proceso contaxioso de carácter epidémico pola súa extensión, cunha causa común a todos eles. Non se detectou transmisión horizontal de animal a animal. Non se detectou exposición en común a axentes químicos de orixe farmacéutico nin a pesticidas. Non se atopou evidencia algunha de que fora de orixe xenético. A transmisión directa do scrapie das ovellas ao gando vacún contemplouse como unha posibilidade, pero en moitas das explotacións (aproximadamente o 20%) con casos positivos non había contacto ningún con ovellas. O factor común en tódolos casos era a inxestión de pensos con fariñas de orixe animal (refugallos, vísceras, osos ...). A incidencia da EEB resultou maior en animais de leite (en produción intensiva) que en animais de carne (normalmente en produción extensiva), amosando unha relación directa co maior ou menor consumo de penso de ditas explotacións (táboa 1.1). A implicación dos pensos de orixe animal, preparados entre outras materias con restos de ovinos afectados con scrapie e incluso de bovinos sacrificados non aptos para o consumo humano, quedou claramente establecida coas investigacións levadas a cabo con animais controlados. Wilesmith, Ryan e Hueston en 1991 (Res. Vet. Sci., 52: 325-331), publicaron os primeiros resultados sobre estes estudos, nos que reproduciron a



**Táboa 1.1. Incidencia da EEB no Reino Unido, segundo o tipo de explotacións gandeiras e de animais, entre o ano 1986 e mediados do ano 2000**

TIPO	GRANXAS CON EEB		ANIMAIS CON EEB	
	NÚMERO	%	NÚMERO	%
De leite	22.120	63%	143.850	81%
De carne	9.562	27,2%	20.915	11,8%
Mixtas	2.096	6%	10.493	5,9%
Outras	1.340	3,8%	2.273	1,3%
Total	35.118	100%	177.531*	100%

EEB en bovinos alimentados con pensos especialmente preparados con distintas concentracións de fariñas animais contaminadas. Este traballo representa a orixe bibliográfica sobre a implicación das fariñas animais na EEB e sobre o efecto acadado trala utilización de proteína animal na alimentación do bovino, como causa inicial da aparición desta enfermidade.

### ¿Cómo se ten estendido a EEB ata acadar as proporcións actuais?

A figura 1.1 móstranos a extensión da EEB desde o Reino Unido ate diferentes países europeos. Independentemente da orixe inicial da EEB no gando bovino, está totalmente claro que a epidemia no Reino Unido mantívose e acadou proporcións desmesuradas debido á utilización dos bovinos afectados de EEB para a fabricación de fariñas animais a partir de mediados da década dos oitenta. Pódese asegurar que a maioría dos casos rexistrados no Reino Unido ata a actualidade, foron debidos á incorporación de fariñas animais obtidas de bovinos con EEB, empregadas na preparación de pensos destinados a outros bovinos. A incerteza sobre a súa orixe inicial, non altera a agardada eficacia das medidas de control que teñen sido adoptadas: "os refugallos de bovino e ovino están prohibidos para preparar fariñas destinadas á alimentación dos ruminantes". A partir do 29 de novembro do 2000, a Unión Europea (UE) tomou o acordo anteriormente rexeitado pola oposición dalgúns países membros, de prohibir terminantemente a utilización de fariñas de orixe animal na fabricación de pensos para todo tipo de animais de produción. O obxectivo desta prohibición, demostrada xa a capacidade infectiva para outras especies animais, incluído o home, é atranca-la extensión da enfermidade non só entre animais da mesma especie, senón entre especies, diminuíndo o risco da súa entrada en contacto cos seres humanos.

A análise da incidencia durante once anos no Reino Unido, permite establecer algúns datos xerais sobre dita epidemia, que tivo a súa máxima incidencia no inverno de 1992 a 1993, no que se chegaron a rexistrar 1000 casos sospeitosos cada semana. A partir de 1993 a incidencia foi baixando anualmente nunha taxa do 40%, chegando a descender en 1997 nun 55% (figura 1.2). A non ser en contadas explotacións, o número de animais enfermos en cada granxa afectada, foi baixo. O 74% das explotacións afectadas de EEB padeceron 5 casos ou menos. O 35% delas só presentaron un caso. Tamén é verdade que nunha soa explotación, e como caso excepcional, chegaron a detectarse 124 casos positivos para EEB. A maioría (63%) de ganderías afectadas foron de produción de leite. O 27% das ganderías afectadas eran de cría extensiva de carne. O 10% restante foron ganderías mixtas (leite e carne). Resulta destacábel que do total de animais positivos (máis de 183.000 bovinos) en Gran Bretaña, o 81% foran procedentes de ganderías de leite. Nestes 11 primeiros anos da epidemia, o 61% das explotacións de leite da Gran Bretaña víronse afectadas alomenos con un caso positivo, mentres que só o 16% das explotacións de carne padeceron alomenos un caso. Os datos epidemiolóxicos indican unha relación directa das explotacións cun maior consumo de pensos preparados con fariñas



animais e unha maior incidencia e número de casos por cada explotación. O seguimento individualizado da incidencia en cada explotación das afectadas revelou que a transmisión da enfermidade de animal a animal foi nula ou practicamente nula, cando os datos se analizaron estatisticamente.

### 1.4. CONCLUSIÓNS TIRADAS DA EPIDEMIA DE EEB NO REINO UNIDO

As conclusións xerais sobre a epidemia de EEB no Reino Unido, poderíamos resumilas nos seguintes puntos:

- O vector responsábel da epidemia de EEB foron as fariñas animais.
- O axente do scrapie sen modificar non foi o responsábel da aparición de EEB no gando bovino.
- As modificacións dos procesos de fabricación de fariñas animais non tiveron incidencia sobre a falta de inactivación do prión.
- A infectividade da EEB radica na propia proteína do prión, capaz de modificar outras proteínas normais en infectivas.
- A EEB é causada por unha única cepa de axente infectivo (prión), sendo a mesma que se ten identificado en gatos domésticos, ungulados exóticos e carnívoros de zoolóxico.
- A nVEEJ de humanos é causada polo mesmo axente que a EEB, tendo sido demostrado mediante o tipado de cepas en Western-blot e polos patróns de infectividade (período de incubación e desenvolvemento de lesións) en ratos transxénicos.

Podemos analizar con maior detalle as razóns que teñen conducido a estas seis conclusións iniciais sobre a epidemia de EEB que sofre o Reino Unido dende 1986.

#### 1.4.1. O vector da epidemia foron as fariñas animais

A extensión da EEB entre o gando, ata o punto de causar unha grande epidemia, foi debida á utilización de fariñas de carne e oso no alimento do gando. A fariña de carne resultou infectiva porque tiña sido elaborada con materiais de gando bovino que padecían ou estaban a incuba-la enfermidade. Inxerir unha cantidade de 1 gr deste material resultou suficiente para transmitir-la enfermidade a outra vaca e causarlle a morte. Tamén foi determinante a contaminación do gando bovino por inex-

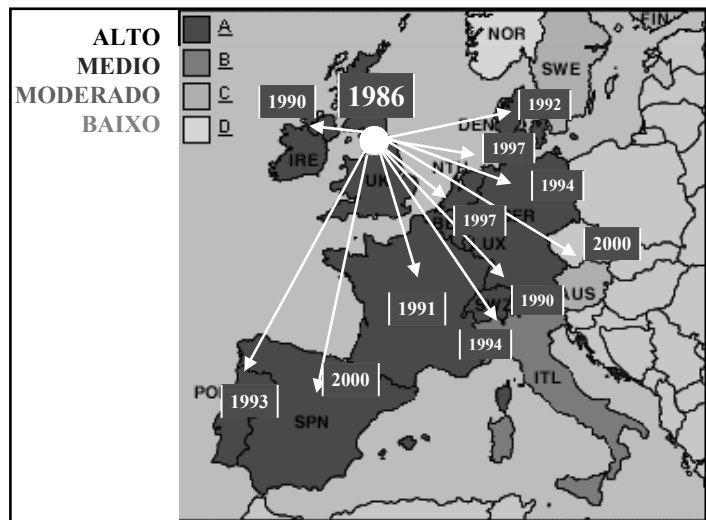


Figura 1.1. Distribución dos países de risco para a EEB en Europa e ano declarado dos primeiros casos.

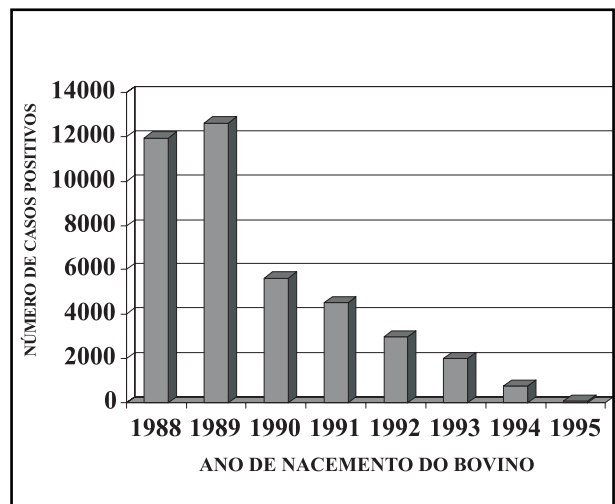


Figura 1.2. Ano de nacemento dos bovinos positivos para EEB no Reino Unido, detectados durante o período de máxima incidencia da epidemia (1992-93) e trala prohibición das fariñas animais (1988).



tión de pensos contaminados, preparados para porcos ou polos, o que podería explicar que a EEB se seguira estendendo no Reino Unido trala prohibición das fariñas animais para ruminantes. Ademais das fariñas, a transmisión da vaca enferma á súa tenreira parece que tamén puido ter o seu papel no mantemento da epidemia. Aínda non pode descartarse totalmente que a contaminación dos pastos puidera ter importancia no mantemento da epidemia. Postulouse que o uso de hormonas e outros preparados de uso veterinario tamén tivese relación. Estas hipóteses non poden obviarse, pero o principal factor responsábel da aparición da EEB foron as fariñas animais. Na táboa 1.2, amósanse os niveis de incidencia da epidemia de EEB no Reino Unido, así como os casos oficialmente rexistrados noutros países europeos.

#### 1.4.2. O scrapie sen modificar non foi a causa da EEB

En febreiro de 1989, cando ao analizar os datos iniciais da epidemia se implicou ás fariñas animais, resultaba razoábel aceptar que o axente do scrapie nos pensos preparados con refugallos de ovellas, tiña sido o responsábel da aparición da EEB no bovino. Na actualidade isto non é sostíbel, como veremos de seguido. O sistema de vixilancia veterinaria pasiva do Reino Unido fallou cando se detectaron os primeiros casos da enfermidade no sudoeste de Inglaterra en 1970 e 1980. Por entónces a EEB non estaba caracterizada. Nestes ciclos iniciais, os animais mortos de enfermidades con sintomatoloxía nerviosa reutilizáronse para fabricar fariñas, o que estendeu o problema por todo o Reino Unido (e exportouno ao exterior). Ao non ter datos previos da enfermidade, non resultaba estraño que puidera confundirse cunha problemática de tipo metabólico de debilidade, como por exemplo a hipomagnesemia. A hipótese aceptada hoxe en día é a de que a enfermidade xurdiu coa

Táboa 1.2. Incidencia da EEB en Europa ata xaneiro do ano 2000

PAÍS	<1987	1988-90	1991-95	1996-00	2001	TOTAL
Reino Unido	446	24.239	137.058	22.280	-	183.933
Irlanda	0	29	86	484	-	599
Francia	0	0	8	229	6	248
Italia	0	0	2	1	1	4
Portugal	0	1	31	471	-	503
Alemaña	0	0	4	9	9	22
Holanda	0	0	0	8	1	9
Dinamarca	0	0	1	1	1	3
Bélxica	0	0	0	19	-	19
Luxemburgo	0	0	1	1	-	2
España	0	0	0	2	15	17
<b>TOTAL- UE</b>	<b>446</b>	<b>24.269</b>	<b>137.191</b>	<b>23.505</b>	<b>33</b>	<b>185.359</b>
Liechtenstein	0	0	0	2	-	2
Suíza	0	2	184	180	-	366
<b>EUROPA</b>	<b>446</b>	<b>24.271</b>	<b>137.375</b>	<b>23.687</b>	<b>33</b>	<b>185.727</b>

aparición dun novo axente de encefalopatía transmisíbel, contra a década dos 70, e que ata entón era completamente descoñecido. O caso inicial é posíbel que fose causado por algunha nova mutación na proteína do príon do bovino ou ben por algunha alteración das cepas de scrapie, pero demostrouse que o axente causante da EEB non é ningunha das coñecidas como endémicas en Gran Bretaña. Como causa inicial da EEB tampouco podemos descartar a outras especies de mamíferos utilizados na preparación das fariñas, e nas que podería ter xurdido o príon infectivo para o



bovino. Na aparición do axente, podería asumirse a influencia de factores tóxicos ambientais de tipo químico, pero non se demostrou.

### 1.4.3. Os cambios na preparación das fariñas non influíron

É unha confusión moi común crer que a redución da temperatura ou outros cambios nas fábricas de pensos foron responsabeis da falta de capacidade para inactiva-lo axente da EEB, ou incluso o do propio scrapie, e permiti-lo paso da barreira de especie ao bovino. Estes cambios na fabricación das fariñas, tiveron lugar a finais da década dos 70 e principios dos 80, pasando dunha produción de tipo "descontinuo" a outra en procesamento "continuo", abandonando a extracción de sebo con solventes. Estes cambios, que coinciden no tempo co período previo á aparición da EEB, poderían ter influencia, xa que rebaixaron a exposición dos prións ós axentes de inactivación (temperatura, solventes). Actualmente sabemos que non foi así, xa que ningún deses tratamentos ós que se sometían os refugallos nas fábricas de fariña, tería conseguido inactivar totalmente ós axentes causantes da EEB.

### 1.4.4. A infectividade débese á propia proteína do prión

Tódolos resultados indican que a conversión da proteína prión normal en anormal e infectiva é a causa do desenvolvemento da encefalopatía. A proteína normal (PrPc) é funcional e non causa dano, pero a súa forma anormal (PrPsc) é infectiva e resiste os procesos celulares normais de degradación. O contacto entre PrPsc e PrPc induce que a proteína normal se converta en anormal, ocasionando que a anormal medre en número e acumúlese nas células nerviosas, perdendo funcionalidade e causando a morte. As células nerviosas son particularmente sensíbeis a PrPsc xa que non rexeneran ao mesmo nivel cas outras células e a acumulación do prión insoluble é maior. A presenza de PrPsc en cerebro e medula espiñal está demostrada tanto en animais enfermos como no home afectados de EET. Os tempos de incubación en animais de experimentación correlaciónanse coa dose de axente administrado, incrementándose ao tratar con axentes que rompen as "follas beta" do prión, o que reverte a súa infectividade. Este descubrimento sobre a actuación dos compostos que destrúen proteínas en follas-beta abre unha nova vía para o futuro tratamento das EETs. Outro tipo de hipóteses como causas posíbeis das EETs, tales como enfermidades autoinmunes do sistema nervioso central (SNC), están actualmente rexeitadas. A susceptibilidade de tipo xenético que amosan os organismos animais, en base ao polimorfismo do xene da proteína PrP, foi establecida para o scrapie ovino e cabrún, así como para a ECJ, pero aínda non ten sido demostrado este condicionante para o bovino no caso específico da EEB.

### 1.4.5. A nova variante de Creutzfeldt-Jakob (nvECJ) en humanos está causada polo mesmo axente que a EEB

Os patróns de infección que causan os axentes de EEB e de nvECJ en ratos son idénticos, tanto en lesións como en incubación. A glicosilación do prión asociado a ámbalas dúas enfermidades segue un patrón idéntico e á súa vez moi distinto dos patróns de glicosilación que presentan outras proteínas prión infectivas causantes doutras EETs. En ratos transxénicos, nos que o xene da PrP murina ten sido reemplazado polo da PrP bovina, a inoculación de mostras de cerebro bovino con EEB, produciulles o mesmo patrón de enfermidade e período de incubación que ao inocularlles con axente responsábel de nvECJ. Pola contra, nos mesmos ratos inoculados co axente do scrapie, o patrón da enfermidade resultou moi diferente. En ausencia de calquera outro factor, ata de agora descoñecido, as evi-



dencias de que o príon causante da EEB é o responsábel da nvECJ en humanos son tan consistentes, que tódalas outras hipóteses manexadas anteriormente sobre as causas da variante de Creutzfeldt-Jakob son na actualidade desestimadas.

Na figura 1.3 esquematízase o patrón epidémico da EEB, a súa relación coa aparición da encefalopatía esponxiforme felina (EEF) e como causa da nova variante de Creutzfeldt-Jakob (nvECJ).

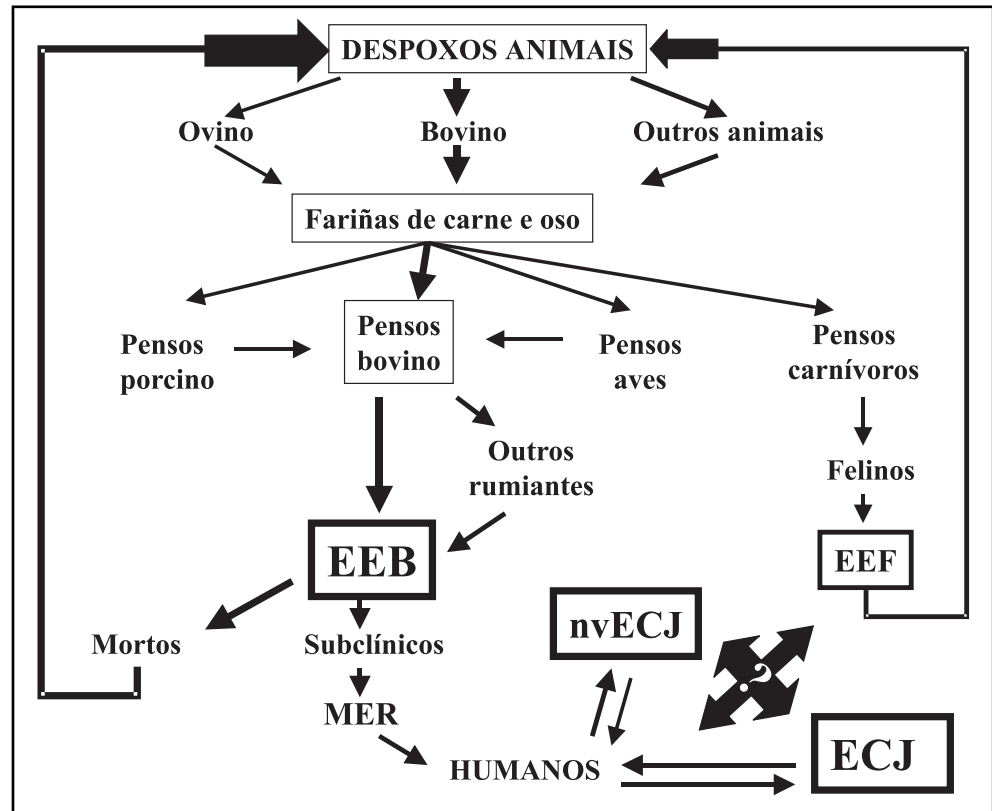


Figura 1.3. Orixe da EEB e patrón epidémico de contaxio.