

Encefalopatías espongiformes transmisibles

Última actualización:
Octubre del 2008



the Center for
Food Security
& Public Health

IOWA STATE UNIVERSITY®

College of Veterinary Medicine
Iowa State University
Ames, Iowa 50011
Phone: 515.294.7189
Fax: 515.294.8259
cfsph@iastate.edu
www.cfsph.iastate.edu



INSTITUTE FOR
INTERNATIONAL
COOPERATION IN
ANIMAL BIOLOGICS

Iowa State University
College of Veterinary Medicine
www.cfsph.iastate.edu/IICAB/

Importancia

Las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) son enfermedades neurodegenerativas causadas por priones. Si bien estas infecciones por lo general permanecen asintomáticas por años, la enfermedad es siempre progresiva y mortal, una vez que se han desarrollado los signos clínicos. Las TSE que afectan a los animales incluyen scrapie (Tembladera, Temblante du mouton, Rida), encefalopatía espongiforme bovina (EEB, “enfermedad de la vaca loca”), encefalopatía espongiforme felina (EEF), encefalopatía transmisible del visón (EEV, scrapie del visón) y enfermedad debilitante crónica (EDC). Si bien algunas enfermedades causadas por priones a menudo aparecen en una especie o en unas pocas especies relacionadas, otros priones pueden cruzar barreras inter-especies. La EEB tiene un rango de huésped particularmente amplio. El ganado bovino es el huésped más importante para esta enfermedad, pero también se pueden infectar otros ruminantes, gatos, lémures y humanos; en los gatos la enfermedad es conocida como encefalopatía espongiforme felina, y en los humanos es llamada variante de la enfermedad de Creutzfeldt–Jakob (vECJ). Hay evidencia reciente que sugiere que las EET también pueden ser causadas por una variante del agente de la EEB. El descubrimiento de que la EEB puede atravesar barreras inter-especies y que es zoonótica, ha originado preocupación sobre todas las EET. Las enfermedades causadas por priones en el ganado también pueden ocasionar sanciones comerciales. Por este motivo, muchos países están llevando a cabo programas de control o erradicación de estas enfermedades. Estados Unidos tiene programas de erradicación y de certificación de rodeos para scrapie (tembladera), un programa de certificación para la enfermedad debilitante crónica de cérvidos en cautiverio y un programa de vigilancia para EEB.

Etiología

Las EET son causadas por agentes de enfermedades no convencionales. Estos agentes son resistentes a los tratamientos que normalmente destruyen a las bacterias, esporas, virus y hongos. Por lo general se cree que son priones, si bien una minoría sugiere que las EET pueden ser causadas por virus o retrovirus. Los priones son proteínas infecciosas que parecen replicarse por conversión de una proteína celular normal en copias del príon. La proteína celular, denominada PrP_c, se encuentra en la superficie de las neuronas. Las isoformas patogénicas de PrP_c se designan como PrP^{Sc}, PrP^{BSE} o PrP^{TSE} son otros nombres para esta proteína. Se considera que los priones que causan diferentes enfermedades (por ej., BSE o scrapie) son diferentes cepas de PrP^{Sc}. Se han encontrado variaciones de cepas adicionales y priones atípicos para algunos agentes, en particular scrapie y EEB. Entre los priones de scrapie atípicos se incluye el agente Nor98, una cepa que puede aparecer en ovejas genéticamente resistentes a la scrapie clásica. Entre los agentes de la EEB conocidos se incluyen el príon ‘clásico’ y al menos 2 priones atípicos de la EEB. Un príon atípico tiene fragmentos de masa molecular más altos que el clásico de la BSE y se denomina ‘Tipo-H’; el otro tiene una menor masa molecular y se llama ‘Tipo-L’ o encefalopatía espongiforme bovina amiloidótica (BASE, bovine amyloidotic spongiform encephalopathy). Los priones atípicos de la EEB pueden representar cepas adicionales o priones de aparición espontánea. También puede haber más de una variante del príon de la EDC.

La EEF es causada por el príon de la EEB; sin embargo, una EET en un gato doméstico, registrada en 1988, fue causada por un príon diferente al de la BSE. Los autores sugieren que esta puede haber sido un nuevo tipo de EEF. No se han registrado otras infecciones con este príon en gatos. Aún no se conoce el origen del agente EEV, que causa una rara EET en el visón. Si bien esta enfermedad puede ser causada por ciertas cepas del príon de la scrapie u otro agente, la evidencia actual sugiere que lo más probable es que sea causada por un príon de la EEB, posiblemente un Tipo-L. Una enfermedad anteriormente denominada “encefalopatía espongiforme de los ruminantes exóticos” ahora se sabe que es la EEB que también aparece en otros ruminantes además del ganado bovino.

Encefalopatías espongiiformes transmisibles

Especies afectadas

Scrapie

La scrapie afecta a las ovejas, cabras y las ovejas ‘mouflon’ (salvajes). La forma Nor 98 de scrapie se ha registrado tanto en ovejas como en cabras. Las ratas, ratones, hámsteres, monos y algunos otros animales salvajes y de laboratorio pueden ser infectados experimentalmente por inoculación intracerebral u otras vías parenterales.

Encefalopatía espongiiforme bovina

La EEB aparece principalmente en el ganado bovino. Sin embargo, el rango de huésped de este prión zoonótico es inusualmente amplio comparado con la mayoría de los priones. Se ha registrado EEB en rumiantes exóticos de zoológicos, incluidos el nyala, kudú, órice gacela, orix, antílope eland y el bisonte. Se han documentado casos a campo en 2 cabras, y se han registrado infecciones experimentales tanto en ovejas como en cabras. Dos lémures en un zoológico de Francia se infectaron aparentemente por alimentos contaminados. Además, el agente de la EEB se ha transmitido experimentalmente a visones, ratones, monos tití y *monos cynomolgus*. Los cerdos pueden infectarse por vías intracraneal, intravenosa e intraperitoneal, pero ensayos de alimentación a corto plazo no produjeron la enfermedad. Los priones de la EEB también causan EEF en gatos y la variante de la enfermedad de Creutzfeldt–Jakob en humanos.

Encefalopatía espongiiforme felina

Se ha observado EEF en gatos domésticos y gatos salvajes en cautiverio, incluidos guepardos, pumas, ocelotes, tigres, leones y gatos dorados asiáticos.

Encefalopatía transmisible del visón

La EEV se ha registrado únicamente en visones criados en granjas; sin embargo, las infecciones pueden establecerse experimentalmente en otras especies. Los mapaches se infectan con facilidad por inoculación oral o parenteral. Otras especies, entre las que se encuentran los zorrillos rayados, hurones, marta cibelina americana, fuinas, bovinos, ovinos y caprinos, hámsteres y los primates (macaco rhesus, macaco rabón, mono ardilla) pueden infectarse por inoculación intracerebral. Los bovinos, ovinos y caprinos, hámsteres, mapaches, zorrillos rayados y los monos ardilla se infectan con relativa facilidad por esta vía, pero el período de incubación largo en los hurones sugiere que existe una barrera inter-especie. Los ratones no transgénicos, no son susceptibles a la TME.

Enfermedad debilitante crónica

La enfermedad debilitante crónica afecta a cérvidos, incluidos el ciervo mula, ciervo de cola negra, ciervo de cola blanca y el alce de las Montañas Rocosas. Recientemente, se han descrito infecciones tanto en alces silvestres como aquellos infectados experimentalmente. Otros cérvidos tales como el ciervo rojo y el reno/caribú también pueden ser susceptibles; las proteínas PrPc normales encontradas en estos animales son muy similares a las proteínas encontradas en especies afectadas. Actualmente no existe evidencia de que los priones de la EDC infecten a otros animales domésticos además de los cérvidos en cautiverio. Muchas especies no cérvidas, incluidos el ganado bovino, ovino y caprino, hurones, visones, mapaches y los monos ardilla, han sido infectados, pero solo por inoculación intracerebral directa. Los intentos por infectar al ganado bovino mediante la alimentación con priones han fallado. Los priones de la EDC no se replican fácilmente en la mayoría de los roedores de laboratorio, si bien los hámsteres son susceptibles a la inoculación intracerebral en cierto grado.

Distribución geográfica

Scrapie (tembladera)

La scrapie se puede encontrar en todo el mundo. Esta enfermedad se ha registrado en Europa (incluyendo el Reino Unido), el Medio Oriente, Japón, Canadá, Estados Unidos, Kenia, Sudáfrica, Colombia y partes de Asia. En muchos países no se conoce el estatus de scrapie ya que no tienen programas de vigilancia para esta enfermedad. Australia y Nueva Zelanda se han mantenido libres de scrapie. Si bien aparecieron brotes en estos dos países, la enfermedad fue erradicada sacrificando a las ovejas importadas y a sus compañeras de rebaño inmediatamente después de haber ingresado al país.

La forma Nor98 de scrapie se registró por primera vez en Noruega en 1998. Desde el 2002, se han detectado Nor98 y otros agentes atípicos de scrapie en algunos países europeos. La Nor98 se diagnosticó por primera vez en ovejas de EE.UU. en marzo de 2007.

Encefalopatía espongiiforme bovina

Se han registrado casos de EEB en el ganado vacuno nativo de la mayoría de los países europeos, Canadá, EE.UU., Israel y Japón. Esta enfermedad se observó en bovinos importado en Islas Malvinas y Omán. Algunos países, tales como Islandia, Australia y Nueva Zelanda, parecen ser libres de EEB; sin embargo, la presencia o ausencia de esta enfermedad solo se puede determinar en países que tengan los programas adecuados de vigilancia.

Encefalopatías espongiformes transmisibles

Recientemente, se han registrado priones atípicos de EEB en Europa, EE.UU. y Japón.

Encefalopatía espongiforme felina

Se ha encontrado EEF en países donde ocurre la EEB y en animales importados de estos países. La mayoría de los casos se han observado en el Reino Unido. Además, se han encontrado unos pocos gatos domésticos infectados en Noruega, Suiza, Irlanda del Norte y Liechtenstein, y se han registrado casos de gatos de zoológicos infectados en Australia, Irlanda, Francia y Alemania. La mayoría de los casos en animales de zoológico aparecieron en gatos que habían vivido en el Reino Unido, pero un guepardo había nacido en Francia y se cree que otro se infectó en los Países Bajos.

No se ha documentado EEF en EE.UU. donde se han registrado solo 3 casos de EEB en el ganado bovino desde el 2008.

Encefalopatía transmisible del visón

Se registraron varios brotes de EEV en Estados Unidos entre 1947 y 1985, pero no se han documentado casos desde entonces. Muchos de los incidentes ocurrieron en Wisconsin, pero durante varios años se vieron afectadas granjas de Minnesota y Idaho. También se observó EEV en visones criados en granjas en Canadá, Finlandia, Alemania y la antigua U.R.S.S.

Enfermedad debilitante crónica

La EDC es endémica en EE.UU. y Canadá. Esta enfermedad se registró por primera vez solo en un área limitada que abarcaba el noreste de Colorado, sudoeste de Nebraska y el sudeste de Wyoming; sin embargo, la vigilancia reciente sugiere que actualmente se ha extendido. La EDC ha sido identificada en al menos 14 estados de EE.UU. y 2 provincias de Canadá. A partir del 2008, esta enfermedad se ha encontrado en poblaciones de ciervos silvestres y alces propagándose desde el foco original, en Colorado y Wyoming hacia el este en Nueva York y Virginia Occidental, así como en focos definidos en Utah y Nueva México. Esta infección también se ha registrado en manadas de cérvidos en cautiverio en algunos estados de EE.UU. y provincias de Canadá, Saskatchewan y Alberta. En algunas poblaciones silvestres, la EDC aparece en áreas localizadas separadas por grandes distancias, y puede asociarse con la transmisión por parte de manadas en cautiverio, animales importados o cotos de animales de caza. En otras, parece haberse propagado por el movimiento natural de los cérvidos silvestres.

Se registró la enfermedad EDC en ciervos y alces importados en Corea en el 2001 y en las crías de alces importados en el 2004; no se registraron infecciones en cérvidos nativos. La limitada vigilancia en Europa no ha

revelado evidencias de esta enfermedad hasta la fecha. Se desconoce si la EDC se ha exportado hacia otros países.

Transmisión

Todas las EET se adquieren principalmente por ingestión. Los priones aparecen principalmente en el sistema nervioso central (SNC), pero también se pueden encontrar agentes en tejidos linfáticos u otros órganos. Los animales se infectan con el agente de EEB o EEF cuando ingieren tejidos contaminados de animales infectados. El scrapie y la EDC pueden propagarse horizontalmente entre animales y/o contraerse del ambiente. Los animales portan los priones de por vida, y pueden transmitir el agente incluso siendo asintomáticos. La cocción o el procesamiento de un tejido infectado no aseguran su uso para el consumo.

La EEB se registró por primera vez en los años 80, cuando ocasionó una epidemia explosiva entre el ganado bovino en el Reino Unido. Los orígenes de esta enfermedad son desconocidos, pero este brote ocurrió cuando los priones fueron amplificados, al reciclar los tejidos de bovinos infectados, para hacer suplementos alimentarios. Los animales jóvenes pueden ser particularmente susceptibles a la infección; algunos estudios sugieren que la mayoría del ganado bovino se infecta con EEB durante los 6 primeros meses de vida. Los riesgos de transmisión a partir de varios tejidos bovinos aún no están comprendidos del todo; sin embargo, las mayores concentraciones de priones aparecen en el cerebro, médula espinal, retina y el íleon. En el ganado bovino, los priones de BSE pueden acumularse en el cerebro a los 24 meses pos- infección. También se han encontrado pequeñas cantidades del agente de la BSE en los ganglios raquídeos, trigémino, y torácicos, el sistema nervioso periférico, glándulas suprarrenales, amígdalas y la médula ósea, particularmente en las últimas etapas de la enfermedad. No se ha encontrado EEB en los músculos; sin embargo, la carne podría contaminarse con tejidos del SNC durante la faena o el procesamiento. La evidencia epidemiológica y los estudios de transmisión sugieren que la EEB no se transmite por la leche, el semen o embriones. No hay evidencia, o hay poca, de que la EEB se transmita horizontalmente entre el ganado bovino, pero las crías de los animales infectados tienen un alto riesgo de desarrollar esta enfermedad. El prión de la EEB parece transmitirse a los gatos cuando ingieren tejidos bovinos contaminados. No se ha registrado la transmisión horizontal entre gatos. Se han detectado priones de EEF en el SNC y la retina, y, en cierta medida, en el sistema nervioso periférico, algunos órganos linfáticos, riñones y la glándula suprarrenal.

Encefalopatías espongiiformes transmisibles

Aparecen brotes de EEV cuando el visón ingiere priones de tejidos contaminados en su alimento. No se ha descartado la transmisión horizontal por canibalismo u otros medios, pero parece ser rara. En al menos un brote, los gatitos que compartían una jaula con su madre no se infectaron. Se han registrado priones de EEF en los ganglios linfáticos mesentéricos, bazo, timo, riñones, hígado, intestinos y las glándulas salivales en visones infectados experimentalmente que tenían priones en el SNC. No se sabe si la EEF se transmite verticalmente, y los visones nacidos durante un brote no mostraron signos de enfermedad al año siguiente.

El scrapie, por el contrario, se propaga entre animales por contacto. La mayoría de las ovejas se infectan con priones de scrapie, vía materna. En las hembras infectadas, genéticamente susceptibles, se pueden encontrar priones de scrapie en el tracto reproductivo, tales como la placenta, durante la preñez. Es posible la transmisión vertical por vía intrauterina, pero la evidencia actual sugiere que la mayoría de los animales se infectan al lamer o ingerir membranas y fluidos fetales inmediatamente después de la parición. En sistemas de confinamiento, la enfermedad también se puede propagar a las crías de las ovejas no infectadas. Las hembras adultas no infectadas pueden infectarse por esta vía, si bien son más resistentes. La transmisión puede ocurrir por contacto directo entre ovejas. El agente de la scrapie se ha detectado en el sistema nervioso, glándulas salivales, amígdalas, ganglios linfáticos, membranas nictitantes, bazo, íleon distal, colon proximal y los músculos. Los fomites contaminados, como los cuchillos podrían teóricamente propagar los priones de scrapie; algunos animales se infectaron con una vacuna contaminada. La transmisión de scrapie no se ha estudiado de manera exhaustiva en cabras; sin embargo, la mayoría de las cabras infectadas tienen antecedentes de contacto con ovejas, y probablemente se infecten por contacto con la placenta o secreciones nasales.

La EDC también se propaga horizontalmente, en cérvidos se relaciona con la presencia de priones de la EDC en los tejidos linfáticos tales como las amígdalas. El alce, que tiene relativamente poca cantidad de priones en estos tejidos, transmite la EDC con menos eficiencia que el ciervo. En los ciervos se sabe que los priones de CWD aparecen en la saliva y la sangre; pueden transmitirse experimentalmente entre animales por la inoculación oral de saliva, así como por transfusión de sangre. Se desconoce si los priones de CWD pueden eliminarse en leche, orina o heces. Los priones también se han detectado en los músculos esqueléticos del ciervo y en el músculo cardíaco del ciervo de cola blanca y el alce. La presencia de priones en la sangre sugiere que no se debe considerar libre de priones ningún tejido de

cérvidos infectados. La transmisión vertical de la EDC puede ser posible, pero no se ha documentado, y no parece ser una vía principal de propagación.

Algunos priones pueden persistir por varios años en el ambiente; la EDC y posiblemente el scrapie pueden adquirirse por este medio. Se han registrado casos de EDC luego de la exposición a cadáveres infectados en descomposición en pastizales, por el término de 2 años aproximadamente. También se registró infectividad en pastizales 2 años después de que se retiraran los ciervos con EDC. Es polémica, la importancia de la contaminación ambiental en relación al scrapie. Un informe reciente sugiere que el agente del scrapie persistió, en un granero de ovejas en Islandia por 16 años. Este prión también se ha aislado de una muestra de tierra contaminada experimentalmente luego de 3 años. Las fuentes provenientes del ambiente, no son probables para la EEV; esta enfermedad no parece resurgir durante los años subsiguientes, en la misma granja. No se ha registrado contagio de EEB o EEF por el ambiente.

Transmisión zoonótica

En los humanos, la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob a menudo resulta de la ingestión de priones de BSE, pero también son posibles vías de transmisión iatrogénicas. Se ha registrado una probable transmisión entre humanos en varios pacientes que recibieron transfusiones de sangre de individuos infectados asintóticamente. También son posibles otras vías iatrogénicas, incluida la transmisión por trasplantes o por equipos contaminados durante cirugías. La transmisión de persona a persona no sucede durante el contacto casual.

Período de incubación

Todas las encefalopatías espongiiformes transmisibles tienen períodos de incubación de meses o años. El período de incubación es de 2 a 8 años para la EEB en el ganado bovino y de 2 a 5 años para la scrapie en las ovejas. Se estima que el período de incubación para la EEF en guepardos es de 4,5 a 8 años. El período de incubación en los gatos domésticos no se ha determinado; sin embargo, todos los infectados con EEF han tenido al menos 2 años de edad, y la mayoría tenía entre 4 y 9 años. El período de incubación mínimo para la EDC es aproximadamente de 16 meses, y en promedio es probablemente de 2 a 4 años. El período de incubación para la EEV en visones criados en granjas es de 6 a 12 meses.

Signos clínicos

Las encefalopatías espongiiformes transmisibles con frecuencia presentan un comienzo insidioso y tienden a progresar lentamente. En la mayoría de estas

Encefalopatías espongiiformes transmisibles

enfermedades, los signos clínicos principalmente comprometen al sistema nervioso central; sin embargo, en la EED, la degeneración también es un signo prominente. Una vez que el animal se vuelve sintomático, estas enfermedades son implacablemente progresivas y mortales.

Scrapie

Los signos de scrapie son variables en las ovejas, y pueden verse influenciados por la cepa del prión y el genotipo y/o la raza del animal. Los primeros signos son por lo general de comportamiento. Las ovejas afectadas tienden a separarse del rebaño y sobresalen o lideran cuando se traslada el rebaño. A medida que la enfermedad progresa, los animales se vuelven hiperexcitables y dan pasos largos o saltos inusuales y/o tienen una mirada fija, con la cabeza erguida. Otros signos clínicos pueden incluir ataxia, falta de coordinación, ceguera, temblor o convulsiones cuando son manipulados. Es común un prurito intenso que puede llevar a refregarse, rascarse o morderse. El rascado del dorso o la presión sobre la base de la cola puede causar un mordisqueo reflejo característico, debido al prurito. La pérdida de la condición corporal es común en las etapas iniciales, y luego se puede observar pérdida de peso o emaciación, en las etapas terminales. El vellón aparece seco y quebradizo. También pueden cambiar los hábitos de tomar agua y orinar: los animales afectados beben pequeñas cantidades de agua con más frecuencia. La mayoría de los animales mueren 2 a 6 semanas después del comienzo de los síntomas, pero las muertes pueden ocurrir 6 meses después.

En ovejas con la variante Nor98, parece que los principales síntomas son, falta de coordinación y ataxia. El prurito parece ser mínimo o poco común, si bien se ha visto en algunos animales. También en algunos animales, se ha registrado pérdida de la condición corporal, ansiedad, temblores, respuestas de amenaza anormales y/o un estado mental apagado. Se han encontrado algunos casos de scrapie atípica mediante la vigilancia de rutina durante la faena de rebaños aparentemente sanos.

Se han observado signos clínicos variables en cabras con scrapie. En un caso, los únicos signos han sido apatía, pérdida de peso y cese prematuro de la lactancia. Los signos también pueden asemejarse a la scrapie en las ovejas, con cambios de conducta tales como irritabilidad y pérdida de la curiosidad, así como hiperestesia, falta de coordinación, anormalidades de postura, estado de alerta inusual, inquietud, temblores, rechinar de los dientes, salivación, daño de la visión o reflujo de contenido ruminal. Se ha registrado que algunas cabras, dan patean y bajan la cabeza como si las

molestaran moscas inexistentes. En las últimas etapas, los animales pueden parecer mareados y tienen dificultad para incorporarse. El prurito es menos común en cabras que en ovejas; si aparece, es típicamente menos intenso y con frecuencia se localiza en la base del rabo o en la cruz. Como en las ovejas, la enfermedad es progresiva, con postración y muerte de 1 a 6 meses, luego del comienzo de los primeros signos.

Encefalopatía espongiiforme bovina

Los signos de la EEB son a menudo insidiosos y pueden incluir una marcha anormal (en particular, ataxia en los cuartos traseros), hiper respuesta a estímulos, temblores y cambios en la conducta, agresión, nerviosismo o aprensión, cambios en el temperamento e incluso ataques de pánico. La combinación entre cambios de conducta, hiper reacción a los estímulos y las anormalidades en la marcha sugieren la presencia de EEB, pero algunos animales solo exhiben una categoría de signos neurológicos. En un estudio, se observó una marcha modificada en la que, las patas se movían en pares laterales, en un 25% del ganado bovino; lo cual pudo ser indicativo de la enfermedad. Generalmente, no se observa prurito intenso, pero algunos animales pueden lamerse o rascarse con persistencia. Los signos no específicos incluyen pérdida de la condición corporal, pérdida de peso, rechinar de dientes (posiblemente debido a un dolor visceral o una enfermedad neurológica) y disminución en la producción de leche. También se han registrado disminución de la rumia, bradicardia y ritmo cardíaco alterado. En general, los signos clínicos empeoran gradualmente, desde unas semanas a 6 meses, pero pocos casos pueden ser agudos y progresar con rapidez. La enfermedad neurológica con comienzo agudo y rápido parece ser particularmente común en los rumiantes exóticos de los zoológicos. Las etapas terminales se caracterizan por postración, coma y muerte.

Se conoce poco acerca de las características de la EEB en bovinos. Si bien se ha registrado enfermedad neurológica, muy pocos casos han sufrido la combinación clásica de disturbios de conducta, signos sensoriales y anormalidades en la marcha. Se han encontrado cepas atípicas en el ganado bovino asintomático durante la vigilancia de rutina.

Varios signos neurológicos en ovejas infectadas experimentalmente, han sido registrados. En un estudio, las ovejas de Cheviot desarrollaron principalmente ataxia con mínimo prurito, y murieron en pocos días o hasta en una semana. En razas francesas nativas, los signos clínicos fueron ataxia y prurito intenso con pérdida del vellón. Estos animales se deterioraron lentamente y murieron en aproximadamente 3 meses. Los únicos casos de EEB en cabras infectadas

Encefalopatías espongiiformes transmisibles

naturalmente fueron descubiertos durante una vigilancia de rutina durante la faena.

Encefalopatía espongiiforme felina

En los gatos domésticos, con EEF, los primeros signos son usualmente cambios de conducta tales como una agresividad no característica o timidez y ocultamiento inusual. También son características la ataxia y anomalías en la marcha, estos defectos afectan en primer lugar a las patas traseras. Los gatos afectados por lo general muestran poco sentido de las distancias. Algunos gatos desarrollan un andar hiperométrico, rápido y gacho. Es común la hiperestesia, en particular cuando los gatos son estimulados con un sonido o al tocarlos. Algunos pueden tener una inclinación anormal de la cabeza, desarrollar temblores, mirar con expresión ausente o dar vueltas en círculos. También se ha observado: salivación excesiva, disminución del acicalado, polifagia, polidipsia y pupilas dilatadas. En las etapas terminales de la enfermedad, es común la somnolencia y pueden aparecer convulsiones. Se han registrado signos clínicos similares en gatos de zoológicos. La muerte ocurre después de 3 a 8 semanas en los gatos domésticos, y 8 a 10 semanas en los guepardos.

Encefalopatía transmisible del visón

Los primeros signos clínicos de la EEV pueden ser sutiles, incluyendo dificultad para comer y tragar, y cambios en el comportamiento normal del acicalado. Los visones afectados por lo general ensucian el nido o desparraman las heces en su jaula. Después, los animales se pueden volver hiper excitables y morder compulsivamente. Los visones afectados llevan la cola arqueada por encima de sus espaldas, como las ardillas. También se pueden observar falta de coordinación, marcha en círculos, mandíbulas apretadas y automutilación (en especial de la cola). Cuando la muerte es inminente, el visón tiende a la somnolencia y no responde; puede haber convulsiones pero no son comunes. Una vez que aparecen los signos clínicos, la EEV es siempre progresiva y mortal. La muerte por lo general tiene lugar entre 2 y 8 semanas.

En un experimento, visones inoculados oralmente con el agente de la EEB clásica desarrollaron una enfermedad neurológica mortal que se asemejaba a la EEV; sin embargo, los animales se volvieron inusualmente dóciles, más que agresivos.

Los mapaches que son inoculados experimentalmente con priones de la EEV desarrollan signos neurológicos, como letargo, respuestas anormales a los estímulos externos, conducta alterada y falta de coordinación.

Enfermedad debilitante crónica

Algunos ciervos con EDC subclínica o con los primeros síntomas pueden morir súbitamente luego de la manipulación; sin embargo, los cérvidos típicamente tienen pérdida de peso progresiva, lasitud y cambios de conducta que progresan durante varias semanas a meses, y muchos animales presentan una emaciación grave antes de morir. Se pueden observar ataxia, temblores de cabeza, rechinar de los dientes, caminan de forma repetida por el perímetro de encierro, hiper excitabilidad cuando son manipulados u otros signos neurológicos; estos signos y los cambios de conducta son en general sutiles, en especial en el alce. En algunos animales, la dificultad para tragar puede ocasionar salivación excesiva. También se han registrado dilatación esofágica y reflujo, así como neumonía por aspiración. Los animales afectados pueden llevar la cabeza gacha y tener una mirada fija, en especial en las últimas etapas de la enfermedad, esto puede alternar con una alerta más normal. Otros signos tardíos incluyen polidipsia, poliuria y síncope. No se ha registrado prurito en los cérvidos; sin embargo, el pelaje puede ser áspero y seco, con retención irregular del pelaje de invierno, en verano. La mayoría de los animales afectados mueren en unos pocos meses, si bien algunos viven hasta un año o más. En ocasiones, la enfermedad puede durar solo unos pocos días, en especial en el alce. No se conoce si el alce americano se enferma.

Lesiones Post mortem [Haga clic para ver las imágenes](#)

No existen lesiones importantes patognomónicas para las EET, si bien se pueden observar lesiones inespecíficas. Es muy común el desgaste de la carcasa en cérvidos con CWD. Esta enfermedad también puede ocasionar un pelaje áspero y seco, con retención irregular del pelaje de invierno en verano, megaesófago y bronconeumonía por aspiración. Los contenidos del rumen son a menudo acuosos, y pueden ser espumosos o contener cantidades incrementadas de arena y grava. En algunos cérvidos, se pueden encontrar úlceras omasales o abomasales. La orina está diluida en los animales que tienen acceso al agua, pero algunos cérvidos silvestres están deshidratados. Algunas carcasas pueden estar en buenas condiciones, en particular en las primeras etapas de la enfermedad. También se observa pérdida de peso, pérdida de la condición corporal o emaciación en otras EET.

Las lesiones histopatológicas típicas se circunscriben a la SNC. Las lesiones de EET son, por lo general pero no siempre, bilaterales y simétricas. Las vacuolas neuronales y los cambios espongiiformes no inflamatorios de la materia gris, son patognomónicos. Se

Encefalopatías espongiiformes transmisibles

puede observar astrocitosis en el SNC de animales con scrapie, EDC o EEV, pero no con EEB. Aparecen placas amiloideas en la scrapie, pero no se observan en la EEV ni en la EEF. Si bien estas placas no son típicas de la EEB clásica, pueden detectarse en animales con la forma-L atípica. En los cérvidos, la presencia de placas amiloideas varía con la especie: estas lesiones son bastante comunes en los ciervos, pero es necesaria la tinción inmunohistoquímica para demostrar la presencia, en el ciervo.

Morbilidad y mortalidad

Las EET son enfermedades de animales adultos. La EEB a menudo se observa en el ganado bovino de 4 a 5 años de edad, en especial las vacas lecheras. La mayoría de los casos de la EDC en cérvidos en cautiverio, aparece entre las edades de 2 a 7 años. La scrapie es rara en las ovejas de menos de 1 año, y no se ha registrado la EDC en cérvidos de menos de 16 meses de edad.

El genotipo del animal influye en la aparición y gravedad de algunas EET. Esto es especialmente sabido en las ovejas, donde la susceptibilidad o resistencia a la forma clásica de scrapie se asocia con polimorfismos en el gen PrP en los codones 136, 154 y 171. Las ovejas con genotipo ARR/ARR en estas regiones son alta o completamente resistentes a la scrapie clásica, mientras que las ovejas con genotipo VRQ/VRQ son las más susceptibles. Los genotipos restantes tienen una susceptibilidad intermedia. Las ovejas con genotipos resistentes desarrollan la enfermedad clínica después de largos períodos de incubación, o no la desarrollan. El genotipo también influye en la transmisión, en ovejas. Un feto genéticamente resistente suprime la aparición de priones en la placenta de una hembra infectada, susceptible a la scrapie. Las hembras con genotipos resistentes no producen placentas con scrapie positiva, independientemente del genotipo del feto. Una scrapie atípica también está influida por el genotipo; sin embargo, puede aparecer en ovejas resistentes a la scrapie clásica. El genotipo puede afectar la susceptibilidad de scrapie en las cabras, pero su influencia no se comprende del todo. La genética también puede influir en cierta medida en la susceptibilidad y/o duración del período de incubación de la EEC, pero, aparentemente, no hay ningún genotipo de cérvidos completamente resistente a esta enfermedad. La tasa de letalidad para todas las EET es de 100%; la enfermedad siempre es mortal en un animal, una vez que aparecen los signos clínicos. El índice de casos mortales de rebaños por las EET contagiosas (scrapie y CWD) es variable. Típicamente, el índice anual de casos mortales de scrapie en un rebaño infectado es del 3 al 5%; sin

embargo, hasta un 20% de los animales en rebaños gravemente afectados puede morir cada año. En hatos recientemente infectados de cérvidos criados en granjas, la prevalencia de la EDC puede ser menor al 1%. Sin embargo, una vez que esta enfermedad se ha establecido, el 50% del hato o más con frecuencia se infecta, y en algunos casos, la incidencia puede alcanzar el 100%. En general, sólo un cérvido de un hato muestra signos de la EDC en algún momento. El índice de casos mortales de hatos para otras EET, que son transmitidas por priones en el alimento, varía con la exposición. En los países con epidemias graves de EEB, varias cabezas se ven afectadas en un rodeo. Durante el pico de la epidemia en el Reino Unido, la incidencia anual de la EEB en rodeos afectados fue de aproximadamente un 2 ó 3%. En los países levemente afectados, esta enfermedad puede ser esporádica, con algunos casos aislados detectados en un rodeo. La EEV es la más rara de las EET, y sólo se ha visto en el visón criado en granjas. En EE.UU., se registraron brotes de esta enfermedad (afectando una o varias granjas) en 1947, 1961, 1963 y 1985. Hasta un 60 ó 90% de los visones de una granja puede morir; en un brote, el índice de mortalidad en el visón adulto fue del 100%.

La frecuencia con que una EET aparece en la población varía con el país, la especie y la enfermedad. La prevalencia de scrapie es baja en las ovejas de EE.UU.: en el 2002-2003, en la vigilancia durante la faena se calculó que la prevalencia general fue de 0,20% en las ovejas maduras; la mayoría de los casos aparecieron en las ovejas de cara negra. La scrapie es rara en cabras, solo se registraron casos esporádicos en todo el mundo. La prevalencia de la EDC en el ciervo silvestre y el alce es variable. En algunos estados, esta enfermedad no aparece u ocurre en menos del 0,1% de los ciervos silvestres; en otros, puede ser mucho más alto, con focos de hasta un 30%. La EDC es menos común en el alce silvestre que en el ciervo, y la prevalencia en esta especie es a menudo menor al 1%. Se desconoce la incidencia en el alce americano; sin embargo, este tiende a ser solitario, lo que reduce el riesgo de transmisión, y la EDC es muy poco frecuente. Más del 97% de los casos encontrados durante la vigilancia del alce y el ciervo silvestre fueron asintomáticos.

Se han registrado epidemias de EEB, en varios países europeos. El primer brote ocurrió en el Reino Unido, donde se han confirmado más de 180.000 casos desde los años 80. La epidemia en el Reino Unido llegó a su pico en 1992, con casi 1.000 casos nuevos confirmados cada semana. Como resultado de las medidas de control (en especial restricciones sobre los alimentos), la incidencia declinó aproximadamente a solo 5 a 10 nuevos casos por semana, en el 2004. El pico de la curva de la epidemia tuvo lugar más tarde en los

Encefalopatías espongiiformes transmisibles

países donde las prohibiciones en los alimentos se establecieron recientemente. Mediante una vigilancia focalizada, se han diagnosticado 15 casos de EEB en ganado bovino nativo, en Canadá. Se han registrado solo 3 casos de EEB en EE.UU. Ocurrió un caso en un animal importado de Canadá. Otros dos casos se observaron en el ganado bovino nativo, uno causado por la forma-H de la EEB atípica. Actualmente, se conoce poco acerca de la incidencia de la EEB atípica en el ganado bovino. La cantidad de casos de EEB en gatos se equipara a los brotes de EEB en el ganado bovino, y ha declinado a medida que se ha controlado la EEB. A partir de octubre del 2008, se ha diagnosticado cerca de cien casos de EEB en gatos domésticos en todo el mundo, la mayoría en el Reino Unido. Se han confirmado veintidós casos de EEB en gatos de zoológicos; el caso más reciente fue en el 2007.

Diagnóstico

Clinico

Se debe sospechar de la presencia de EEB en animales que desarrollan enfermedades crónicas progresivas, neurológicas mortales. Si se observa una combinación de cambios de conducta, hiper reacción a los estímulos y anomalías en la marcha, hay altas probabilidades de que exista EEB en el ganado bovino; sin embargo, esta combinación clásica no aparece en todos los animales. Los cambios de conducta y la ataxia son los síntomas más comunes en los gatos con EEB. El prurito incrementa el diagnóstico de scrapie en ovejas y cabras, pero la ausencia de prurito, no la descarta. La EEB también puede ser una posibilidad en cabras y ovejas con signos neurológicos. Se debe sospechar la presencia de la enfermedad debilitante crónica en cérvidos mayores de 16 meses que han perdido peso o evidencian desgaste crónico, comportamiento inusual, signos neurológicos, salivación excesiva, poliuria/polidipsia, signos de neumonía por aspiración y/o retención inusual del pelaje de invierno.

Diagnóstico diferencial

Se deben descartar otras enfermedades causadas por infecciones bacterianas, virales o parasitarias, así como también enfermedades nutricionales, intoxicaciones, neoplasia y trauma. Los diferenciales específicos varían según la especie.

Análisis de laboratorio

Las EEB a menudo se diagnostican detectando priones en el SNC y/u otros tejidos. Se pueden encontrar acumulaciones de priones en tejidos no fijados mediante inmunotransferencia (*Western blotting*), y en tejidos fijados, por inmunohistoquímica. Para la EEB, scrapie y EDC, se encuentran disponibles varias pruebas de

diagnóstico rápidas basadas en ELISA o inmunotransferencia automatizada. Las pruebas rápidas permiten evaluar mayores cantidades de muestras y a menudo se utilizan en la vigilancia y pruebas de faena. Las muestras positivas en las pruebas rápidas se confirman con ensayos más específicos tales como inmunohistoquímica o inmunotransferencia. También se pueden diagnosticar EEB o scrapie buscando fibrillas de priones llamadas fibrillas asociadas con scrapie (SAF) con el microscopio electrónico en extractos de cerebro; sin embargo, esta prueba tiene baja sensibilidad. Algunas pruebas de diagnóstico pueden no detectar EEB o priones de scrapie.

El examen histológico del cerebro también es útil para el diagnóstico, pero algunos animales sufren pocos o ningún cambio espongiiforme, en las primeras etapas. La inoculación en animales puede usarse para detectar priones en circunstancias especiales, pero esta técnica es prolongada y de trabajo intensivo, por lo tanto, es poco utilizada. La serología no es útil para el diagnóstico, ya que no se producen anticuerpos contra priones.

Toma de muestras

Antes de tomar o de enviar muestras de animales sospechosos de padecer una enfermedad exótica, es necesario ponerse en contacto con las autoridades correspondientes. Las muestras solamente deberán ser enviadas bajo condiciones de seguridad y a laboratorios autorizados para prevenir la propagación de la enfermedad. Se ha asociado una encefalopatía humana mortal con la EEB; las muestras deben tomarse y manipularse con todas las precauciones apropiadas. Actualmente no existen indicaciones de que las EEB sean zoonóticas; sin embargo, lo mismo se debe tener precaución con todos los tejidos contaminados con priones.

Las EEB por lo general se diagnostican después de la muerte del animal. Durante la necropsia, se debe seguir un enfoque neuropatológico estándar para descartar otras causas de la enfermedad. Las muestras cerebrales deben tomarse tan pronto se pueda, después de la muerte, y se deben recoger tejidos fijados en formol y no (frescos). En algunos animales, se puede enviar la cabeza completa. Cuando una enfermedad es endémica, a veces se realiza vigilancia utilizando muestras del romboencéfalo, tomadas a través del foramen magnum.

En algunas especies también se recogen los tejidos extraneurales. En las ovejas, las muestras del bazo y de una variedad de ganglios linfáticos se deben enviar al laboratorio sin conservantes. En el ciervo, los priones pueden encontrarse en las amígdalas y los ganglios linfáticos retrofaríngeos antes de que se acumulen en el

Encefalopatías espongiiformes transmisibles

cerebro y antes de que aparezcan los signos clínicos. En el alce, se deben evaluar las muestras del cerebro (óbex) y del tejido linfático. Aproximadamente entre un 10 y un 15% de los alces que tienen priones en el cerebro no los tienen en los tejidos linfáticos, esto ocurre en menos del 1% de los ciervos. En visones infectados experimentalmente se han registrado priones en los ganglios linfáticos mesentéricos, bazo, timo, riñones, hígado, intestinos y glándulas salivales, pero únicamente después de que se detectaron priones en el cerebro. Los tejidos frescos deben conservarse en frío y enviarse al laboratorio de inmediato en hielo húmedo o bolsas de gel refrigerante. Las muestras fijadas no deben ser congeladas.

Las pruebas en animales vivos están disponibles solo para scrapie y la enfermedad debilitante crónica. En el scrapie clásico, algunas veces se pueden encontrar priones en los tejidos linfáticos periféricos antes de que aparezcan en el cerebro, pero esto no es constante. La prueba del tercer párpado se utiliza para diagnosticar scrapie en algunos países, como EE.UU. Esta prueba detecta priones en la membrana nictitante por inmunohistoquímica. En algunos países se utilizan pruebas similares usando biopsias de las amígdalas. La detección de priones en la placenta puede ayudar en la vigilancia de la enfermedad en algunos rebaños de ovejas. La enfermedad debilitante crónica se puede diagnosticar en animales vivos, en particular en ciervos, con biopsias de las amígdalas. Las biopsias linfáticas son menos útiles en el alce ya que tiene sólo pequeñas cantidades de priones en estos tejidos. Las pruebas ante mórtem no detectan priones en todos los animales infectados. La necesidad de anestesia y de un procedimiento invasivo también limita la utilidad de estas pruebas.

Las técnicas para detectar priones son relativamente insensibles en comparación con ensayos para otros tipos de patógenos; por ejemplo, los priones de la EEB por lo general no pueden ser detectados en el cerebro hasta 3 a 6 meses, previo a la aparición de la enfermedad.

Medidas recomendadas ante la sospecha de una encefalopatía espongiiforme transmisible

Notificación a las autoridades

Las encefalopatías espongiiformes transmisibles deben notificarse ante la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE, por sus siglas en francés). Los

requisitos para la notificación de la enfermedad a las naciones miembro de la OIE y las pautas de importación/exportación pueden consultarse en el Código Sanitario para los Animales Terrestres de la OIE [http://www.oie.int/esp/normes/mcode/es_sommaire.htm]. Los veterinarios que detecten un caso de encefalopatía espongiiforme transmisible, deben seguir las pautas nacionales y/o locales para la notificación y las pruebas de diagnóstico correspondientes.

Control

No hay vacuna ni tratamiento para ninguna encefalopatía espongiiforme transmisible. Las EEB, EEV y EEV pueden prevenirse, suprimiendo la alimentación de las especies susceptibles, con tejidos que pueden contener priones. Se deben evitar estos alimentos por completo, ya que al cocinarlos o procesarlos no se inactivan estos agentes en su totalidad. La prohibición del uso de tejidos de rumiantes (o de mamíferos), en la alimentación de los rumiantes ha reducido significativamente la cantidad de casos nuevos de EEB y controlado la epidemia en el ganado bovino. La vigilancia y el seguimiento de los animales infectados con EEB también reducen la incidencia de la enfermedad. Los países pueden colocar restricciones comerciales a la importación de animales vivos y ciertas proteínas de rumiantes, desde las naciones afectadas con BSE.

Las enfermedades que se propagan horizontalmente, tal como el scrapie y la EDC, requieren métodos adicionales de control. El riesgo de introducir estas enfermedades puede reducirse, manteniendo rebaños cerrados o minimizando la adquisición de ganado del exterior. Si se deben agregar animales de reemplazo, estos deberían provenir de rebaños, que no están infectados. Los animales de rebaños certificados con scrapie o EDC son examinados periódicamente. Si se encuentra la enfermedad, el rebaño se pone en cuarentena, y se desarrolla un plan de control al mismo. En algunos casos, se debe despoblar el rebaño. A menudo se utiliza el genotipado para reducir la incidencia de la forma clásica de scrapie. Las ovejas genéticamente susceptibles son separadas de los rebaños infectados, y se seleccionan las de raza genéticamente resistente. En particular, el uso de carneros resistentes puede disminuir o eliminar la excreción de priones en hembras infectadas, genéticamente susceptibles durante la parición. Además, las membranas fetales y la placenta deben retirarse inmediatamente después de que la oveja haya parido, y se debe cambiar la cama entre una parición y otra.

Controlar la EDC en cérvidos silvestres es muy difícil. Algunos estados han sacrificado a sus rebaños a fin de reducir la densidad de población y disminuir la

Encefalopatías espongiformes transmisibles

propagación de la enfermedad. Los programas de eliminación, podrían erradicar la EDC de un área limitada si fue introducida recientemente. Debe evitarse el contacto de los cérvidos en cautiverio infectados con los cérvidos silvestres. Muchos estados y provincias tienen restricciones sobre el transporte de tejidos de cérvidos cazados por cazadores en áreas endémicas de la EDC.

Es difícil descontaminar los tejidos, superficies y ambientes contaminados con priones. Estos agentes son altamente resistentes a la mayoría de los desinfectantes (incluido el formol), calor, radiación ultravioleta y la radiación ionizante, en especial cuando están protegidos en material orgánico o preservados con fijadores de aldehído, o cuando el título del prión es alto. Los priones se pueden ligar firmemente a algunas superficies, incluido el acero inoxidable y el plástico, sin perder la infectividad. Los priones ligados al metal parecen ser muy resistentes a la descontaminación, se han publicado pocas técnicas de descontaminación efectivas. Tradicionalmente, se ha recomendado una solución de hidróxido de sodio 1-2 N o una solución de hipoclorito de sodio con un 2% de cloro para los equipos y las superficies. Las superficies deben tratarse por más de 1 hora a 20 °C. Se recomienda desinfectar los equipos durante la noche. La limpieza previa a la desinfección remueve material orgánico que podría proteger a los priones. Recientemente, se ha demostrado que existen tratamientos más suaves que también inactivan a los priones de scrapie. Entre ellos se incluyen desinfectantes fenólicos, un limpiador alcalino (KOK con detergentes) y un limpiador enzimático combinado con peróxido de hidrógeno vaporizado. El limpiador alcalino y el desinfectante fenólico también probaron ser efectivos contra los priones de la EEB. Estos desinfectantes pueden ser útiles para elementos que no toleran procedimientos de descontaminación más fuertes. La inactivación física de priones puede realizarse por esterilización en autoclave para materiales porosos a 134-138 °C por 18 minutos a 2kg/cm². La esterilización en autoclave de los elementos con agua es más efectiva que la en autoclave sin inmersión. El calor seco es menos efectivo, los priones de scrapie adaptados a los hámsteres pueden sobrevivir al calor seco a temperaturas de hasta 360 °C por una hora. Una combinación de descontaminación química y física puede ser más efectiva que cualquiera de estos procedimientos por separado; se debe realizar primero la desinfección química y luego, enjuagar los elementos y aplicar la esterilización en autoclave. La evidencia anecdótica sugiere que es muy difícil descontaminar las instalaciones contaminadas. Ni siquiera se puede

garantizar que la combinación más fuerte de desinfección química y física destruya todos los priones.

Debido a que los priones pueden sobrevivir en el ambiente durante años y es difícil la desinfección, se deben tomar precauciones para evitar la contaminación de las superficies y el equipo durante las necropsias. A fin de proteger las mesas y otras superficies, se pueden utilizar hojas de papel plastificado. También se pueden usar instrumentos descartables y ropa de trabajo.

Prevención des priones zoonóticos en los alimentos

Se deben tomar precauciones para evitar que los priones zoonóticos o potencialmente zoonóticos ingresen a los alimentos para humanos. Los tejidos que pueden presentar un alto riesgo de transmitir EEB han sido prohibidos de la alimentación humana, en varios países. También están prohibidas las técnicas de faena y procesamiento que impliquen un alto riesgo de contaminación de los tejidos musculares del SNC. La vigilancia puede ayudar a evitar que se utilicen animales infectados para alimento. Algunas naciones llevan a cabo una vigilancia activa del ganado bovino en la faena (mediante pruebas rápidas) para detectar casos de EEB, las reses positivas se destruyen. Otros países con una baja incidencia de la enfermedad, incluido EE.UU., evalúan solo un porcentaje de ganado bovino, durante la faena. En EE.UU., la vigilancia apunta especialmente a ganado bovino de alto riesgo, tal como los animales que no ambulatorios (deprimidos) y aquellos con una enfermedad neurológica.

Se deben tomar precauciones con la EDC, si bien no se han registrado infecciones en humanos. El prion de la EDC aparece en la carne y en la sangre, por lo que nunca se deben ingerir las reses infectadas. Los cazadores deberían hacer evaluar la res por si existe la presencia de la EDC; existe información sobre este programa en la mayoría de las agencias de vida silvestre estatales. Se deben usar guantes al vaciar la res de un cérvido. Deshuesar la carne y minimizar la manipulación del cerebro, médula espinal y los tejidos linfáticos asociados con el tracto gastrointestinal (por ej., las tonsilas) de los cérvidos puede reducir el riesgo de exposición, pero no necesariamente eliminará todos los priones.

Salud pública

La EEB es la única enfermedad de priones conocida como zoonótica; las personas que han consumido priones de la EEB pueden desarrollar la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. No se conoce la prevalencia de esta enfermedad. La mayoría de los casos se han observado en personas que vivían en el Reino Unido durante el pico de la epidemia de la EEB. A partir de octubre del 2008, en el Reino Unido se

Encefalopatías espongiiformes transmisibles

han registrado 167 casos de la vECJ confirmada o probable, incluyendo 164 muertes por esta enfermedad. La incidencia llegó a su pico en el año 2000, cuando se diagnosticaron 28 casos, y gradualmente disminuyó a 5 casos por año en el 2005 y 2006. A partir de junio del 2008, se registraron 23 casos más en Francia, 4 en Irlanda, 3 en EE.UU. y España y 2 en los Países Bajos y Portugal. En Canadá, Italia, Japón y Arabia Saudita, se registró 1 caso en por país. A la fecha, todos los casos de vECJ en EE.UU. parecen haberse adquirido en otros países. No se conoce la cantidad de personas que están infectadas asintóticamente.

Los síntomas de la vECJ son muy similares a la forma esporádica (genética) de la enfermedad de Creutzfeldt–Jakob, pero por lo general aparece en pacientes más jóvenes. La edad media en la aparición es de 26 años para la vECJ (rango entre 12 y 74 años), y 65 años (rango entre 15 y 94 años) para la ECJ esporádica. En la vECJ, los primeros signos son usualmente síntomas psiquiátricos, como ansiedad, depresión, insomnio y retraimiento social. En la mayoría de los pacientes, aparecen, unos meses después, signos neurológicos francos, tales como dificultad en la marcha, ataxia, falta de coordinación, pérdida de la memoria, arrastre de las palabras y temblor; sin embargo, los signos neurológicos coinciden con los síntomas psiquiátricos, o los preceden, en una minoría de pacientes. La función cognitiva se deteriora gradualmente. Más adelante, con el curso de la enfermedad, se desarrollan típicamente corea, distonía, mioclonía, trastornos de la visión y demencia. La mayoría de los pacientes mueren en 6 meses a 2 años. Solo se encuentra disponible el tratamiento de sostén.

La prevención se basa en evitar, el contacto con tejidos de alto riesgo del ganado bovino, en particular el SNC y el fleón. No se conoce si los tejidos con bajos niveles de priones también son infecciosos, pero no se debería consumir ningún tejido de animales con EEB. La transmisión entre personas puede reducirse con el uso de instrumentos quirúrgicos descartables en las cirugías de alto riesgo y otros procedimientos. La transmisión sanguínea no se puede prevenir completamente con las técnicas actuales; no obstante, muchos países no permiten que donen sangre las personas que han estado en el Reino Unido y/u otros países europeos. En algunos países, también se han tomado otras medidas, como la leucodepleción universal de la sangre. En estudios con animales, se determinó que las células sanguíneas portaban un riesgo mayor de transmisión que el plasma.

Si bien no se han registrado casos relacionados con laboratorios o mataderos, los veterinarios y los trabajadores de laboratorios siempre deben tomar precauciones cuando se realizan necropsias o se

manipulan tejidos sospechosos de EEB; el nivel recomendado de protección es el laboratorio de bioseguridad 3(BSL-3). Las precauciones estándares incluyen usar indumentaria de protección y evitar heridas penetrantes, contaminación de la piel lastimada y la ingestión. Siempre que sea posible, se debería usar una campana de flujo laminar de presión negativa para manipular los tejidos. Debido a que los priones pueden sobrevivir en el ambiente durante años y es difícil la desinfección, se deben tomar precauciones para evitar la contaminación de las superficies y el equipo. No existe ninguna vacuna disponible.

No existe evidencia de que se pueda transmitir a humanos un prión diferente al de la EEB; sin embargo, debido a que la EEF es causada por priones de la EEB, y la EEV puede relacionarse con una variante de la EEB, se debe tener cautela al realizar necropsias o trabajar con tejidos (en particular del SNC) de animales infectados con estas enfermedades. Las encefalopatías espongiiformes se registraron en forma simultánea en un gato y su dueño en 1998; sin embargo, se descubrió que el hombre tenía la forma esporádica de la enfermedad de Creutzfeldt–Jakob, más que la vECJ, y la enfermedad del gato difería clínicamente de la EEF. Los priones aislados tanto del hombre como del gato parecían similares, pero diferían del prión de la EEB. Se desconoce si estos priones podrían haberse transmitido entre el hombre y el gato, si ambos contrajeron la enfermedad de una fuente común o si el incidente fue casual. No se registraron otras infecciones con este prión en gatos.

No se sabe si las personas son susceptibles a la EDC. Hasta el 2008, la vigilancia, la investigación de casos sospechosos de enfermedad neurológica en humanos y los estudios epidemiológicos no hallaron evidencia de que esta enfermedad sea zoonótica. Los estudios de compatibilidad molecular sugieren que existe una barrera significativa interespecies, y el prión de la EDC no está bien adaptado para infectar a humanos. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que la EDC pueda ser zoonótica por el momento. La carne, los tejidos linfáticos y el SNC podrían contener este agente. Debido a que los priones también pueden aparecer en la sangre y la saliva del ciervo, no se debe considerar seguro para ingerir ningún tejido de cérvidos infectados con la EDC.

Es muy poco probable que el scrapie sea zoonótico: esta enfermedad se conoce desde principios del siglo XVIII, y nunca se han registrado casos en humanos.

Encefalopatías espongiformes transmisibles

Recursos de internet

- Canadian Food Inspection Agency (CFIA). BSE
<http://www.inspection.gc.ca/english/anima/heasan/disemala/bseesb/bseesbindexe.shtml>
- CFIA. Chronic Wasting Disease of Deer and Elk (including information on the herd certification program)
<http://www.inspection.gc.ca/english/anima/heasan/disemala/cwdmdc/cwdmdce.shtml>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prion Diseases.
<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/prions/index.htm>
- Chronic Wasting Disease Alliance <http://www.cwd-info.org/>
- European Commission. BSE / Scrapie
http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/bse/index_en.htm
- Manual for the Recognition of Exotic Diseases of Livestock <http://www.spc.int/rahs/>
- The Merck Veterinary Manual
<http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp>
- The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit, United Kingdom. <http://www.cjd.ed.ac.uk/index.htm>
- United Kingdom. Department for Environment Food and Rural Affairs (DEFRA). Bovine Spongiform Encephalopathy
<http://www.defra.gov.uk/animalh/bse/index.html>
- DEFRA. Other TSEs
<http://www.defra.gov.uk/animalh/bse/othertses/index.html>
- United States Department of Agriculture (USDA), Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS).
<http://www.aphis.usda.gov/>
- USDA APHIS. Bovine Spongiform Encephalopathy
http://www.aphis.usda.gov/newsroom/hot_issues/bse/index.shtml
- USDA APHIS. Chronic Wasting Disease (including information on the CWD Certified and Monitored Herd Programs).
http://www.aphis.usda.gov/animal_health/animal_diseases/cwd/
- USDA APHIS. Scrapie Program
http://www.aphis.usda.gov/animal_health/animal_diseases/scrapie/
- USDA APHIS. Transmissible Mink Encephalopathy.
http://www.aphis.usda.gov/lpa/pubs/fsheet_faq_notice/fs_ahtme.html
- USDA Foreign Agricultural Service. Bovine Spongiform Encephalopathy
<http://www.fas.usda.gov/DLP/BSE/bse.html>

- United States Food and Drug Administration. Bovine Spongiform Encephalopathy
<http://www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/bse.html>
- U.S. Geological Survey. Chronic Wasting Disease
http://www.nwhc.usgs.gov/disease_information/chronic_wasting_disease/index.jsp
- World Health Organization. Bovine Spongiform Encephalopathy
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs113/en/>
- World Organization for Animal Health (OIE)
<http://www.oie.int>
- OIE Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals
http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/a_summry.htm
- OIE Terrestrial Animal Health Code
http://www.oie.int/eng/normes/mcode/A_summry.htm

Referencias

- Aguzzi A, Heikenwalder M, Miele G. Progress and problems in the biology, diagnostics, and therapeutics of prion diseases. *J Clin Invest.* 2004;114:153-160.
- Alverson J, O'Rourke KI, Baszler TV. PrPSc accumulation in fetal cotyledons of scrapie-resistant lambs is influenced by fetus location in the uterus. *J Gen Virol.* 2006;87:1035-41.
- Anderson CA, Bosque P, Filley CM, Arciniegas DB, Kleinschmidt-Demasters BK, Pape WJ, Tyler KL. Colorado surveillance program for chronic wasting disease transmission to humans: lessons from 2 highly suspicious but negative cases. *Arch Neurol.* 2007;64:439-41.
- Andreoletti O, Lacroux C, Chabert A, Monnereau L, Tabouret G, Lantier F, Berthon P, Eychenne F, Lafond-Benestad S, Elsen JM, Schelcher F. PrP(Sc) accumulation in placentas of ewes exposed to natural scrapie: influence of foetal PrP genotype and effect on ewe-to-lamb transmission. *J Gen Virol.* 2002;83:2607-16.
- Andreoletti O, Morel N, Lacroux C, Rouillon V, Barc C, Tabouret G, Sarradin P, Berthon P, Bernardet P, Mathey J, Lugan S, Costes P, Corbière F, Espinosa JC, Torres JM, Grassi J, Schelcher F, Lantier F. Bovine spongiform encephalopathy agent in spleen from an ARR/ARR orally exposed sheep. *J Gen Virol.* 2006;87:1043-1046.
- Andreoletti O, Simon S, Lacroux C, Morel N, Tabouret G, Chabert A, Lugan S, Corbière F, Ferre P, Foucras G, Laude H, Eychenne F, Grassi J, Schelcher F. PrPSc accumulation in myocytes from sheep incubating natural scrapie. *Nat Med.* 2004;10:591-3.

Encefalopatías espongiiformes transmisibles

- Animal Health Australia. The National Animal Health Information System (NAHIS). Bovine spongiform encephalopathy [online]. Available at: <http://www.brs.gov.au/usr-bin/aphb/ahsq?dislist=alpha>. * Accessed 7 Nov 2001.
- Animal Health Australia. The National Animal Health Information System (NAHIS). Scrapie [online]. Available at: <http://www.aahc.com.au/nahis/disease/dislist.asp>. * Accessed 7 Nov 2001.
- Angers RC, Browning SR, Seward TS, Sigurdson CJ, Miller MW, Hoover EA, Telling GC. Prions in skeletal muscles of deer with chronic wasting disease. *Science*. 2006;311:1117.
- Arnold ME, Wilesmith JW. Estimation of the age-dependent risk of infection to BSE of dairy cattle in Great Britain. *Prev Vet Med*. 2004;66:35-47.
- Arsac JN, Andreoletti O, Bilheude JM, Lacroux C, Benestad SL, Baron T. Similar biochemical signatures and prion protein genotypes in atypical scrapie and Nor98 cases, France and Norway. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:58-65.
- Baeten LA, Powers BE, Jewell JE, Spraker TR, Miller MW. A natural case of chronic wasting disease in a free-ranging moose (*Alces alces shirasi*). *J Wildl Dis*. 2007;43:309-14.
- Balter M. Intriguing clues to a scrapie-mad cow link. *Science*. 2001;292:827-829.
- Barlow RM. Transmissible mink encephalopathy: pathogenesis and nature of the aetiological agent. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1972;6:102-9.
- Baron T, Belli P, Madec JY, Moutou F, Vitaud C, Savey M. Spongiform encephalopathy in an imported cheetah in France. *Vet Rec*. 1997;141:270-271.
- Baron T, Bencsik A, Biacabe AG, Morignat E, Bessen RA. Phenotypic similarity of transmissible mink encephalopathy in cattle and L-type bovine spongiform encephalopathy in a mouse model. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1887-94.
- Baron T, Biacabe AG, Arsac JN, Benestad S, Groschup MH. Atypical transmissible spongiform encephalopathies (TSEs) in ruminants. *Vaccine*. 2007;25:5625-5630.
- Bartz JC, Kincaid AE, Bessen RA. Rapid prion neuroinvasion following tongue infection. *J Virol*. 2003;77:583-91.
- Bartz JC, McKenzie DI, Bessen RA, Marsh RF, Aiken JM. Transmissible mink encephalopathy species barrier effect between ferret and mink: PrP gene and protein analysis. *J Gen Virol*. 1994;75:2947-53.
- Beekes M, McBride PA. The spread of prions through the body in naturally acquired transmissible spongiform encephalopathies. *FEBS J*. 2007;274:588-605.
- Belay ED, Maddox RA, Williams ES, Miller MW, Gambetti P, Schonberger LB. Chronic wasting disease and potential transmission to humans. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:977-84.
- Bellworthy SJ, Dexter G, Stack M, Chaplin M, Hawkins SA, Simmons MM, Jeffrey M, Martin S, Gonzalez L, Hill P. Natural transmission of BSE between sheep within an experimental flock. *Vet Rec*. 2005;157:206.
- Benestad SL, Sarradin P, Thu B, Schonheit J, Tranulis MA, Bratberg B. Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98. *Vet Rec*. 2003;153:202-8.
- Béringue V, Andréoletti O, Le Dur A, Essalmani R, Vilotte JL, Lacroux C, Reine F, Herzog L, Biacabé AG, Baron T, Caramelli M, Casalone C, Laude H. A bovine prion acquires an epidemic bovine spongiform encephalopathy strain-like phenotype on interspecies transmission. *J Neurosci*. 2007;27:6965-6971.
- Bessen RA, Marsh RF. Biochemical and physical properties of the prion protein from two strains of the transmissible mink encephalopathy agent. *J Virol*. 1992;66:2096-101.
- Bradshaw JM, Pearson GR, Gruffydd-Jones TJ. A retrospective study of 286 cases of neurological disorders of the cat. *J Comp Pathol*. 2004;131:112-20.
- Braun U, Gerspach C, Ryhner T, Hauri S. Pacing as a clinical sign in cattle with bovine spongiform encephalopathy. *Vet Rec*. 2004;155:420-422.
- Brown P, Abee CR. Working with transmissible spongiform encephalopathy agents. *ILAR J*. 2005;46:44-52.
- Brown P, Gajdusek DC. Survival of scrapie virus after 3 years' interment. *Lancet*. 1991;337:269-70.
- Brown P, McShane LM, Zanusso G, Detwile L. On the question of sporadic or atypical bovine spongiform encephalopathy and Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1816-1821.
- Buschmann A, Biacabe AG, Ziegler U, Bencsik A, Madec JY, Erhardt G, Luhken G, Baron T, Groschup MH. Atypical scrapie cases in Germany and France are identified by discrepant reaction patterns in BSE rapid tests. *J Virol Methods*. 2004;117:27-36.
- Buschmann A, Luhken G, Schultz J, Erhardt G, Groschup MH. Neuronal accumulation of abnormal prion protein in sheep carrying a scrapie-resistant genotype (PrPARR/ARR). *J Gen Virol*. 2004;85:2727-33.

Encefalopatías espongiformes transmisibles

- Carmona P, Monzon M, Monleon E, Badiola JJ, Monreal J. *In vivo* detection of scrapie cases from blood by infrared spectroscopy. *J Gen Virol*. 2005;86:3425-31.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic wasting disease [online]. CDC; 2007 Jan. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/cwd/>. Accessed 19 Sept. 2008.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Fact sheet: Variant Creutzfeldt-Jakob disease [online]. CDC; 2007 Jan. Available at: http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/vcjd/factsheet_nvcjd.htm. Accessed 20 Aug 2007.
- Chang B, Cheng X, Yin S, Pan T, Zhang H, Wong P, Kang SC, Xiao F, Yan H, Li C, Wolfe LL, Miller MW, Wisniewski T, Greene MI, Sy MS. Test for detection of disease-associated prion aggregate in the blood of infected but asymptomatic animals. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14:36-43.
- Chronic Wasting Disease Alliance. Carcass transportation regulations in the United States and Canada [online]. Available at: <http://www.cwd-info.org/index.php/fuseaction/policy.main>. Accessed 19 Sept 2008.
- Cunningham AA, Kirkwood JK, Dawson M, Spencer YI, Green RB, Wells GA. Bovine spongiform encephalopathy infectivity in greater kudu (*Tragelaphus strepsiceros*). *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1044-1049.
- Doherr MG. Brief review on the epidemiology of transmissible spongiform encephalopathies (TSE). *Vaccine*. 2007;25:5619-5624.
- Eckroade RJ: 1972. Neuropathology and experimental transmission to other species of transmissible mink encephalopathy. PhD Thesis, University of Wisconsin, Madison, WI.
- Eckroade RJ, Zu Rhein GM, Hanson RP: Transmissible mink encephalopathy in carnivores: clinical, light and electron microscopic studies in raccoons, skunks and ferrets. *J Wildl Dis* 9:229-240, 1973.
- Eckroade RJ, Zu Rhein GM, Marsh RF, Hanson RP. Transmissible mink encephalopathy: experimental transmission to the squirrel monkey *Science*. 1970;169:1088-90.
- Editorial team. Fourth case of transfusion-associated vCJD infection in the United Kingdom. *Euro Surveill*. 2007;12:E070118.4.
- Eghiaian F, Grosclaude J, Lesceu S, Debey P, Doublet B, Tréguer E, Rezaei H, Knossow M. Insight into the PrPC -> PrPSc conversion from the structures of antibody-bound ovine prion scrapie-susceptibility variants *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:10254-10259.
- Eloit M, Adjou K, Couplier M, Fontaine JJ, Hamel R, Lilin T, Messiaen S, Andreoletti O, Baron T, Bencsik A, Biacabe AG, Beringue V, Laude H, Le Dur A, Vilotte JL, Comoy E, Deslys JP, Grassi J, Simon S, Lantier F, Sarradin P. BSE agent signatures in a goat. *Vet Rec*. 2005;156:523-524.
- Espinosa JC, Andréoletti O, Castilla J, Herva ME, Morales M, Alamillo E, San-Segundo FD, Lacroux C, Lugan S, Salguero FJ, Langeveld J, Torres JM. Sheep-passaged bovine spongiform encephalopathy agent exhibits altered pathobiological properties in bovine-PrP transgenic mice. *Virol*. 2007;81:835-843.
- Espinosa JC, Morales M, Castilla J, Rogers M, Torres JM. Progression of prion infectivity in asymptomatic cattle after oral bovine spongiform encephalopathy challenge. *J Gen Virol*. 2007;88:1379-1383.
- European Food Safety Authority [EFSA]. EFSA opinion on the likelihood of BSE infectivity in specified risk material. EFSA; 2007 Jul. Available at: http://www.efsa.europa.eu/en/press_room/press_release/pr_srm_back_calculation.html. Accessed 25 Aug 2007.
- European Food Safety Authority [EFSA] Scientific Expert Group. Scientific report of the European Food Safety Authority on the evaluation of rapid post mortem TSE tests intended for small ruminants. EFSA; 2005 May. 17 p. Question no. EFSA-Q-2003-084. Available at: http://www.efsa.eu.int/science/tse_assessments/bse_tse/983/biohaz_sr31_smallruminantstests_en1.pdf. Accessed 4 Apr. 2007.
- Everest SJ, Thorne L, Barnicle DA, Edwards JC, Elliott H, Jackman R, Hope J. Atypical prion protein in sheep brain collected during the British scrapie-surveillance programme. *J Gen Virol*. 2006;87:471-7.
- Everest SJ, Thorne LT, Hawthorn JA, Jenkins R, Hammersley C, Ramsay AM, Hawkins SA, Venables L, Flynn L, Sayers R, Kilpatrick J, Sach A, Hope J, Jackman R. No abnormal prion protein detected in the milk of cattle infected with the bovine spongiform encephalopathy agent. *J Gen Virol*. 2006;87:2433-2441.
- Fischer JR, Nettles VF (College of Veterinary Medicine, The University of Georgia). National chronic wasting disease surveillance in free-ranging cervids: accomplishments and needs [online]. In: USAHA 2002 Proceedings; 2002 Oct 20-23; St. Louis, MO. Available at: <http://www.usaha.org/speeches/speech02/s02c wdss.html>. * Accessed 2 Dec 2003.
- Fichet G, Comoy E, Dehen C, Challier L, Antloga K, Deslys JP, McDonnell G. Investigations of a prion

Encefalopatías espongiiformes transmisibles

- infectivity assay to evaluate methods of decontamination. *J Microbiol Methods*. 2007;70:511-8.
- Fichet G, Comoy E, Duval C, Antloga K, Dehen C, Charbonnier A, McDonnell G, Brown P, Lasmézas CI, Deslys JP. Novel methods for disinfection of prion-contaminated medical devices. *Lancet*. 2004;364:521-526.
- Foster J, McKenzie C, Parnham D, Drummond D, Chong A, Goldman W, Hunter N. Lateral transmission of natural scrapie to scrapie-free New Zealand sheep placed in an endemically infected UK flock. *Vet Rec*. 2006;159:633-4.
- Gavier-Widen D, Noremark M, Benestad S, Simmons M, Renstrom L, Bratberg B, Elvander M, af Segerstad CH. Recognition of the Nor98 variant of scrapie in the Swedish sheep population. *J Vet Diagn Invest*. 2004;16:562-7.
- Gavier-Widén D, Stack MJ, Baron T, Balachandran A, Simmons M. Diagnosis of transmissible spongiform encephalopathies in animals: a review. *J Vet Diagn Invest*. 2005;17:509-27.
- Georgsson G, Sigurdarson S, Brown P. Infectious agent of sheep scrapie may persist in the environment for at least 16 years. *J Gen Virol*. 2006;87:3737-40.
- Giovannini A, Savini L, Conte A, Fiore GL. Comparison of BSE prevalence estimates from EU countries for the period July to December 2001 to the OIE and EU GBR classifications. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 2005;52:262-271.
- Goldmann W. PrP genetics in ruminant transmissible spongiform encephalopathies. *Vet Res*. 2008;39:30.
- Goldmann W, Hunter N, Smith G, Foster J, Hope J. PrP genotype and agent effects in scrapie: change in allelic interaction with different isolates of agent in sheep, a natural host of scrapie. *J Gen Virol*. 1994;75:989-995.
- Gombojav A, Ishiguro N, Horiuchi M, Shinagawa M. Unique amino acid polymorphisms of PrP genes in Mongolian sheep breeds. *J Vet Med Sci*. 2004;66:1293-5.
- González L, Chianini F, Martin S, Sisó S, Gibbard L, Reid HW, Jeffrey M. Comparative titration of experimental ovine BSE infectivity in sheep and mice. *J Gen Virol*. 2007;88:714-717.
- Gould DH, Voss JL, Miller MW, Bachand AM, Cummings BA, Frank AA. Survey of cattle in northeast Colorado for evidence of chronic wasting disease: geographical and high-risk targeted sample. *J Vet Diagn Invest*. 2003;15:274-7.
- Greenwood P. Federal disease control--scrapie. *Can Vet J*. 2002;43:625-9.
- Hadlow WJ, Karstad L. Transmissible encephalopathy of mink in Ontario. *Can Vet J*. 1968;9:193-6.
- Hadlow WJ, Race RE, Kennedy RC. Experimental infection of sheep and goats with transmissible mink encephalopathy virus. *Can J Vet Res*. 1987;51:135-44.
- Happ GM, Huson HJ, Beckmen KB, Kennedy LJ. Prion protein genes in caribou from Alaska. *J Wildl Dis*. 2007;43:224-8.
- Hamir AN, Miller JM, O'Rourke KI, Bartz JC, Stack MJ, Chaplin MJ. Transmission of transmissible mink encephalopathy to raccoons (*Procyon lotor*) by intracerebral inoculation. *J Vet Diagn Invest*. 2004;16:57-63.
- Heim D, Mumford E. The future of BSE from the global perspective. *Meat Sci*. 2005;70:555-562.
- Henry C, Knight R. Clinical features of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Rev Med Virol*. 2002;12:143-150.
- Hill AF, Collinge J. Subclinical prion infection in humans and animals. *Br Med Bull*. 2003;66:161-70.
- Hilton DA. Pathogenesis and prevalence of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Pathol*. 2006;208:134-141.
- Hoffmann C, Ziegler U, Buschmann A, Weber A, Kupfer L, Oelschlegel A, Hammerschmidt B, Groschup MH. Prions spread via the autonomic nervous system from the gut to the central nervous system in cattle incubating bovine spongiform encephalopathy. *J Gen Virol*. 2007;88:1048-1055.
- Horby P. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: an unfolding epidemic of misfolded proteins. *J Paediatr Child Health*. 2002;38:539-542.
- Hunter N. Scrapie and experimental BSE in sheep. *Br Med Bull*. 2003;66:171-183.
- Irani DN. Johns Hopkins Department of Neurology. Resource on prion diseases [online]. Bovine spongiform enceph-aloathy. Available at: <http://www.jhu-prion.org/animal/ ani-bse-hist.shtml>. * Accessed 7 Nov 2001.
- Irani DN. Johns Hopkins Department of Neurology. Resource on prion diseases [online]. Feline spongiform enceph-aloathy. Available at: <http://www.jhu-prion.org/ animal/anifse-hist.shtml>. * Accessed 7 Nov 2001.
- Irani DN. Scrapie [online]. Johns Hopkins Department of Neurology. Resource on prion diseases. Available at: <http://www.jhu-prion.org/animal/ani-scrapie2-hist.shtml>. * Accessed 7 Nov 2001.

Encefalopatías espongiiformes transmisibles

- Irani DN. Johns Hopkins Department of Neurology. Resource on prion diseases [online]. Transmissible mink encephalopathy. Available at: <http://www.jhu-prion.org/animal/animal-hist.shtml>. * Accessed 7 Nov 2001.
- Jacques CN, Jenks JA, Jenny AL, Griffin SL. Prevalence of chronic wasting disease and bovine tuberculosis in free-ranging deer and elk in South Dakota. *J Wildl Dis.* 2003;39:29-34.
- Jewell JE, Brown J, Kreeger T, Williams ES. Prion protein in cardiac muscle of elk (*Cervus elaphus nelsoni*) and white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) infected with chronic wasting disease. *J Gen Virol.* 2006;87:3443-50.
- Kahn CM, Line S, editors. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2006. Bovine spongiform encephalopathy. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/100200.htm>. Accessed 16 Aug 2007.
- Kahn CM, Line S, editors. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2006. Chronic wasting disease. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/100300.htm>. Accessed 18 Sept 2008.
- Kahn CM, Line S, editors. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2006. Scrapie. Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/102400.htm>.
- Kahn CM, Line S, editors. The Merck veterinary manual [online]. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co; 2006. Transmissible mink encephalopathy (Mink scrapie). Available at: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/170903.htm>. Accessed 11 Oct 2008.
- Kariv-Inbal Z, Ben-Hur T, Grigoriadis NC, Engelstein R, Gabizon R. Urine from scrapie-infected hamsters comprises low levels of prion infectivity. *Neurodegener Dis.* 2006;3:123-8
- Kelly DF, Wells GA, Haritani M, Higgins RJ, Jeffrey M. Neuropathological findings in cats with clinically suspect but histologically unconfirmed feline spongiform encephalopathy. *Vet Rec.* 2005;156:472-477.
- Kim TY, Shon HJ, Joo YS, Mun UK, Kang KS, Lee YS. Additional cases of chronic wasting disease in imported deer in Korea. *J Vet Med Sci.* 2005;67:753-9.
- Kong Q, Huang S, Zou W, Vanegas D, Wang M, Wu D, Yuan J, Zheng M, Bai H, Deng H, Chen K, Jenny AL, O'Rourke K, Belay ED, Schonberger LB, Petersen RB, Sy MS, Chen SG, Gambetti P. Chronic wasting disease of elk: transmissibility to humans examined by transgenic mouse models. *J Neurosci.* 2005;25:7944-9.
- Konold T, Bone G, Ryder S, Hawkins SA, Courtin F, Berthelin-Baker C. Clinical findings in 78 suspected cases of bovine spongiform encephalopathy in Great Britain. *Vet Rec.* 2004;155:659-666.
- Konold T, Davis A, Bone G, Bracegirdle J, Everitt S, Chaplin M, Saunders GC, Cawthraw S, Simmons MM. Clinical findings in two cases of atypical scrapie in sheep: a case report. *BMC Vet Res.* 2007;13:3:2.
- Kreeger TJ, Montgomery DL, Jewell JE, Schultz W, Williams ES. Oral transmission of chronic wasting disease in captive Shira's moose. *J Wildl Dis.* 2006;42:640-5.
- Kubler E, Oesch B, Raeber AJ. Diagnosis of prion diseases. *Br Med Bull.* 2003;66:267-279.
- Lacroux C, Corbiere F, Tabouret G, Luga S, Costes P, Mathey J, Delmas JM, Weisbecker JL, Foucras G, Cassard H, Elsen JM, Schelcher F, Andreoletti O. Dynamics and genetics of PrPSc placental accumulation in sheep. *J Gen Virol.* 2007;88:1056-61.
- Lasmézas CI, Comoy E, Hawkins S, Herzog C, Mouthon F, Konold T, Auvré F, Correia E, Lescoutra-Etcheagaray N, Salès N, Wells G, Brown P, Deslys JP. Risk of oral infection with bovine spongiform encephalopathy agent in primates. *Lancet.* 2005;365:781-783.
- Le Dur A, Beringue V, Andreoletti O, Reine F, Lai TL, Baron T, Bratberg B, Vilotte JL, Sarradin P, Benestad SL, Laude H. A newly identified type of scrapie agent can naturally infect sheep with resistant PrP genotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:16031-6.
- Lezmi S, Bencsik A, Monks E, Petit T, Baron T. First case of feline spongiform encephalopathy in a captive cheetah born in France: PrP(sc) analysis in various tissues revealed unexpected targeting of kidney and adrenal gland. *Histochem Cell Biol.* 2003;119:415-22.
- Lord Phillips, chair. The BSE inquiry: The report. A report to the Minister of Agriculture, Fisheries and Food, the Secretary of State for Health and the Secretaries of State for Scotland, Wales and Northern Ireland. Report no. HC 887-1. London: Her Majesty's Stationery Office; 2000. Available at: <http://www.bseinqury.gov.uk/report/>. Accessed 2006 Jan.

Encefalopatías espongiiformes transmisibles

- Ludlam CA, Turner ML. Managing the risk of transmission of variant Creutzfeldt Jakob disease by blood products. *Br J Haematol.* 2006;132:13-24.
- Luhken G, Buschmann A, Brandt H, Eiden M, Groschup MH, Erhardt G. Epidemiological and genetical differences between classical and atypical scrapie cases. *Vet Res.* 2007;38:65-80.
- Marsh RF. Animal model of human disease: Kuru, Creutzfeldt-Jakob disease (slow virus infections). Animal model: transmissible mink encephalopathy, scrapie-like disease of mink. *Am J Pathol.* 1972;69:209-12.
- Marsh RF, Kincaid AE, Bessen RA, Bartz JC. Interspecies transmission of chronic wasting disease prions to squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *J Virol.* 2005;79:13794-6.
- Masujin K, Matthews D, Wells GA, Mohri S, Yokoyama T. Prions in the peripheral nerves of bovine spongiform encephalopathy-affected cattle. *J Gen Virol.* 2007;88:1850-1858.
- Mathiason CK, Powers JG, Dahmes SJ, Osborn DA, Miller KV, Warren RJ, Mason GL, Hays SA, Hayes-Klug J, Seelig DM, Wild MA, Wolfe LL, Spraker TR, Miller MW, Sigurdson CJ, Telling GC, Hoover EA. Infectious prions in the saliva and blood of deer with chronic wasting disease. *Science.* 2006;314:133-6.
- McKenzie D, Bartz JC, Marsh RF. Transmissible mink encephalopathy. *Semin. Virol.* 1996;7:201-206.
- Miller MW, Wild MA. Epidemiology of chronic wasting disease in captive white-tailed and mule deer. *J Wildl Dis.* 2004;40:320-7.
- Miller MW, Williams ES, Hobbs NT, Wolfe LL. Environmental sources of prion transmission in mule deer. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:1003-6.
- Moum T, Olsaker I, Hopp P, Moldal T, Valheim M, Moum T, Benestad SL. Polymorphisms at codons 141 and 154 in the ovine prion protein gene are associated with scrapie Nor98 cases. *J Gen Virol.* 2005;86:231-235.
- Novakofski J, Brewer MS, Mateus-Pinilla N, Killefer J, McCusker RH. Prion biology relevant to bovine spongiform encephalopathy. *J Anim Sci.* 2005;83:1455-1476.
- Onnasch H, Gunn HM, Bradshaw BJ, Benestad SL, Bassett HF. Two Irish cases of scrapie resembling Nor98. *Vet Rec.* 2004;155:636-7.
- Orge L, Galo A, Machado C, Lima C, Ochoa C, Silva J, Ramos M, Simas JP. Identification of putative atypical scrapie in sheep in Portugal. *J Gen Virol.* 2004;85:3487-3491.
- Pattison J. The emergence of bovine spongiform encephalopathy and related diseases. *Emerg Infect Dis.* 1998;4:390-4.
- Promed Mail. BSE, sheep - UK: experimental transmission. Aug 19, 2005. Archive Number 20050819.2432. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 2 Apr 2007.
- Promed Mail. Chronic wasting disease, elk - South Korea (Kyungsang). Nov 25, 2004. Archive Number 20041125.3155. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 30 Sept 2008.
- Promed Mail. Feline spongiform encephalopathy, cat - Switzerland. Aug 24, 2003. Archive Number 20030824.2132. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 19 Sept 2007.
- Promed Mail. Feline spongiform encephalopathy, cheetah - Germany. Sept 13, 2007. Archive Number 20070913.3038. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 19 Sept 2007.
- Promed Mail. Scrapie, atypical, sheep - USA (WY): 1st report. Mar 18, 2007. Archive Number 20070318.0949. Available at <http://www.promedmail.org>. Accessed 2 Apr 2007.
- Race BL, Meade-White KD, Ward A, Jewell J, Miller MW, Williams ES, Chesebro B, Race RE. Levels of abnormal prion protein in deer and elk with chronic wasting disease. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:824-30.
- Raymond GJ, Raymond LD, Meade-White KD, Hughson AG, Favara C, Gardner D, Williams ES, Miller MW, Race RE, Caughey B. Transmission and adaptation of chronic wasting disease to hamsters and transgenic mice: evidence for strains. *J Virol.* 2007;81:4305-14.
- Richt JA, Kunkle RA, Alt D, Nicholson EM, Hamir AN, Czub S, Kluge J, Davis AJ, Hall SM. Identification and characterization of two bovine spongiform encephalopathy cases diagnosed in the United States. *J Vet Diagn Invest.* 2007;19:142-54.
- Robinson MM, Hadlow WJ, Huff TP, Wells GA, Dawson M, Marsh RF, Gorham JR. Experimental infection of mink with bovine spongiform encephalopathy. *J Gen Virol.* 1994;75:2151-5.
- Robinson MM, Hadlow WJ, Knowles DP, Huff TP, Lacy PA, Marsh RF, Gorham JR. Experimental infection of cattle with the agents of transmissible mink encephalopathy and scrapie. *J Comp Pathol.* 1995;113:241-51.
- Ronzon F, Bencsik A, Lezmi S, Vulin J, Kodjo A, Baron T. BSE inoculation to prion diseases-resistant sheep reveals tricky silent carriers. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;350:872-877.

Encefalopatías espongiformes transmisibles

- Ryder S, Dexter G, Bellworthy S, Tongue S. Demonstration of lateral transmission of scrapie between sheep kept under natural conditions using lymphoid tissue biopsy. *Res Vet Sci.* 2004;76:211-7.
- Sabuncu E, Petit S, Le Dur A, Lan Lai T, Vilotte JL, Laude H, Vilette D. PrP polymorphisms tightly control sheep prion replication in cultured cells. *J Virol.* 2003;77:2696-700.
- Schuler KL, Jenks JA, DePerno CS, Wild MA, Swanson CC. Tonsillar biopsy test for chronic wasting disease: Two sampling approaches in mule deer and white-tailed deer. *J Wildl Dis.* 2005;41:820-4.
- Seeger H, Heikenwalder M, Zeller N, Kranich J, Schwarz P, Gaspert A, Seifert B, Miele G, Aguzzi A. Coincident scrapie infection and nephritis lead to urinary prion excretion. *Science.* 2005;310:324-6.
- Seidel B, Thomzig A, Buschmann A, Groschup MH, Peters R, Beekes M, Terytze K. Scrapie agent (Strain 263K) can transmit disease via the oral route after persistence in soil over years. *PLoS ONE.* 2007;2(5):e435.
- Shimada K, Hayashi HK, Ookubo Y, Iwamaru Y, Imamura M, Takata M, Schmerr MJ, Shinagawa M, Yokoyama T. Rapid PrP(Sc) detection in lymphoid tissue and application to scrapie surveillance of fallen stock in Japan: variable PrP(Sc) accumulation in palatal tonsil in natural scrapie. *Microbiol Immunol.* 2005;49:801-4.
- Sigurdson CJ, Aguzzi A. Chronic wasting disease. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1772:610-8.
- Sigurdson CJ, Miller MW. Other animal prion diseases. *Br Med Bull.* 2003;66:199-212
- Smith M, Sherman D. Goat medicine. Pennsylvania: Lea and Febiger; 1994. Scrapie; p. 133-135.
- Smith PG, Bradley R. Bovine spongiform encephalopathy (BSE) and its epidemiology. *Br Med Bull.* 2003;66:185-198.
- Sohn HJ, Kim JH, Choi KS, Nah JJ, Joo YS, Jean YH, Ahn SW, Kim OK, Kim DY, Balachandran A. A case of chronic wasting disease in an elk imported to Korea from Canada. *J Vet Med Sci.* 2002;64:855-8.
- Spencer MD, Knight RS, Will RG. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ.* 2002;324:1479-82.
- Spraker TR, Gidlewski TL, Balachandran A, VerCauteren KC, Creekmore L, Munger RD. Detection of PrP(CWD) in postmortem rectal lymphoid tissues in Rocky Mountain elk (*Cervus elaphus nelsoni*) infected with chronic wasting disease. *J Vet Diagn Invest.* 2006;18:553-7.
- Stack M, Jeffrey M, Gubbins S, Grimmer S, González L, Martin S, Chaplin M, Webb P, Simmons M, Spencer Y, Bellerby P, Hope J, Wilesmith J, Matthews D. Monitoring for bovine spongiform encephalopathy in sheep in Great Britain, 1998-2004. *J Gen Virol.* 2006;87:2099-2107.
- Terry LA, Jenkins R, Thorne L, Everest SJ, Chaplin MJ, Davis LA, Stack MJ. First case of H-type bovine spongiform encephalopathy identified in Great Britain. *Vet Rec.* 2007;160:873-874.
- The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit [CJD Unit], United Kingdom. CJD statistics [online]. CJD Unit, U.K.; 2007 Aug. Available at: <http://www.cjd.ed.ac.uk/figures.htm>. Accessed 16 Aug 2007.
- Touzeau S, Chase-Topping ME, Matthews L, Lajous D, Eychenne F, Hunter N, Foster JD, Simm G, Elsen JM, Woolhouse ME. Modelling the spread of scrapie in a sheep flock: evidence for increased transmission during lambing seasons. *Arch Virol.* 2006;151:735-51.
- Tyshenko MG. Bovine spongiform encephalopathy and the safety of milk from Canadian dairy cattle. *Vet Rec.* 2007;160:215-218.
- United States Department of Agriculture Animal and Plant Health Inspection Service [USDA APHIS]. Bovine spongiform encephalopathy factsheet. USDA APHIS; 1999 Sept. Available at: <http://permanent.access.gpo.gov/lps3025/fsbse.html>. Accessed 16 Aug 2007.
- U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service [USDA APHIS]. Bovine spongiform encephalopathy (BSE) [online]. Available at: <http://www.aphis.usda.gov/lpa/issues/bse/bse-overview.html>. * Accessed 29 Dec 2003.
- U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service [USDA APHIS]. Bovine spongiform encephalopathy (BSE) response plan summary. USDA APHIS; 1998 Oct. Available at: <http://permanent.access.gpo.gov/lps3025/bse-sum.pdf>. Accessed 215 Aug 2007.
- U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service [USDA APHIS]. Bovine spongiform encephalopathy (BSE). Surveillance [online]. USDA APHIS; 2003 March. Available at: <http://www.aphis.usda.gov/lpa/issues/bse/bse-surveillance.html>. * Accessed 29 Dec 2003
- U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service [USDA APHIS]. Scrapie eradication. State-Federal-Industry uniform methods and rules. USDA APHIS; 2003 Oct. APHIS 91-55-

Encefalopatías espongiiformes transmisibles

066. Available at:
http://www.aphis.usda.gov/animal_health/animal_diseases/scrapie/downloads/umr.pdf.
Accessed 22 Mar 2007.
- U.S. Department of Agriculture. Animal and Plant Health Inspection Service [USDA APHIS]. Transmissible mink encephalopathy. USDA APHIS; 2002 Feb. Available at:
http://www.aphis.usda.gov/lpa/pubs/fsheet_fa_notice/fs_ahtme.html. Accessed 5 Oct 2008.
- U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service [USDA APHIS]. Transmissible spongiform encephalopathies [online]. USDA APHIS; 2000 July. Available at: <http://www.aphis.usda.gov/oa/pubs/ftse.html>. * Accessed 7 Nov 2001.
- U.S. Department of Agriculture, Animal and Plant Health Inspection Service [USDA APHIS]. Centers for Epidemiology and Animal Health. Highlights of phase II: Scrapie: Ovine slaughter surveillance study 2002-2003 [online]. USDA APHIS; 2004 March. Available at:
http://nahms.aphis.usda.gov/sheep/SOSS_highlights.pdf. Accessed 5 Apr 2007.
- U.S. Department of Health and Human Services [USDHHS] Federal agencies take special precautions to keep “mad cow disease” out of the United States [online]. USDHHS; 2001 Aug. Available at:
<http://www.cfsan.fda.gov/~lrd/hhsbse2.html>. Accessed 15 Aug 2007.
- Vaccari G, Di Bari MA, Morelli L, Nonno R, Chiappini B, Antonucci G, Marcon S, Esposito E, Fazzi P, Palazzini N, Troiano P, Petrella A, Di Guardo G, Agrimi U. Identification of an allelic variant of the goat PrP gene associated with resistance to scrapie. *J Gen Virol*. 2006;87:1395-402.
- Vascellari M, Nonno R, Mutinelli F, Bigolaro M, Di Bari MA, Melchiotti E, Marcon S, D'Agostino C, Vaccari G, Conte M, De Grossi L, Rosone F, Giordani F, Agrimi U. PrPSc in salivary glands of scrapie-affected sheep. *J Virol*. 2007 81:4872-6.
- Williams ES. Chronic wasting disease. *Vet Pathol*. 2005;42:530-49.
- Williams ES, Miller MW. Transmissible spongiform encephalopathies in non-domestic animals: origin, transmission and risk factors. *Rev Sci Tech*. 2003;22:145-56.
- World Health Organization [WHO]. Bovine spongiform encephalopathy [online]. WHO; 2002 Nov. Available at:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs113/en/>. Accessed 16 Aug 2007.
- World Organization for Animal Health [OIE]. Animal diseases data [online]. OIE; 2002 Apr. Bovine spongiform encephalopathy. Available at:
http://www.oie.int/eng/maladies/fiches/a_B115.htm. Accessed 17 Aug 2007.
- World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines [online]. Paris: OIE; 2004. Bovine spongiform encephalopathy. Available at:
http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/A_00064.htm. Accessed 16 Aug 2007.
- World Organization for Animal Health [OIE]. Manual of diagnostic tests and vaccines [online]. Paris: OIE; 2004. Scrapie. Available at:
http://www.oie.int/eng/normes/mmanual/A_00074.htm. Accessed 25 Mar 2007.
- Wyatt JM, Pearson GR, Gruffydd-Jones TJ. Feline spongiform encephalopathy. *Feline Pract*. 1993;21:7-9.
- Young S, Slocombe RF. Prion-associated spongiform encephalopathy in an imported Asiatic golden cat (*Catopuma temmincki*). *Aust Vet J*. 2003;81:295-296.
- Zanusso G, Casalone C, Acutis P, Bozzetta E, Farinazzo A, Gelati M, Fiorini M, Forloni G, Sy MS, Monaco S, Caramelli M. Molecular analysis of iatrogenic scrapie in Italy. *J Gen Virol*. 2003;84:1047-52.
- Zanusso G, Nardelli E, Rosati A, Fabrizi G, Ferrari S, Carteri A, De Simone F, Rizzuto N, Monaco S. Simultaneous occurrence of spongiform encephalopathy in a man and his cat in Italy. *Lancet*. 1998;352:1116-7.
- *Link disfunciona desde 2008.