

# **EL IMPACTO DE LA ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME BOVINA (EEB/BSE) EN EL MUNDO Y LA ARGENTINA**

AUTORES

ALEJANDRO A. SCHUDEL

LAURA WEBER

CARLOS J. VAN GELDEREN

*Está prohibida la reproducción total o parcial de este documento*

EDITADO por

Fundación PROSAIA



**Fecha Caratulación:** 15/08/2019

**Carátula del expediente:** EX-2019-73147574- -APN-DNDA#MJ

**Número:** PV-2019-73147592-APN-DNDA#MJ

© Fundación PROSAIA | [www.prosaia.org](http://www.prosaia.org)

Queda prohibida, sin autorización escrita de los titulares del copyright, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático.

*Está prohibida la reproducción total o parcial de este documento.*

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>PREFACIO</b>	4
<b>RESUMEN EJECUTIVO</b>	5
<b>INTRODUCCIÓN</b>	18
<b>LA HISTORIA DE LA ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME BOVINA (EEB/BSE) Y SUS CONSECUENCIAS</b>	21
<b>LAS ENFERMEDADES PRIÓNICAS EN HUMANOS Y ANIMALES</b>	34
<b>EPÍLOGO</b>	58
<b>ANEXO 1:</b> Acciones de capacitación y publicaciones elaboradas durante el proyecto de “Prevención y control de la encefalopatía espongiforme bovina en ar- gentina (1986-2014)”	59
<b>ANEXO 2:</b> Participantes y colaboradores del proyecto “prevención y control de la encefalopatía espongiforme bovina en argentina (1986-2014)”	86

## PREFACIO

Esta Publicación presenta una recopilación cronológica de los hechos ocurridos tras la detección de la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB/BSE), una enfermedad emergente de carácter zoonótico que fue reportada por primera vez en el Reino Unido (RU) en el año 1986 y sobre la que aún hoy quedan aspectos por conocer, en particular su origen, naturaleza etiológica, modo de transmisión y mantenimiento en la población bovina y su impacto en la Salud Pública.

Por tratarse de una enfermedad de carácter infeccioso, transmisible por vía alimentaria y afectar a uno de los principales alimentos del hombre, la carne de origen bovino, el impacto de EEB/BSE a nivel mundial fue tremendo. El desconocimiento detallado sobre su etiología y patogenia y su desenlace, siempre fatal, agregaron una cuota de incertidumbre que aún hoy perdura y ha afectado significativamente la confianza de los consumidores sobre la seguridad sanitaria del producto “carne bovina”.

Sin embargo, es importante señalar que la comunidad científica reaccionó rápidamente y los estudios epidemiológicos y de Análisis de Riesgo permitieron identificar factores predisponentes para la presentación de la enfermedad y poner en marcha medidas para controlar la epidemia, así como disminuir el impacto de la misma sobre las poblaciones animales y humanas, del RU y otros países y regiones. Tal objetivo se logró fundamentalmente modificando los sistemas de procesamiento de los desechos de la faena, retirando los animales de riesgo de la cadena alimenticia y estableciendo normas sobre los procedimientos de alimentación de diversas especies animales. Modificaciones antropogénicas de los procedimientos de alimentación del ganado bovino permitieron que el agente de la EEB/BSE iniciara una epidemia de características mundiales, de alto impacto económico en la cadena de producción e industrialización de la carne bovina y con riesgo para la Salud Pública, de consecuencias mucho más graves que las estimadas inicialmente. Aunque los mecanismos puestos en marcha para su control fueron útiles, no impidieron la expansión de la enfermedad a otros países.

La evidencia indica claramente que en materia de Sanidad Animal y Salud Pública, la disponibilidad de conocimiento científico actualizado, la cooperación público-privada, la acción conjunta en un proyecto bien definido y la utilización adecuada del Análisis de Riesgo constituyen herramientas de valor sustantivo para enfrentar situaciones emergentes de esta naturaleza.

## RESUMEN EJECUTIVO

Se presenta una recopilación cronológica de los hechos ocurridos tras la detección de la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB/BSE), una enfermedad emergente de carácter zoonótico que fue reportada por primera vez en el Reino Unido (RU) en el año 1986, sobre la que aún hoy quedan aspectos por conocer, en particular su origen, su naturaleza etiológica, el modo de transmisión y mantenimiento en la población bovina y su impacto en la Salud Pública. Se detallan además las acciones que frente a esta “emergencia” se desarrollaron en la Argentina desde el año 1986 al año 2014.

Por tratarse de una enfermedad de carácter infeccioso y transmisible por vía alimentaria y afectar a uno de los principales alimentos del hombre, la carne de origen bovino, la EEB/BSE tuvo a nivel mundial un alto impacto. El desconocimiento detallado sobre su etiología y patogenia y su desenlace, siempre fatal, agregaron una cuota de incertidumbre que aún hoy perdura, y ha afectado significativamente la confianza de los consumidores en cuanto a la Seguridad Sanitaria del producto “carne bovina”.

Para aproximarnos a la comprensión de esos aspectos, es pertinente hacer un poco de historia. Las generaciones presentes somos producto privilegiado de más de 4.500 millones de años de evolución del planeta Tierra, donde las diversas formas de “vida” hoy conocidas, se originaron hace cerca de 1.500 millones de años.

En aproximadamente 200.000 años, cifra para nada significativa en términos de evolución natural, el “*homo sapiens*” ha formado agrupamientos sociales distribuidos en toda la faz de la tierra, en forma diversa y globalizada, desarrollando capacidades y atributos capaces de influir en la comprensión y ocurrencia de los fenómenos evolutivos, algunos de naturaleza universal y otros relacionados con los individuos y comunidades locales.

El presente trabajo pretende mostrar cómo el conocimiento científico aplicado a la Salud Animal y humana, culmina con el descubrimiento de un nuevo tipo de agentes infecciosos y transmisibles que afectan a los animales y al hombre y que además tienen carácter zoonótico, los “priones”, capaces de producir enfermedades neurológicas denominadas Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET), de curso lento (generalmente años), sin diagnóstico de certeza *ante mortem*, y siempre fatales.

La emergencia de EEB/BSE despertó el interés científico y de la comunidad internacional por su impacto en la Sanidad Animal y la Salud Pública, ya que las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET) conocidas en esa época afectaban a humanos y también a animales (Gajdusek D.C., 1977, Marsh & Hanson, 1979, Kimberlin R., 1990, Prusiner S.B., 1994). De estas enfermedades neurológicas se conocía su transmisibilidad y/o frecuencia de ocurrencia, su

curso con síntomas neurológicos parecidos, sus lesiones histopatológicas, que eran muy similares, su desenlace siempre fatal y el hecho de que no se contaba con medios diagnósticos *ante mortem* precisos.

Las investigaciones realizadas en el RU sobre el posible origen de la epidemia de EEB/BSE establecieron que la causa más probable de la transmisión y amplificación del agente infeccioso en la población bovina fue el uso de alimento balanceado que contenía harina de carne y hueso (HCH) contaminada con el agente del “scrapie”, EET de los ovinos. Cambios en la práctica de elaboración de HCH facilitaron que el agente infeccioso persistiera en el producto comercializado, posibilitando el pasaje del mismo a bovinos, originando la epidemia de EEB/BSE. En la década del 1980 el RU contaba con una numerosa población ovina y bovina; en términos de utilización de despojos animales para la industrialización y producción de HCH, un 15% era de origen ovino y un 45% de origen bovino (Monopolies & Merger Commission, Animal Waste. A report on the supply of animal waste in Great Britain, HMSO, London, 1985). La amplia distribución geográfica de la infección por “scrapie” y la gran población ovina con respecto a la bovina, podrían haber sido los factores predisponentes más importantes en la aparición de la epidemia.

La epidemia de EEB/BSE en Gran Bretaña alcanzó su pico máximo en 1992-93 con aproximadamente 1000 casos confirmados por semana, para luego comenzar a declinar debido a las consecuencias favorables de las medidas de contención establecidas (prohibición de alimentar a los bovinos con desechos de rumiantes, “feed-ban”) instituidas por la Orden de 1988 y la eliminación de animales mayores de 30 meses (Over Thirty Months Scheme-OTMS, <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20110311103010>), que eran sacrificados, procesados, incinerados, siendo los despojos finales almacenados en sitios protegidos especiales.

En Enero de 1997 se habían detectado 30.935 animales con EEB/BSE nacidos luego de la implementación de las medidas del “feed ban”. Muchos habían nacido poco después de la implementación de esta medida, por lo que se presume que fueron alimentados con remanentes de alimento potencialmente contaminado. Pese a las diferentes experiencias realizadas, nunca se ha podido comprobar la posibilidad de transmisión materna de la EEB/BSE, por lo que el contacto con alimento contaminado podría ser una de las principales fuentes de aparición de casos de EEB/BSE luego del “feed ban”.

En marzo de 1996 el Comité Asesor sobre Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (SEAC) del RU anunció que se habían confirmado casos de EET en humanos, parecidos a los de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob (CJD) pero con algunas diferencias significativas. El SEAC concluyó que “no tenía evidencia científica directa de una relación causal entre EEB/BSE y esos casos diferenciables de CJD, pero basados en los datos científicos disponibles y en ausencia de otra alternativa

*demostrable, probablemente los casos detectados estaban ligados a una exposición a EEB/BSE antes de que se pusieran en práctica las medidas de control de la epidemia de EEB/BSE”* (M. Bruce, 1997). Esta nueva forma de CJD detectada en humanos y atribuida al contacto con el agente de EEB/BSE, a través de la alimentación, se denominó variante de CJD (vCJD).

Este hallazgo tuvo un enorme impacto a nivel mundial, y en particular afectó la credibilidad del consumo de carne bovina en el mundo, determinando que los organismos sanitarios internacionales (OIE, WHO) y nacionales regularan y normaran en la materia, con el fin de establecer, con el mayor nivel de certeza posible sobre el estatus sanitario de cada país con respecto a EEB/BSE. La herramienta básica utilizada fue el Análisis de Riesgo.

En Argentina estas investigaciones, en principio, se llevan a cabo mediante una tarea de complementación y colaboración público/privada que incluyen a la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación, el INTA (Institutos de Virología y Patobiología del CICV de Castelar) y el SENASA (Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria) y varias organizaciones del sector privado, entre ellas la empresa SERONO, las asociaciones de productores (Sociedad Rural Argentina-SRA, Confederaciones Rurales Argentinas-CRA, Federación Agraria Argentina-FAA, CONINAGRO, ACA, la industria frigorífica) y el sector veterinario a través de sus asociaciones profesionales.

El impacto de la emergencia de la EEB/BSE en el RU terminó una rápida y efectiva reacción del sector público/privado de la Argentina frente a este escenario, que seguramente afectaría el comercio internacional de productos pecuarios, en el que la Argentina tiene un rol de importancia. Por ello se puso en práctica operativa un proyecto inicial, liderado en el aspecto científico por el Instituto de Virología y el Instituto de Patobiología del CICV-INTA en Castelar, en el aspecto normativo por el SENASA, y en la logística por la empresa SERONO Argentina. Este proyecto permitió avanzar rápidamente en la elaboración de un criterioso Análisis de Riesgo Cualitativo y la implementación de vigilancia activa sobre la potencial ocurrencia de EEB/BSE en la Argentina. El primer documento derivado del proyecto original demostró, con el mejor conocimiento del arte en la materia, que en la Argentina no se había detectado ningún caso de EEB/BSE y que los factores asociados a su ocurrencia no estaban presentes en el país (Cané B. et al., 1993; Schudel A.A. et al., 1996; Cané B. et al., 1996 a; Cané B. et al., 1996 b).

Estos trabajos realizados en el país y presentados en varias reuniones internacionales (e.g., 1991, en la Sesión General de la OIE en París y en el Instituto Nacional de Salud –NIH– de Estados Unidos de Norteamérica-EUA) formaron la base para la certificación de que la Argentina estaba libre de la EEB/BSE y además se constituyeron en el modelo factible para las normativas nacionales e internacionales a seguir para la demostración certera del estatus

sanitario con respecto a la enfermedad. De tal forma, la Argentina, junto a Australia y Nueva Zelanda, fue uno de los tres primeros países que presentaron la información necesaria por la que obtuvieron el estatus oficial de OIE como “países libres de BSE”.

Es muy importante considerar en este punto que desde el inicio del proyecto se contó con la activa asistencia y participación de relevantes científicos en la materia [R. Kimberlin (RU), P. Pocchiari (It), R. Bradley (RU), U. Khim (Suiza), A. Matheus (RU), G.A. Wells (RU), C.J. Gibbs (EUA), R. Will (RU), L. Detwiler (EUA), S. Czub (Canadá), A. Taratuto (Arg) y P. Piccardo (USA)] entre otros.

Luego de las presentaciones de los resultados iniciales del proyecto y con el fin de consolidar el estatus adquirido, en la Secretaria de Agricultura, Ganadería y Pesca (SAGyP), a través de dos de sus agencias, INTA y SENASA, se formalizó en 1996 la constitución de un “Comité Científico Asesor para la Encefalopatía Espongiforme Bovina”, que reunió a científicos y técnicos nacionales e internacionales en la materia, y frente a la entonces reciente demostración del carácter zoonótico de la EEB/BSE, incluyó un capítulo sobre las EET en humanos, con el fin de considerar también las potenciales consecuencias de la transmisión de EEB/BSE a humanos. Este Comité Asesor se reunió en 1997 y 1998 para evaluar los avances del conocimiento científico y la situación de la Argentina con respecto a EEB/BSE, produciendo dos documentos publicados por la SAGyP con información en la materia y que consolidaron la situación de la Argentina con respecto a EEB/BSE (BSE Risk Factors in Argentina”, Schudel A.A., Barcos L.O., van Gelderen C., Editado por SAGPyA-SENASA Consulting Technical Committee on TSE, ISBN 987-96849-0-7, (1-116) 1997; “Argentine Scientific Advisory Committee on Bovine Spongiform Encephalopathies (2nd. meeting)” Ed. L.O. Barcos, C. van Gelderen y A.A. Schudel, abril 21-24, 1998, El Calafate, Argentina, SAGPyA-SENASA-INTA, ISBN 987-9184-06-8, 1-67, 1998).

La labor, conjunta y transparente, permitió que la Argentina lograra una posición de privilegio entre los países exportadores de carne bovina y aumentó su credibilidad en el ámbito del comercio internacional con respecto a alimentos seguros para la salud humana. Esta situación se conservó con calidad técnico-científica y transparencia en la información, con los resultados del proyecto financiado por el Programa de Servicios Agrícolas Provinciales, PROSAP, hasta el año 2014 y cuyas acciones operativas se mantienen hasta hoy en día, mediante la confirmación del reconocimiento oficial anual de OIE al SENASA como “país de riesgo insignificante”, según los requisitos del Código Sanitario para los animales terrestres de la OIE, Cap.11.4, y el Cap. 3.4.5 del Manual de Técnicas de Diagnóstico y las vacunas para los animales terrestres de la OIE.

Las EET, denominadas enfermedades priónicas, son neurodegenerativas, con largos tiempos de incubación antes de la aparición de síntomas, siempre fatales, poco frecuentes 1,5-2 casos por millón de habitantes por año; (Mackenzie y Will,

2018), transmisibles, en algunos casos hereditarias. En general presentan lesiones neuronales típicas, que originaron la denominación de “espongiformes”. El primer reporte de una enfermedad del grupo es del S. XVIII, y corresponde al “scrapie” de ovinos y caprinos, en RU. Las primeras descripciones de una EET humana, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (sCJD, siglas en inglés) se publicaron hace unos 100 años, en Europa. A mediados del S. XX se describió en EUA una enfermedad del grupo de las EET en visones de criadero (TME, siglas en inglés). En la década del 60 del S. XX se describió una EET en cérvidos en EUA, la Enfermedad Devastadora Crónica (CWD, siglas en inglés), y se comenzaron los estudios sobre una EET humana, *Kuru*, conocida desde tiempo ancestral por su ocurrencia en una tribu nativa de Papua-Nueva Guinea, estableciéndose que era transmisible, como el “scrapie” (Brown y Bradley, 1998) y sCJD (Gajdusek y Zigas, 1957; Klatzo et al., 1959). Los estudios de EET en humanos y animales no se correlacionaron hasta la observación de un veterinario, el Dr. Hadlow (1959), quién señaló la similitud existente entre las características clínico-patológicas y de transmisibilidad entre el “scrapie” y las EET humanas. Ya en la década de 1970 se describieron casos de transmisión iatrogénica del CJD (iCJD), y casos de familias que padecían la enfermedad (fCJD). El 85% de los casos de CJD en humanos son esporádicos, sCJD y se presentan en personas de edad avanzada; se puede hacer el diagnóstico presuntivo *in vivo* por electroencefalograma, imágenes características de resonancia magnética nuclear de cerebro y detección de ciertas proteínas en líquido céfalo raquídeo. El hallazgo de las EET familiares se basó no sólo en observaciones epidemiológicas, ya que los avances científicos permitieron establecer bases genéticas que determinan que esas enfermedades tienen un componente genético. Se ha sugerido denominarlas “EET genéticas” (Kovács et al., 2005).

El estudio de estas enfermedades se intensificó cuando en 1986, se describió el primer caso de Encefalopatía Espongiforme Bovina, EEB (Wells et al., 1987) (BSE es la sigla en inglés). La probabilidad, luego comprobada, de transmisión al ser humano hizo que se analizara exhaustivamente el origen de la EEB/BSE, y la naturaleza del agente etiológico de las EET en general. Estudios epidemiológicos demostraron que el origen de la EEB/BSE fue la alimentación del ganado bovino con harina de carne y hueso (HCH) contaminada con el agente del “scrapie” u otro similar. La alimentación con HCH se usaba en el RU y en Europa en general desde hacía siglos. ¿Por qué se desencadenó la epidemia en el RU? Porque a fines de los años 70 se implementó en este país un cambio en la preparación de la HCH, que permitió la supervivencia del agente etiológico; al incorporarse restos bovinos contaminados con el agente a los preparados de HCH se amplificó la concentración de dicho agente, difundiendo la enfermedad por el RU (Brown P., 2001). Como verificación de esta hipótesis, cuando se prohibió el uso de HCH en la alimentación de bovinos primero, extendiéndola y reforzándola más tarde, el

número de animales enfermos comenzó a disminuir. Como el RU exportaba HCH y bovinos a Europa y el resto del mundo, la enfermedad se extendió a otros países, pero en proporción muchísimo menor que en el RU. Varios años después de la implementación de la prohibición de alimentar bovinos con HCH se han presentado casos aislados en distintos países de lo que se denominó EEB/BSE "atípica" (Boujon et al., 2016), con lo que la EEB/BSE inicial, resultante del consumo de alimento contaminado, pasó a denominarse "clásica". La EEB/BSE atípica, por características patológicas y bioquímicas, se divide en dos tipos: H y L, y es considerada espontánea. Sin embargo, parecería necesario contar con mucha mayor información de carácter científico para establecer si realmente se trata de una EEB/BSE espontánea o es producto de algún factor de riesgo aún no establecido. El escaso número de casos de EEB/BSE atípica detectados a la fecha no permite establecer una relación causal con casos humanos, sin embargo se ha demostrado su transmisibilidad a otras especies.

La EEB/BSE clásica se transmitió al humano, como se verificó en 1996, cuando se reportaron casos de una variante de CJD, denominada vCJD, con características patológicas y bioquímicas diferentes de las conocidas (Will et al., 1996). Lo más importante es que se presenta en general en personas jóvenes. El curso clínico es más largo que en sCJD, se presentan signos psiquiátricos, diferencias en el electroencefalograma y en la imagen del cerebro en resonancias magnéticas. En total hay alrededor de 300 casos en el mundo, 230 de ellos en el RU ([http://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance\\_data\\_1.html](http://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance_data_1.html)). Debido a que existe un componente genético en la susceptibilidad a la enfermedad, no puede descartarse la posibilidad de que se presenten casos tardíos en individuos con diferente genética, por lo que deben mantenerse programas de vigilancia de EET humanas además de las EET animales. Muchas experiencias han demostrado sin duda que vCJD deriva de EEB/BSE. En otros términos: EEB/BSE es una enfermedad zoonótica. Este hecho se opone al caso de Scrapie, del que no hay evidencia directa de que se transmita al ser humano.

Debe destacarse que en el RU se realizó una exhaustiva investigación para establecer cuál fue el origen de la epidemia y cómo y por qué se transmitió al ser humano ("The BSE inquiry" <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20060525120000/http://www.bseinquiry.gov.uk/pdf/index.html>).

Para el diagnóstico diferencial entre sCJD y vCJD es útil la Resonancia Magnética por Imágenes y la RTQuiC, que detecta sCJD en fluido cerebro espinal, pero no en los casos de vCJD. Como prueba pre-clínica para vCJD es útil la PMCA, [sigla en inglés de Amplificación Cíclica de Mal Plegamiento de Proteína (Barría et al., 2012)], que permite detectar la infección en sangre, plasma y orina (Moda et al., 2014), pero aún no ha sido aprobada para su uso generalizado.

El agente etiológico de las EET no está bien definido. Inicialmente se creía que eran virus lentos, ya que comparten características con los virus, pero hay

diferencias muy importantes: la ausencia de un ácido nucleico, la falta de respuesta de anticuerpos y la resistencia a agentes inactivantes. Actualmente se sabe que el agente es, o está muy asociado a una isoforma parcialmente resistente a proteasas de una proteína celular normal, la proteína del prion (Pr<sup>PC</sup>). El término “prion” fue acuñado por S.B. Prusiner en 1982; la hipótesis del prion, que dice que hay una proteína que se “replica” e infecta, enunciada por Prusiner (Prusiner SB, 1982;1998) fue muy resistida, pero la evidencia científica acumulada indica que es correcta. Si hay EET, Pr<sup>PC</sup> adopta un plegamiento particular resistente a proteasas, y se denomina Pr<sup>Pr<sub>res</sub></sup>, Pr<sup>Pr<sup>TSE</sup></sup> o Pr<sup>Pr<sup>Sc</sup></sup>. Debido a su resistencia a proteasas esta proteína forma acúmulos, muchas veces amiloides. Se desarrollan signos clínicos y lesiones específicas según la EET. Es decir: la proteína se “replica” y se acumula.

De particular interés entre las EET son la TME y CWD, de visones y cérvidos, respectivamente, por la probabilidad de pasaje al humano. La TME se ha presentado solamente en visones de criadero. El origen de la enfermedad no se ha establecido. Inicialmente se atribuyó a alimento contaminado con “scrapie” (Hartsough y Burger, 1965), pero los resultados experimentales fueron contradictorios: la inoculación intracerebral (ic) de visones de EUA con cepas de “scrapie” de ese país produjo infección, no así la inoculación con cepas de “scrapie” del RU. El “scrapie” no produjo enfermedad por vía oral, y en el último brote, en 1985, el alimento consumido era solamente de origen bovino. Para analizar la posibilidad de que ese brote de TME fuera por ese alimento, Marsh y Bessen (1993) inocularon ic bovinos con extractos de cerebros de esos visones: los bovinos desarrollaron enfermedad y murieron, sugiriendo que en EUA existiría una EEB/BSE diferente a la de Europa (The Center for Food Security and Public Health, Iowa State University, 2016), que se manifestó antes de la EEB/BSE europea por infección de los visones por vía alimentaria. El último reporte de TME en EUA fue en 1985. La enfermedad se ha extendido a criaderos de Canadá, Finlandia, Noruega y la ex Unión Soviética. Parecería que se necesitan más estudios sobre el agente causal de la TME, ya que experimentalmente se ha transmitido a diversas especies, incluidos macacos y mono ardilla (The Center for Food Security and Public Health, Iowa State University, 2016), por lo que no debe descartarse la posibilidad de transmisión al humano. Hay resultados experimentales que sugieren que el agente de TME es similar a la EEB/BSE atípica denominada L.

El origen de CWD es desconocido, se inició en criaderos, y se está diseminando a animales salvajes, probablemente por transmisión de animal a animal a través de secreciones, o contaminación del agua donde abrevan y de pasturas y heces. Aunque, como todas las EET, es una enfermedad poco frecuente, su diseminación es preocupante por la probabilidad de transmisión al humano. Se ha señalado la probabilidad de que la contaminación ambiental puede jugar un

rol fundamental para conservar el agente etiológico (Zabel M. y Ortega A., 2017). En los países donde se ha reportado, se mantiene una estricta vigilancia, debe informarse si hay sospecha de enfermedad en ciervos en cautiverio o salvajes, y es obligatorio remitir la cabeza del animal del que se sospecha la enfermedad o de los que se cazan a los laboratorios oficiales para su análisis. La enfermedad se ha transmitido por vía ic, con resultados positivos en bovinos y ovinos, pero con resultados negativos por vía oral (Kurt y Sigurdson, 2016). Con respecto a la transmisión al humano, los trabajos más importantes son los que han intentado transmitir CWD a macacos *cinomolgus*. Se realizaron experiencias de inoculación de primates no humanos por vía ic u oral con extractos de alta infectividad de cerebros de cérvidos infectados con CWD. Los estudios publicados hasta el momento (marzo 2019) han demostrado que los monos ardilla son susceptibles, mientras los resultados con macacos *cinomolgus* son contradictorios: en un caso no se encontró transmisión de la enfermedad después de 11 y 13 años post inoculación (Race et al., 2018), pero resultados de un estudio iniciado en 2009 por científicos canadienses y alemanes, presentados el 10 de julio de 2017 en la conferencia electrónica del Center for Disease Control, el “Council of State and Territorial Epidemiologists/National Association of State Public Health Veterinarians” indican transmisión de CWD a macacos *cinomolgus* entre 6 y 7 años después de la inoculación de diferentes tejidos infectados por distintas vías (ic, oral, transfusión de sangre), siendo destacable la inoculación por vía oral de homogenatos de tejido muscular, que produjo enfermedad con resultados histopatológicos y bioquímicos positivos en 3 de los 5 macacos inoculados (<https://www.cdc.gov/prions/cwd/transmission.html>). Como el “*scrapie*” se transmite a macacos con largos tiempos de incubación, debe esperarse más tiempo para tener los resultados definitivos.

En 2018 se detectó una EET de dromedarios (*Camelus dromedarius*) en Algeria. El 3% de los animales ingresados a un matadero presentaba signos clínicos neurológicos. Tres de esos animales presentaron lesiones características de EET. El análisis bioquímico mostró que el agente causal es específico, hasta el momento, de los dromedarios, muy probablemente una nueva EET de rumiantes (Babelhadj et al., 2018), denominada Enfermedad Priónica de los Camélidos (PCD, por su sigla en inglés). Se ignora cuál podría ser el origen de la enfermedad, y debido a la falta de programas de vigilancia, si existe en otras poblaciones. Los dromedarios se alimentan con pasturas, y en algunos casos con desechos en cercanías de las plantas petroleras (Babelhadj et al., 2018). Los dromedarios están ampliamente distribuidos principalmente en el norte y este de África, y en menor proporción en oriente medio y parte de Asia, constituyendo la principal fuente de carne y leche para millones de personas y un medio común de transporte, con amplio intercambio de animales entre las poblaciones nómades. La amplia circulación de los camélidos en el desierto y norte africano involucra gran número de cruces entre diferentes especies, por lo que *a priori* se

supone que no hay diferencias genéticas importantes o fácilmente detectables, pero constituyen un elemento a considerar en los análisis de riesgo. Tampoco existen en el área programas de vigilancia sistematizados para EET humanas, por lo que será difícil establecer si existe riesgo de pasaje de esta EET de los camélidos al ser humano (Babelhadj et al., 2018).

Con respecto al diagnóstico de las EET, no hay diagnóstico de certeza *ante mortem*, aunque el diagnóstico inicial, en las primeras descripciones de “scrapie”, era meramente clínico. La investigación científica proveyó nuevas técnicas, comenzando por el diagnóstico histopatológico y más adelante la detección de PrP<sup>Sc</sup> por técnicas inmunohistoquímicas (IHC), ensayos basados en la diferencia de sensibilidad a proteasa (específicamente proteinasa K) y detergentes de PrP<sup>C</sup> y PrP<sup>Sc</sup>, que, como se mencionara más arriba, es sólo parcialmente sensible a proteasas. Existen diferentes características entre las EET, muchas veces debidas a diferencias en PrP<sup>Sc</sup>, que se reflejan en diferencias en el tamaño de las fracciones en que puede dividirse esta forma de PrP. PrP<sup>C</sup>, la proteína celular normal, es totalmente sensible a proteasas.

Cuando se comenzaron a detectar casos de EEB/BSE, los signos clínicos claramente neurológicos y la negatividad de los diagnósticos para otros agentes neurológicos llevaron a realizar observaciones histopatológicas de cerebro, observándose las vacuolas características de las encefalopatías espongiiformes. La obtención de anticuerpos reactivos con PrP permitió establecer la presencia de depósitos de PrP<sup>Sc</sup> en el tejido lesionado (IHC).

La necesidad de controlar el estado sanitario con respecto a EET/BSE del gran número de bovinos destinados a consumo humano en el RU llevó al desarrollo de los que en principio se denominaron “test rápidos”. Tanto estos test como la inmunohistoquímica fueron mejorados por aplicación de métodos de la investigación básica. La aplicación de la inmunoelectrotransferencia, o “Western blot”, permitió diferenciar bioquímicamente las PrP<sup>Sc</sup> asociadas a diferentes EET, no solamente a la bovina. Inicialmente la Oficina Internacional de Epizootias (OIE) solo aceptaba la histopatología y la inmunohistoquímica para el análisis de cerebros de bovinos en mataderos/frigoríficos. Los test rápidos fueron sometidos a pruebas muy estrictas en condiciones rigurosas en bovinos de campo y de frigoríficos/mataderos antes de ser aceptados por las autoridades de salud animal y humana del RU y por la OIE.

El Capítulo 3.4.5 del Manual para el diagnóstico y las vacunas de los animales terrestres de la OIE, establece la metodología a seguir para el análisis diagnóstico de EEB/BSE. ([http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/3.04.05\\_BSE.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.04.05_BSE.pdf)).

El daño patológico es irreversible y requiere de la proteína celular PrP<sup>C</sup>, de función aún no definida y de PrP<sup>Sc</sup>, forma patógena de la anterior. El evento que

produce el daño es la interacción entre ambas proteínas, por la cual PrP<sup>C</sup>, pasa a ser PrP<sup>Sc</sup>, que se acumula en los tejidos. Se ignora si algún otro factor se relaciona con el proceso patogénico (Moreno y Telling, 2017). La diferencia entre PrP<sup>C</sup> y PrP<sup>Sc</sup> consiste en la distribución espacial de sus aminoácidos (conformación): en PrP<sup>C</sup> predomina una conformación helicoidal, mientras que PrP<sup>Sc</sup> presenta conformación de láminas plegadas en forma paralela (Prusiner, 1998). La presencia de PrP<sup>Sc</sup> puede deberse a un cambio al azar, por su introducción accidental (instrumentos quirúrgicos contaminados, trasplantes, contacto con o ingesta de material contaminado, Bonda et al., 2016), o por mutaciones en el gen *PRNP*, que codifica para PrP. Probablemente otros genes están también involucrados (Lloyd et al., 2013).

A medida que procede la acumulación de PrP<sup>Sc</sup>, y se hacen detectables por IHC los acúmulos, se altera la unión interneuronal y generalmente se producen las vacuolas características, que dan el nombre de “espongiformes” a estas encefalopatías. Existen diferentes formas de PrP neurotóxicas, hasta alcanzar la máxima cantidad de PrP<sup>Sc</sup> (Sandberg et al., 2014), y también que puede haber acumulación de PrP<sup>Sc</sup> sin degeneración neuronal ni signos de enfermedad (Alibhai et al., 2016). Estos fenómenos señalan la necesidad de continuar el estudio de las EET y otras enfermedades producidas por mal plegamiento de proteínas (Alzheimer, Parkinson, Huntington y otras).

A más de 30 años de la emergencia de la EEB/BSE que puso en evidencia la tremenda influencia de los factores antropogénicos en la emergencia de enfermedades animales y humanas, con grandes implicancias en el riesgo para la seguridad sanitaria de los alimentos, aún no se ha podido aclarar lo suficiente para entender sobre la naturaleza etiológica, la epidemiología, la transmisión y la patogenia de estos agentes denominados “priones”. Sin embargo, un enfoque práctico basado en el conocimiento existente ha permitido controlar una epidemia (EEB/BSE) de terribles implicancias para la economía y la Salud Pública de varias regiones del mundo.

Quedan aún muchos puntos por resolver con respecto a las características principales de estos agentes y su futura evolución (EEB/BSE, CWD, CPD, TME y EET humanas en general). Hasta el momento no se han encontrado relaciones causales entre el “scrapie” y sCJD u otra EET humana. Sin embargo, las recientes investigaciones sobre algunas TSE animales (CWD, TME, EEB/BSE) indican que la presencia de estas enfermedades en la población pueda, probablemente, tener alguna vía de transmisión alternativa a las ya detectadas, como la transmisión por vía alimenticia. Tampoco se conoce muy bien el rol de las EEB/BSE denominadas “atípicas”. ¿Cómo es que en algunas poblaciones animales su aparición “esporádica” es frecuente, y en otras poblaciones animales, equivalentes desde el punto de vista genético, ambiental y de vigilancia para su potencial ocurrencia, no se han detectado nunca?

Las regulaciones internacionales establecen normas basadas en la ciencia para asegurar el comercio de animales y productos con el menor riesgo sanitario posible, de manera tal de no facilitar la transmisión de enfermedades. Parecería que el caso de las TSE, en el que está en juego la Salud Pública, la presencia o no de la EEB/BSE en una determinada población animal bajo estrictas normas de vigilancia, debería marcar una diferencia en cuanto al riesgo y consecuencias. La legislación actual considera más bien el origen “esporádico” o no de la infección, más que sus potenciales consecuencias. Parece conveniente la adopción de medidas de protección de la Salud Pública basadas en la prudencia ante el desconocimiento existente en el tema. Tal vez los organismos internacionales de salud humana y animal, así como los organismos relacionados con el comercio y la investigación científica, deberían promover y facilitar la generación de conocimiento e involucrarse en éste y otros temas para mejorar la seguridad sanitaria de los alimentos y la Salud Pública en general.

## BIBLIOGRAFÍA

- Alibhai J., Alejo-Blanco A., Barria M., et al.; “Distribution of misfolded prion protein seeding activity alone does not predict regions of neurodegeneration”. *PLoS Biology*, 14 (11) (2016). e1002579.
- Babelhadj B., Di Bari M.A., Pirisinu L. et al. “Prion Disease in Dromedary Camels, Algeria”. *Emerging Infectious Diseases*, 24: 1030-1036, 2018 [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid)
- Barria M.A., Gonzalez-Romero D. y Soto C. Cyclic Amplification of Prion Protein Misfolding, *Methods Mol Biol.*; 849: 199–212 (2012). doi:10.1007/978-1-61779-551-0\_14.
- Bonda D.J., Manjila S., Mehndiratta P. “Human prion diseases: surgical lessons learned from iatrogenic prion transmission”. *Neurosurg Focus*. 41(1): E10. doi:10.3171/2016.5.FOCUS15126 (2016).
- Brown P. y Bradley R., “1755 and all that: a historical primer of transmissible spongiform encephalopathy”, *British Vet J* 317: 1688-1692 (1998).
- Bruce M.E., Transmission to mice indicate that “new variant” CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; 398:498-501.
- Cané B., Gimeno E., Manetti J.C., van Gelderen C., Ulloa E. and Schudel A.A. "Analysis of BSE Risk Factors in Argentine". ISBN 950985321-b 28 págs. English Versión. Special Report. Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación SENASA-INTA, 1996 a.  
Cané B., Gimeno E., Manetti J.C., van Gelderen C., Ulloa E. y Schudel A.A. "Análisis de los factores de riesgo asociados a BSE en la República Argentina". ISBN 950985320-8 28 págs. Versión Castellano. Reporte Especial. Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación SENASA-INTA, 1996 b.
- Gajdusek D.C. “Unconventional viruses and the origin and disappearance of Kuru”. *Science*, 197: 943–960 (1977).
- Gajdusek D.C., Zigas V. “Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: epidemic occurrence of “kuru” in the native population”. *N Engl J Med*;257:9748. (1957).

- Green A.J.E. "RT-QuIC: a new test for sporadic CJD". *Pract Neurol*, 19:49–55, 2019.
- Hadlow W.J. "Scrapie and kuru". *Lancet*;ii: 28990 (1959).
- Hartsough y Burger, "Encephalopathy of mink. I. Epizootiologic and clinical observations". *J Infect Dis*. 115: 387-392 (1965).
- [http://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance\\_data\\_1.html](http://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance_data_1.html)
- <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20110311103010/http://www.defra.gov.uk/foodfarm/farmanimal/diseases/atoz/bse/otm/index.htm>
- Kimberlin R., "Speculations on the origin of BSE and the epidemiology of CJD", 155-175, *Serono Symposia*, Ed. By C. Gibbs, Springer Verlag, New York, EUA, ISBN 0-387-94740ISBN (1990).
- Klatzo I., Gajdusek D.C., Zigas V. "Pathology of kuru". *Lab Invest* 1959;8:799847.
- Kurt T.D. and Sigurdson C.J., "Cross-species transmission of CWD prions" *Prion*, 10: 83–91 (2016).
- Lloyd S.E., Mead S. and Collinge J. "Genetics of prion diseases". *Current Opinion in Genetics & Development*, 23:345–351 (2013).
- MacKenzie G. and Will R. "Creutzfeldt-Jakob disease: recent developments". *F1000Research* 2017, 6(F1000 Faculty Rev):2053 Last updated: 15 AUG 2018
- Marsh RF., Bessen RA. "Epidemiologic and experimental studies on transmissible mink encephalopathy". *Dev Biol Stand*. 1993;80:111-118.
- Marsh R.F., Hanson R.P. "On the origin of transmissible mink encephalopathy". In: Prusiner SB, Hadlow WJ, eds. *Slow transmissible diseases of the nervous system*, vol 1. New York. Academic Press, pp 451–460 (1979).
- Moda F., Gambetti P., Notari S., et al. Prions in the Urine of Patients with Variant Creutzfeldt–Jakob. Disease. *N Engl J Med.*; 371(6): 530–539 (2014). doi:10.1056/NEJMoa1404401 Prusiner SB, 1982.
- Monopolies and Merger Commission, *Animal Waste. A report on the supply of animal waste in Great Britain*, HMSO, London, 1985.
- Moreno J.A. and Telling G.C. Molecular mechanisms of chronic wasting disease prion propagation *Cold Spring Harb Perspect Med.*; 8:. doi:10.1101/cshperspect.a024448 (2018).
- Brown P. "Bovine spongiform encephalopathy and variant CreutzfeldtJakob disease". *BrMed J* 322: 841-844 ( 2001).
- Prusiner S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 216: 136-144 (1982).
- Prusiner S.B., "Molecular biology and genetics of prion diseases". *Philos Trans R Soc Lond [B]*, 343:447–463, (1994).
- Prusiner S.B. "Prions". *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*. 95: 13363–13383 (1998).
- Race B., Williams K., Orrú C.D., et al. Lack of Transmission of Chronic Wasting Disease to *Cynomolgus* Macaques.
- Sandberg M.K., Al-Doujaily H., Sharps B., et al. "Prion neuropathology follows the accumulation of alternate prion protein isoforms after infective titre has peaked". *Nature Communications* | 5:4347 | DOI: 10.1038/ncomms5347 1-7 (2014). [www.nature.com/naturecommunications](http://www.nature.com/naturecommunications).

- The BSE inquiry" <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20060525120000/http://www.bseinquiry.gov.uk/pdf/index.html>
- The Center for Food Security and Public Health, Iowa State University, 2016.
- Wells G.A.H., Scott A.C., Johnson C.T., et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec*;121:419-420, 1987
- Will R.G., Ironside J.W., Zeidler M., Cousens M., et al. "A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK". *Lancet*; 347: 921-925, 1996.
- [www.cdc.gov/prions/cwd/transmission.html](http://www.cdc.gov/prions/cwd/transmission.html)
- [www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/3.04.05\\_BSE.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.04.05_BSE.pdf)
- Zabel M. and Ortega A. "The Ecology of Prions". *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 81: 1-10, 2017.

Está prohibida la reproducción total o parcial de este documento

## INTRODUCCIÓN

Las generaciones presentes somos producto privilegiado de más de 4.500 millones de años de evolución de este planeta Tierra, donde la diversas formas de vida conocidas hoy, se originaron hace cerca de los 1.500 millones de años.

En aproximadamente 200.000 años, cifra para nada significativa en tantos años de evolución natural, el "*homo sapiens*" ha formado agrupamientos sociales distribuidos en toda la faz de la tierra, en forma diversa y globalizada, desarrollando capacidades y atributos capaces de influir en la comprensión y ocurrencia de los fenómenos evolutivos, algunos de naturaleza universal y otros relacionados a los individuos y comunidades locales.

Desde mediados del siglo XV hasta bien entrado el siglo XVII se produce una gran revolución científica, que se construye sobre la base del conocimiento heredado de los clásicos e introduce nuevos elementos de análisis en la búsqueda de la verdad. Esta nueva concepción de la ciencia, que ha realizado aportes fundamentales y perdura hasta nuestros días, ha tenido un tremendo impacto en todos los aspectos de la vida, en particular en la comprensión de la naturaleza y los fenómenos asociados.

El conocimiento profundo de los diversos y pequeños seres vivos protagonistas de la vida microscópica en el planeta puede considerarse que comienza en el siglo XVII con Leeuwenhoek, siguiendo, entre otros, a fines del siglo XIX con los nombres de Pasteur y Koch como los más representativos. Ese conocimiento está fuertemente asociado a ellos, así como la comprobación de la responsabilidad etiológica de varias enfermedades infecciosas de los hombres y los animales. Con el conocimiento de las bacterias y su acción patogénica en algunas enfermedades infecciosas y transmisibles comienza la era del conocimiento científico aplicado a su control y prevención, para llegar en poco más de un siglo a la disponibilidad a nivel global de conocimiento sobre su diagnóstico, control y prevención. Poco tiempo después, Loeffler y Frosch, y Beijerinck detectan otros organismos más pequeños, de naturaleza desconocida, denominados "*virus*", capaces de producir enfermedades en humanos, animales y plantas.

En pocas décadas se descubrió la naturaleza de los microorganismos, sus mecanismos de patogenia, prevención y control, y en el siglo XX sirvieron como modelo para que Watson y Crick desentrañaran el enigma de transmisión de la información genética, extrapolable a todos los organismos vivos. En síntesis, estos organismos, desconocidos hasta el siglo XIX, pasaron a darnos la información fundamental sobre la naturaleza y evolución de la vida a nivel génico.

Cuando parecía que la historia de los procesos básicos de la evolución de las especies ya estaba terminada, emerge un nuevo tipo de agentes de naturaleza infecciosa y transmisible, descubiertos en el siglo XX a partir de patologías detectadas en humanos, animales y grupos humanos con hábitos ancestrales. Estos agentes fueron ini-

cialmente denominados virus lentos y años más tarde “priones”. Más adelante se relacionó estos agentes con patologías observadas en forma natural en ovinos y cérvidos.

Las características fenotípicas de las enfermedades priónicas en humanos y animales son heterogéneas desde el punto de vista clínico y patológico, y algunos aspectos de las mismas son compartidos con enfermedades neurodegenerativas. Si bien las enfermedades priónicas son raras en humanos, el diagnóstico diferencial (en algunos casos) es con enfermedades frecuentes (e.g., Enfermedad de Alzheimer). Las enfermedades priónicas son diferentes a otras enfermedades infecciosas/transmisibles: (I) el periodo de incubación es largo (puede ser hasta 50 años), el curso clínico puede ser muy breve (meses); (II) el agente responsable no posee las características físico-químicas comúnmente asociadas a agentes infecciosos (no se ha detectado ácido nucleico), y además son muy difíciles de inactivar por métodos habituales. Es importante notar que los expertos se refieren a “decontaminación” evitando la denominación de “esterilización”, agregando un factor de riesgo para la salud humana y animal. La característica no convencional de estas enfermedades puede evidenciarse por existir formas idiopáticas Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (sCJD), adquiridas por mecanismo infeccioso (vCJD), iatrogénico (iCJD) y formas familiares (fCJD). Si bien sCJD es la Encefalopatía Espongiforme Transmisible (EET) más frecuente en humanos, hay otras variedades descriptas (Tabla 1).

**TABLA 1. ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES (EET) DEL HOMBRE Y LOS ANIMALES**

Humanas		Animales
Kuru		
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD)* esporádica (sCJD)	Scrapie	Ovinos y caprinos
CJD iatrogénico (iCJD)	Encefalopatía Transmisible del Visón	
CJD familiar (fCJD)	Enfermedad Desvastadora Crónica (CWD)**	Cérvidos
Variante de CJD (vCJD)*	Encefalopatía Transmisible Felina	Felinos
Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)*	Encefalopatía Espongiforme Bovina (EET, BSE**)	Bovinos
Insomnio Familiar Fatal (FFI)*	Encefalopatía de Ungulados Exóticos (EUE)	Gran Kudu, nyala, oryx
Prionopatía de sensibilidad Variable a Proteasa (VPSPr)*#		
Enfermedad Priónica de los Camélidos (PCD)	Encefalopatía Espongiforme de los Dromedarios	Camélidos

\* Siglas de la denominación en inglés.

# Ironside J.W. et al., 2017; Diack et al., 2014; Babelhadj et al., 2018.

Si se suma a estas circunstancias la falta de conocimiento suficiente para un diagnóstico de certeza en etapa asintomática (excepto en los casos familiares), se dificulta la prevención y el control, provocando un verdadero desafío para la ciencia, y alarma en la población en general.

La emergencia de la EEB/BSE en 1986, determinó que la comunidad científica internacional y nacional, en respuesta para su prevención y control, elaborara nuevas metodologías para enfrentar un problema sanitario del que se conocía muy poco. Para ello aplicó básicamente el Análisis de Riesgo (método de simulación probabilística), proceso que incluye el conocimiento científico, la identificación de los peligros, la evaluación del riesgo y la gestión apropiada de estos peligros para mitigarlos, y finalmente la comunicación del riesgo a la población en general.

En esta obra, los autores describen los hechos y resultados obtenidos en el largo proceso de contener y prevenir la emergencia de la EEB/BSE, infección priónica de carácter zoonótico de la que se conocía muy poco y cuya ocurrencia como enfermedad infecciosa y de carácter epidémico en la especie bovina se debió en definitiva a factores antropogénicos. A la fecha de publicación de este artículo (julio de 2019) se desconoce su potencial de persistencia en las poblaciones susceptibles bovina y humana. En adición, la reciente identificación de enfermedades priónicas en especies aparentemente no susceptibles (dromedarios en Argelia y Tunes) y la detección de transmisión del agente infeccioso por sangre y sus derivados (en humanos) indican la necesidad de mantener y profundizar un régimen de prevención y vigilancia adecuado, elemento básico para la determinación del estatus sanitario de un país/zona/región con respecto a estas enfermedades en humanos y animales.

Un aspecto importante que este trabajo rescata es la rápida respuesta del sector científico involucrado en la Sanidad Animal y Salud Pública, y sobre todo el esfuerzo público-privado para lograr la identificación y mitigación de los posibles riesgos de emergencia de la enfermedad, y su control.

## **LA HISTORIA DE LA ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME BOVINA (EEB/BSE) Y SUS CONSECUENCIAS**

### **Detección de la enfermedad en el Reino Unido**

En el año 1987, Wells y colaboradores reportan la primer detección de EEB/BSE, identificada en noviembre de 1986, en bovinos con sintomatología neurológica en el RU (Wells G.A. et al., 1987). Investigaciones posteriores también en el RU dan cuenta de las hipótesis sobre su origen, la patogenia y rango de hospedadores (Bradley R., 1990), su epidemiología (Wilesmith J.W. et al., 1988, Wilesmith J.W. 1991, Wilesmith J.W. et al., 1991, Wilesmith J.W., 1994), y posibilidades de control. (The Bovine Spongiform Encephalopathy Order 1988).

La identificación de EEB/BSE se detectó en el RU, alcanzando forma de epidemia, que luego se extendería a la Unión Europea, Asia y América.

### **Alarma internacional por la emergencia de EEB/BSE**

La emergencia de EEB/BSE despierta el interés científico y de la comunidad internacional por su impacto en la Sanidad Animal y la Salud Pública, ya que las EET conocidas en la época y que afectaban a los humanos también afectaban a los animales (Gajdusek D.C., 1977, Marsh & Hanson 1979, Kimberlin R., 1990, Prusiner S.B., 1994). De estas enfermedades neurológicas se conocía su transmisibilidad y/o frecuencia de ocurrencia, que cursaban con síntomas neurológicos parecidos, que las lesiones histopatológicas eran muy similares, que su desenlace siempre era fatal y no se contaba con medios diagnósticos *pre-mortem* precisos.

### **El origen**

La EEB/BSE pertenece a la familia de enfermedades relacionadas con el "*scrapie*" de ovinos y caprinos, denominadas Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET). Como el "*scrapie*", EEB/BSE afecta el cerebro y la médula espinal causando el mismo tipo de lesiones vacuolares "espongiformes", con acumulación de la forma anormal de PrP, una glicoproteína celular normal, presentando las fibrillas específicas derivadas de glicoproteínas nativas, denominadas SAF (Scrapie Associated Fibrils) y "Rods" (Hope J. et al., 1988; Scott A.C., et al., 1990). Fue posible transmitir la EEB/BSE a bovinos y ratones por inoculación de cerebros infectados (Fraser H., et al., 1988; Dawson M. et al., 1991); en ambos casos la enfermedad se presenta luego de un largo período de incubación. Además se ha logrado transmitir la infección al ratón mediante la administración por vía oral de grandes cantidades de cerebro infectado (Barlow R.M. et al., 1990, Barlow & Middleton, 1990), dando como resultado un cuadro patológico muy semejante al producido por el

"scrapie" en el ratón. La EEB/BSE por lo tanto reúne todas las características de las infecciones del grupo de las EET's. Finalmente, identificada la variante de Creutzfeldt-Jakob en humanos (vCJD), atribuida a la infección con el agente de EEB/BSE, Bruce y col. describen su patogenicidad en ratones, que es similar a la obtenida con las cepas de EEB/BSE (Bruce M.E., 1997).

Las investigaciones realizadas en el RU sobre el posible origen de la epidemia en bovinos establecieron la transmisión y amplificación del agente infeccioso en la población bovina por el uso de alimento balanceado que contenía harina de carne y hueso (HCH) contaminada con el agente del "scrapie" de los ovinos. Cambios en la práctica de elaboración de HCH facilitaron que el agente infeccioso persistiera en el producto comercializado, posibilitando el pasaje del mismo a bovinos, originando la epidemia de EEB/BSE. En la década del 1980 el RU contaba con una numerosa población ovina y bovina, y en términos de utilización de despojos animales para la industrialización y producción de HCH, un 15% era de origen ovino y un 45% de origen bovino (Monopolies & Merger Commission, Animal Waste. A report on the supply of animal waste in Great Britain, HMSO, London, 1985). La amplia distribución geográfica de la infección por "scrapie" y la gran población ovina con respecto a la bovina, podrían haber sido los factores predisponentes más importantes en la aparición de la epidemia.

La exposición de los bovinos a la infección comenzó en forma simultánea y abrupta en diferentes partes del RU, durante el invierno de 1981/2 (Wilesmith J.W. et al., 1991; Wells G.A. et al., 1988; Wilesmith J.W. et al., 1991). La causa principal de este fenómeno ha sido atribuida al cese de la extracción con solventes en el procesamiento de los despojos ovinos, que resultó en una pérdida de dos importantes fases en la inactivación del agente, posibilitando que el mismo pasara a la HCH (Wilesmith J. et al., 1991).

Al iniciarse la epidemia de EEB/BSE la HCH se contaminó también con material de bovinos infectados (reciclaje), aumentando los niveles de exposición a la infección. Sin embargo, la contaminación promedio del alimento balanceado fue muy baja, determinando niveles de ocurrencia de 1-2 casos por establecimiento y en forma esporádica. El incremento gradual de la epidemia pudo haberse debido a que gran parte de la población bovina fue expuesta progresivamente desde 1981/82, hasta el momento de la prohibición efectiva en el uso de proteínas de rumiantes en el alimento balanceado en julio de 1988.

Otra alternativa posible es que estos casos surgieran independientemente de los ovinos en el RU. El uso de concentrados proteicos en la suplementación alimenticia es una práctica corriente en varios países que emplean métodos intensivos de producción (particularmente lechera) y en los que además el "scrapie" es endémico. La combinación de factores que llevaron a la epidemia del RU se repetiría en esos países, particularmente si la vigilancia no existe o es de bajo nivel de sensibilidad

Poco después de la detección de la EEB/BSE en el RU, se detectaron casos en Irlanda (Basset & Scheridan 1989). Algunos de estos casos ocurrieron en animales importados del RU, igual que dos casos esporádicos detectados en Omán y un caso en las islas Malvinas (Carolan D.J. et al., 1990). A partir de ese momento y hasta nuestros días se comienzan a detectar casos importados y nativos de EEB/BSE en varios países de Europa continental, Asia y América (EUA, Canadá y Brasil) (<http://www.oie.int>). (Tabla 2, Figura 1).

### **La BSE es una zoonosis!**

La Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB/BSE) se detectó por primera vez en el RU en 1986. Entre 1986 y febrero de 1997 se habían detectado 166307 casos confirmados de EEB/BSE en el RU. Adicionalmente, la EEB/BSE se había diagnosticado en bovinos nativos de Francia, Suiza, República de Irlanda, Irlanda del Norte, Portugal, las Islas de Guernsey, Jersey y Man y en Holanda. También se había detectado en bovinos importados del RU en Dinamarca, Italia, Canadá, Alemania, Oman y las Islas Malvinas (Tabla 2).

Está prohibida la reproducción total o parcial de este documento

**TABLA 2. CASOS DE EET/BSE DETECTADOS POR PAÍS HASTA 2016, EXCEPTUANDO EL RU**  
 (<http://www.oie.int/es/sanidad-animal-en-el-mundo/situacion-de-la-eeb-en-el-mundo-y-tasa-de-incidencia-anual/10-14-numero-de-casos-en-el-mundo-con-excepcion-del-reino-unido/>)

PAÍS/AÑO	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	
Alemania	0	0	0	1 <sup>b</sup>	0	3 <sup>b</sup>	0	0	2 <sup>b</sup>	0	0	7	125	106	54	65	32	16	4	2	2	0	0	0	0	2 <sup>b</sup>	0	0 <sup>c</sup>	
Austria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
Bélgica	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	3	9	46	38	15	11	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 <sup>c</sup>	
Brasil	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0	1 <sup>b</sup>	0	0 <sup>c</sup>	
Canadá	0	0	0	0	1 <sup>b</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 <sup>a</sup>	1	1	5	3	4	1	1	1	0	0	0	1	0 <sup>c</sup>	
Checa (Rep.)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	4	7	8	3	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0 <sup>c</sup>	
Dinamarca	0	0	0	1 <sup>b</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	6	3	2	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0 <sup>c</sup>	
Eslovaquia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	6	2	7	3	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0 <sup>c</sup>	
Eslovenia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2 <sup>a</sup>	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0 <sup>c</sup>	
España	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	82	127	167	137	98	68	36	25	18	13	6	6 <sup>c</sup>	0	2 <sup>b</sup>	1 <sup>a</sup>	1 <sup>c</sup>	
Estados Unidos de América	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 <sup>i</sup>	1 <sup>i</sup>	0	0	0	0	0	1 <sup>o</sup>	0	0	0	0 <sup>c</sup>	
Finlandia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 <sup>c</sup>	
Francia	0	0	5	0	1	4	3	12	6	18	31 <sup>a</sup>	162 <sup>d</sup>	274 <sup>a</sup>	239 <sup>f</sup>	137 <sup>e</sup>	54 <sup>h</sup>	31	8	9	8	10	5	3	1	2 <sup>o</sup>	3 <sup>o</sup>	0	1 <sup>c</sup>	
Grecia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Irlanda	15 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	17 <sup>a</sup>	18 <sup>a</sup>	16	19 <sup>a</sup>	16 <sup>a</sup>	73	80	83	91	149 <sup>d</sup>	246 <sup>a</sup>	333 <sup>f</sup>	183 <sup>e</sup>	126 <sup>h</sup>	69 <sup>i</sup>	41 <sup>i</sup>	25 <sup>k</sup>	23 <sup>l</sup>	9	2	3	3	1	0	1	0 <sup>c</sup>	
Israel	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0 <sup>c</sup>
Italia	0	0	0	0	0	2 <sup>b</sup>	0	0	0	0	0	0	48	38 <sup>a</sup>	29	7	8	7	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0 <sup>c</sup>	
Japón	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 <sup>a</sup>	2	4 <sup>e</sup>	5	7	10	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0 <sup>c</sup>	
Liechtenstein	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Luxemburgo	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Noruega	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 <sup>a</sup>	0 <sup>c</sup>	
Países Bajos	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	20	24	19	6	3	2	2	1	0	2	1 <sup>m</sup>	0	0	0	0	0 <sup>c</sup>	
Polonia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 <sup>f</sup>	5	11	19	10	9	5	4	2	1 <sup>m</sup>	3	1	0	0	0	
Portugal	0	1 <sup>b</sup>	1 <sup>b</sup>	1 <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup>	12	15	31	30	127	159	149 <sup>a</sup>	110	86	133	92 <sup>a</sup>	46	33	14	18	8	6	5	2	0	1	0	0 <sup>c</sup>	
Reino Unido	EXCLUIDO																												
Rumania	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 <sup>b</sup>	0	0
Suecia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Suiza	0	2	8	15	29	64	68	45	38	14	50	33 <sup>d</sup>	42	24	21 <sup>e</sup>	3	3 <sup>i</sup>	5	0	0	0	0	2 <sup>m</sup>	1 <sup>n</sup>	0	0	0	0	0 <sup>c</sup>

La epidemia de EEB/BSE en el RU alcanzó su pico máximo en 1992-93, con aproximadamente 1000 casos confirmados por semana, para luego comenzar a declinar

debido a las consecuencias favorables de las medidas de contención establecidas (prohibición de alimentar a los bovinos con desechos de rumiantes –“feed-ban”–) instituidas por la Orden de 1988 y la eliminación de animales mayores de 30 meses (Over Thirty Months Scheme-OTMS, <https://web.archive.nationalarchives.gov.uk/20110311103010>), que eran sacrificados, procesados, incinerados; los despojos finales eran almacenados en sitios protegidos especiales.

En enero de 1997 en el RU se habían detectado EEB/BSE en 30.935 animales nacidos luego de la implementación de las medidas del “feed ban”. Muchos de esos animales habían nacido poco tiempo después de la implementación de esta medida, por lo que se presume que fueron alimentados con alimento potencialmente contaminado. Pese a las diferentes experiencias realizadas, nunca se ha podido comprobar la posibilidad de transmisión materna de la EEB/BSE, por lo que el contacto con alimento contaminado probablemente podría ser una de las principales fuentes de aparición de esos casos de EEB/BSE luego del “feed ban”.

En marzo de 1996 el Comité Asesor sobre EET's (SEAC) del RU anunció que se habían confirmado casos de EET en humanos, que se parecían a los de CJD, pero tenían algunas diferencias significativas. El SEAC concluyó que *“no tenía una evidencia científica directa de una relación causal entre EEB/BSE y esos casos diferenciales de CJD, pero basados en los datos científicos disponibles y en ausencia de otra alternativa demostrable, probablemente los casos detectados estaban ligados a una exposición a EEB/BSE antes de que se pusieran en práctica las medidas de control de la epidemia de EEB/BSE”* (Bruce M., 1997). Esta nueva forma de CJD detectada en humanos y atribuida al contacto con el agente de BSE a través de la alimentación se denominó variante de CJD (vCJD).

Este hallazgo tuvo un enorme impacto a nivel mundial, y en particular afectó la credibilidad en la inocuidad del consumo de carne bovina en el mundo, determinando que los organismos sanitarios internacionales (Organización Mundial de Salud Animal, OIE, Organización Mundial de Salud, WHO) y nacionales regularan y normaran en la materia para determinar, con el mayor nivel de certeza, el estatus sanitario de cada país con respecto a EEB/BSE. La herramienta básica utilizada fue el Análisis de Riesgo.

Una de las mayores dificultades para el establecimiento de Políticas Sanitarias con respecto a la prevención y el control de la EEB/BSE ha sido el tratar de establecer un balance entre el limitado conocimiento científico en el tema y la confianza de los consumidores. En consideración a esta situación es que los Servicios de Sanidad Animal de muchos países han establecido normativas o regulaciones que aparecen como medidas para-arancelarias o proteccionistas. Por otro lado, la percepción pública de confianza, se ve afectada cuando desde el sector público se realizan afirmaciones que luego la ciencia demuestra que son falsas. Un ejemplo negativo ha ocurrido en etapas tempranas de la epidemia de EEB/BSE en el RU,

cuando en medios de difusión masiva se afirmaba que EEB/BSE no presentaba ningún riesgo para la Salud Pública.

Posteriormente a la detección de casos de vCJD, en el RU se comenzaron a detectar casos nativos en otros países del mundo, pero la incidencia principal de esta forma continuó siendo en el Reino Unido. En la *Tabla 3* se identifican los casos de vCJD detectados por país a la fecha.

Un informe producido en mayo del 2001 y publicado en el Journal of the Royal Society of Medicine de RU (Beale A.J., 2001) señalaba claramente varias líneas de evidencia que indicaban que vCJD en humanos era la consecuencia de la infección con el agente de la EEB/BSE. Basados en los estudios en marcha en ese momento, las principales dudas estaban referidas a la dimensión de la epidemia en humanos, situación difícil de determinar por la ausencia de métodos de diagnóstico *pre-mortem* y por la ausencia de indicadores válidos sobre la dosis mínima de infección.

En el año 2007, el Prof. J. Collinge (University College de Londres), y consejero del gobierno del RU en este tema, indicaba que la vCJD en humanos es causada por la misma cepa de prion que el que causa la EEB/BSE en bovinos (Hill A. et al., 1997), y todos los investigadores del tema señalan que es necesario conocer mucho más de las enfermedades priónicas a nivel molecular.

Es necesario continuar con los estudios de los aspectos clínicos, patológicos y moleculares de las enfermedades priónicas humanas, ya que hay gran diversidad fenotípica que puede hacer necesarios, en ciertos casos, diagnósticos diferenciales con enfermedades frecuentes. Como los períodos de incubación de las infecciones priónicas en humanos pueden exceder los 50 años, es difícil establecer su prevalencia, introduciendo un factor de incertidumbre respecto del impacto de vCJD en la población, así como las medidas sanitarias necesarias, para evitar casos de iatrogenia (e.g., concentración de infectividad en sangre y otros tejidos, cantidad de casos asintomáticos, variantes de enfermedad con fenotipo similar a otras enfermedades). Sobre la base de estos antecedentes se discute el potencial impacto de la ocurrencia de vCJD. Si bien en el año 2002 se había presentado el pico de ocurrencia en el RU con 162 casos, a la fecha de la preparación de esta publicación ya son más de 200 casos confirmados a nivel mundial. Collinge cree, que los casos detectados a la fecha se presentaron solamente en individuos genéticamente susceptibles, pero la cantidad de individuos expuestos al agente entre 1980 y 1996, fecha en que se introducen las medidas de control efectivo de la EEB/BSE, es muy superior al millón, que tal vez manifiesten la enfermedad luego de un período de incubación más prolongado, por lo que es recomendable mantener las medidas de mitigación y control y una rigurosa vigilancia epidemiológica a nivel animal y humano sobre la ocurrencia y distribución de las EET.

La información recogida por la Unidad de Vigilancia epidemiológica para CJD en el RU, indica que para el año 2017 se habían confirmado en el RU 186 casos de vCJD, de los que 160 fueron caracterizados como homocigotas para metionina-valina en la posición del aminoácido 127 del gen *PRNP* (gen que codifica para la proteína PrP celular), que caracteriza a la gran mayoría de casos de esta forma de presentación atribuida a la infección con el agente de la EEB/BSE.

El informe además indica que el pico de presentación de vCJD ya habría pasado, aunque no excluye otra forma de presentación, con un mayor tiempo de incubación en individuos asintomáticos infectados, pero de diferente constitución genética (UK National CJD Surveillance and Research Unit (NSCJD) 26 Report, 2017). Según el NSCJD hasta el año 2015 se habían detectado 229 casos de vCJD en varios países del mundo, predominantemente en el RU, Francia, Irlanda y otros países de la EU, Emiratos Árabes, Taiwán, Japón, EUA y Canadá (*Tabla 3*).

Está prohibida la reproducción total o parcial de este documento

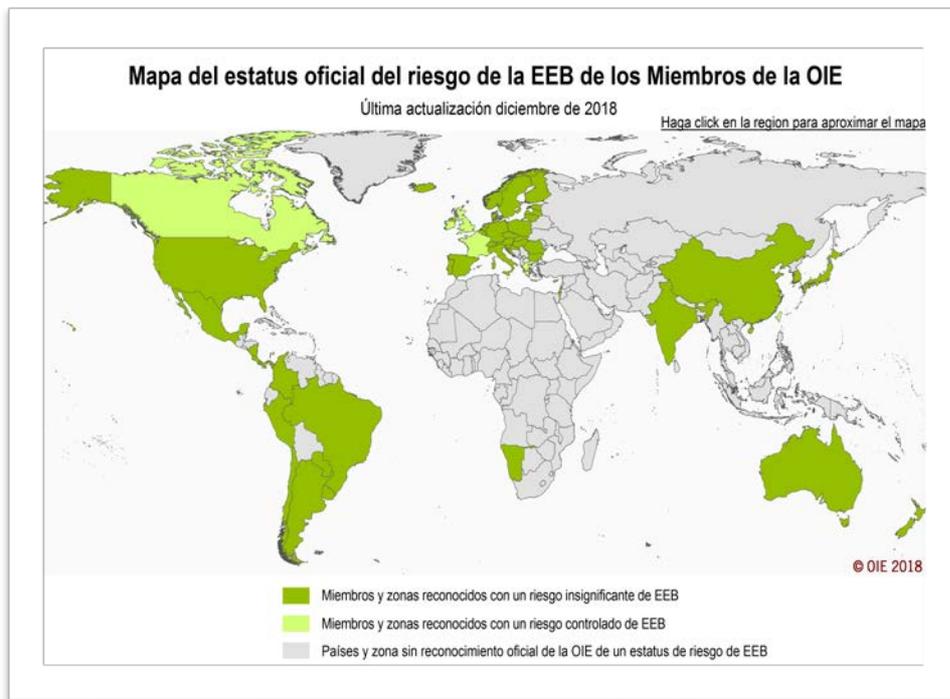
**TABLA 3. CASOS DE vCJD EN EL MUNDO**

PAÍS	Número total de casos primarios (Casos Vivos)	Número total de casos secundarios (Transfusión de sangre) (Casos vivos)	Residencia > 6 meses en el RU entre 1980 y 1996)
RU	175 (0)	3 (0)	§ 178
Francia	27 (0)	-	1
República de Irlanda	4 (0)	-	2
Italia	3 (0)	-	0
EEUU de América	4 (0)	-	2
Canadá	2 (0)	-	1
Arabia Saudita	1 (0)	-	0
Japón	1 (0)	-	0
Holanda	3 (0)	-	0
Portugal	2 (0)	-	0
España	5 (0)	-	0
Taiwán	1 (0)	-	1

Fuente: [www.cjd.ed.ac.uk](http://www.cjd.ed.ac.uk) - actualizado al 04/02/2019.  
[http://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance\\_data\\_1.html](http://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance_data_1.html)

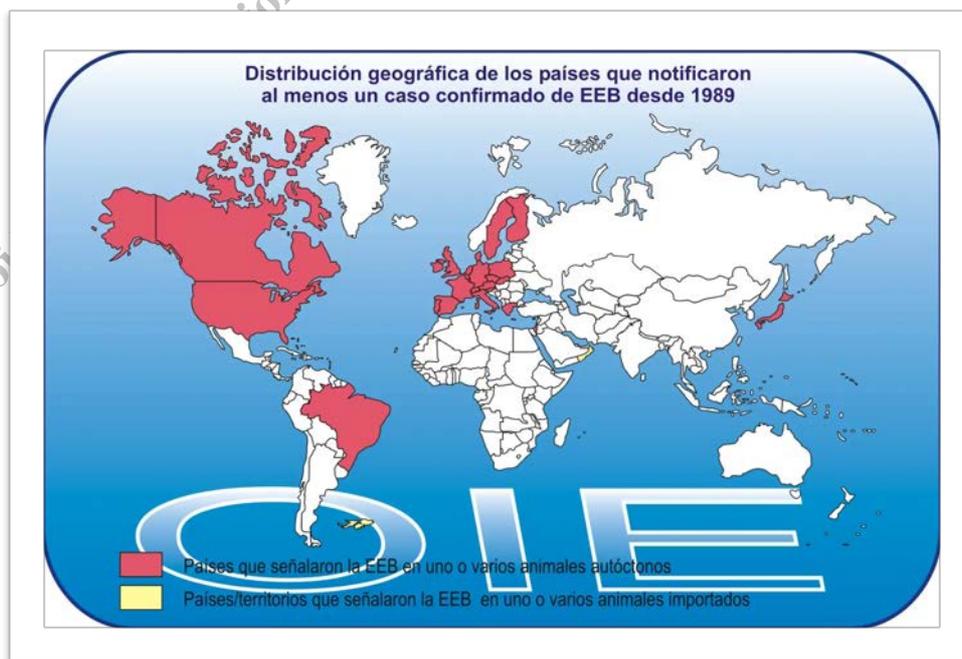
La evidencia de que EEB/BSE se transmite al ser humano hizo que la OIE reforzara las exigencias en cuanto a los estudios de Análisis de Factores de Riesgo, los programas de Vigilancia Activa, las normativas con respecto a la composición y uso de HCH y el comercio de productos entre países, llevando a categorizar los países de acuerdo con el cumplimiento de esas exigencias. La categorización actual del riesgo de los países y cuáles son los que han reportado casos de EEB/BSE en animales nativos o importados se presentan en las *Figuras 1 y 2*, respectivamente. La Argentina desde el año 2007 ha sido considerada como “país de riesgo insignificante”, categoría que comparte con Australia, Nueva Zelanda, Uruguay y otros sin registro de casos de EEB/BSE.

**FIGURA 1. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA EEB/BSE POR PAÍS A 2019. RECONOCIMIENTO OFICIAL DE ACUERDO AL CÓDIGO SANITARIOS PARA LOS ANIMALES TERRESTRES DE LA OIE**



Fuente: <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/official-disease-status/bse/en-bse-carte/>

**FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS PAÍSES QUE NOTIFICARON POR LO MENOS 1 CASO CONFIRMADO DE EEB/BSE DESDE 1989.**



Fuente: <http://www.oie.int/es/sanidad-animal-en-el-mundo/situacion-de-la-eeb-en-el-mundo-y-tasa-de-incidencia-anual/>

## **Antecedentes e impacto en la Argentina**

En el Instituto de Virología del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (IV-INTA) se inició en el año 1980 un intenso programa de investigación para la identificación, caracterización, prevención y control de enfermedades virales que afectaban a los animales de producción y cuya ocurrencia y prevalencia eran desconocidas hasta esa fecha. Entre ellas se encontraba la Rinotraqueitis Infecciosa Bovina (IBR) que afectaba el tracto respiratorio y reproductivo de los bovinos. En el año 1981 se produce el primer aislamiento de la cepa de IBR conocida como L-114 (Lager I.A. et al., 1981a; Lager I.A. et al., 1981b); dando inicio a las investigaciones sobre la epidemiología, la patogenia, la prevención y el control de la enfermedad. Uno de las consecuencias más relevantes, fue el desarrollo de una vacuna que luego fue transferida a la industria veterinaria para su prevención y control. Las investigaciones realizadas también permitieron caracterizar una forma de presentación patogénica de la enfermedad caracterizada por sintomatología y patología nerviosa en bovinos jóvenes (Carrillo B.J. et al., 1984; Schudel A. 1984.; Engel M. et al., 1985; Matile H. et al., 1985; Schudel A. et al., 1986; Metzler A. et al., 1986). Las investigaciones continuaron tanto en laboratorio como en el campo para establecer la distribución, patogenia y epidemiología de esta neuropatía producida por el Herpesvirus Bovino 5 (HVB 5) en el ámbito territorial de Argentina, y permitiendo también el desarrollo de diagnósticos diferenciales con otros trastornos neurológicos en bovinos como Rabia, intoxicaciones, encefalomalacia y otras.

Esta actividad fue determinante en cuanto al desarrollo de capacidades técnico científicas en el ámbito de las enfermedades neurológicas en animales de producción, ya que permitió establecer un alerta sobre su potencial ocurrencia, diagnóstico y caracterización etiológica que incluía a otros laboratorios del INTA.

Simultáneamente (1986-1996) en el IV-INTA, se desarrollaba una actividad de asistencia técnica con una empresa farmacéutica internacional (ARES-SERONO), para el desarrollo de técnicas de alta sensibilidad para la detección de contaminantes virales en materiales de origen bovino utilizados para la producción de fármacos de uso en humanos.

Es a través de estas dos actividades que surge el alerta inmediatamente después de conocido el reporte de la ocurrencia de los primeros casos de EEB/BSE en el RU (Wells G.A. et al., 1987) y se comienza a investigar sobre la potencial ocurrencia de la EEB/BSE en la Argentina.

Estas investigaciones en principio se llevan a cabo mediante una tarea de complementación y colaboración público/privada que incluyen a la Secretaria de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación (SAGyP), el INTA (Instituto de Virología y Patobiología del CICV), el SENASA (Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria) y el sector privado, que incluyó a la empresa SERONO, las asociaciones de productores (Sociedad Rural Argentina-SRA, Confederaciones

Rurales Argentinas-CRA, Federación Agraria Argentina-FAA, CONINAGRO, ACA), la industria frigorífica y el sector veterinario a través de sus asociaciones profesionales.

En la práctica operativa el proyecto inicial estuvo liderado en el aspecto científico por el Instituto de Virología del CICV-INTA en Castelar, en el aspecto normativo y de control por el SENASA y en la logística por la empresa ARES-SERONO Argentina. Esta cooperación permitió avanzar rápidamente en la elaboración de un criterioso Análisis de Riesgo cualitativo, y un programa de vigilancia activa sobre la potencial ocurrencia de EEB/BSE en Argentina. Este primer documento demostró, con el mejor conocimiento del arte en la materia, que en Argentina no se había detectado ningún caso de EEB/BSE y que los factores asociados a su ocurrencia no estaban presentes en el país. (Cané B. et al., 1993; Schudel A.A. et al., 1996; Cané B. et al., 1996 a; Cané B. et al. 1996 b).

Estos trabajos realizados en el país, y presentados en varias reuniones internacionales (e.g., 1991, en la Sesión General de la OIE en París y en el Instituto Nacional de Salud –NIH– de EUA) formaron la base para la certificación de que la Argentina estaba libre de la EEB/BSE, y además se constituyeron en el modelo de investigación para fundamentar las normativas internacionales iniciales (OIE) a seguir por otros países, para la demostración certera de su estatus sanitario con respecto a EEB/BSE. De tal forma la Argentina, junto a Australia y Nueva Zelanda, fueron los primeros países que aplicaron y obtuvieron el reconocimiento oficial de OIE como *“países libres de BSE”*.

Es muy importante considerar en este punto que desde el inicio del proyecto se contó con la activa asistencia y participación de relevantes científicos en la materia (Kimberlin R. (RU), Pochiari P. (It), Bradley R. (RU), Khim U. (Suiza), Wells G.A. (RU), Matheus D. (RU), Gibbs C.J. (EUA), Will R. (RU), Detwiler L. (EUA), Czub S. (Canadá), Taratuto A. (Arg) y Piccardo P. (USA) entre otros.

Luego de las presentaciones iniciales de los resultados del proyecto y con el fin de consolidar el estatus adquirido, en la SAGyP, a través de sus dos agencias el INTA y SENASA, se formalizó en 1996 la constitución de un *“Comité Científico Asesor para la Encefalopatía Espongiforme Bovina”* que reunió a científicos y técnicos nacionales e internacionales en la materia, y frente a la reciente demostración del carácter zoonótico de la EEB/BSE incluyó un capítulo sobre las EET's en humanos a fin de considerar también las potenciales consecuencias de la transmisión de EEB/BSE a humanos. Este Comité Asesor se reunió en 1997 y 1998 a fin de evaluar los avances del conocimiento científico y la situación de Argentina con respecto a EEB/BSE, produciendo dos documentos publicados por la SAGyP con información en la materia y que transparentaron y consolidaron la situación de la Argentina con respecto a EEB/BSE (BSE Risk Factors in Argentina”, Schudel A.A., Barcos L.O., van Gelderen C., Edited by SAGPyA-SENASA Consulting Technical Committee on TSE, ISBN 987-96849-0-7, (1-116) 1997; *“Argentine Scientific*

Advisory Committee on Bovine Spongiform Encephalopathies (2<sup>nd</sup> meeting)” Ed. Barcos L. O., van Gelderen C. y Schudel A.A., April 21-24, 1998, El Calafate, Argentina, SAGPyA-SENASA-INTA, ISBN 987-9184-06-8, 1-67, 1998).

Esta labor conjunta y transparente, permitió posicionar a la Argentina en una situación de privilegio entre los países exportadores de carne bovina y aumentó su credibilidad en el ámbito del comercio internacional respecto de alimentos sanitariamente seguros para la salud humana.

Fue también notable el grado de colaboración del sector privado en la implementación de las normativas sanitarias tendientes a mitigar los potenciales factores de riesgo asociados al ingreso y/o ocurrencia de la enfermedad (semen, embriones, alimentos balanceados, controles de faena, registro de establecimientos, registros genéticos, control de reproductores importados, sistema de vigilancia) (ANEXO 2).

### **El proyecto de prevención y control de la EEB/BSE en Argentina**

Establecido el estatus sanitario inicial en 1991, la tarea continuó sin interrupción y hasta 2014, a través de un proyecto específico del Programa de Servicios Agrícolas Provinciales (PROSAP) apoyado por la SAGyP que permitió mantener el sistema de vigilancia para las EET animales (EEB/BSE y “*scrapie*”) como para las EET en humanos (CJD y otras). Este proyecto coordinado por el Dr. Carlos van Gelderen y con la participación de técnicos y científicos de entidades públicas (Servicio Nacional de Sanidad Animal y Calidad agroalimentaria/SENASA, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria/INTA, Secretaria de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación/SAGyP, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas/CONICET) y privadas que representan al sector se mantuvo activo hasta el año 2014, brindando información técnica/científica actualizada y transparente, la capacitación en el tema de veterinarios oficiales y privados, el efectivo control de los establecimientos elaboradores de alimentos balanceados, el seguimiento de los reproductores importados, la elaboración de normativas apropiadas, y los informes de situación anual con respecto a EEB/BSE que elabora el SENASA y que permiten el mantenimiento del estatus de Argentina con respecto a EEB/BSE, actualmente (desde 2007) en el máximo nivel de OIE: “*país de riesgo insignificante*”. Como dato adicional, se logró además el equipamiento y reconocimiento por OIE del laboratorio de INTA en Castelar como “Laboratorio de Referencia Internacional de OIE para la Encefalopatía Espongiforme Bovina”. Las actividades operativas para el mantenimiento y reconfirmación anual del estatus sanitario oficial de OIE de “*país de riesgo insignificante*” se mantienen hasta el día de hoy a través del SENASA, dando cumplimiento a los requisitos establecidos por el Código Sanitario para los animales terrestres Capítulo 11.4 y el Capítulo 3.4.5 del Manual de Técnicas de Diagnóstico y las Vacunas para los Animales Terrestres.

A través del sistema de vigilancia iniciado en 1988, no se han detectado evidencia clínica y patológica de ningún caso de EEB/BSE. Es decir, la Argentina es reconocida oficialmente por OIE desde 1991 como “país libre de EEB/BSE” y desde 2007 (cambio en la clasificación de OIE) como “país de riesgo insignificante” para EEB/BSE sin casos nativos ni importados de la enfermedad (situación comparable a la de Australia, Nueva Zelanda y Uruguay). En esta tarea y hasta el año 2014 estuvieron involucrados especialistas en diagnóstico y profesionales del sector privado y oficiales a campo y plantas de faena, con una casuística de exámenes histopatológicos y bioquímicos de cerebros provenientes de sospechas de enfermedad neurológica o animales con riesgo de enfermedad neurológica, superior a los 20.000 exámenes de muestras de Sistema Nervioso Central (SNC). Se logró además el ya mencionado reconocimiento de OIE para el Laboratorio de INTA en Castelar, como laboratorio de referencia internacional de la OIE para la EEB/BSE, que mantuvo su nivel de eficiencia a través de ensayos comparativos (ring test) con otros laboratorios de referencia internacional de OIE (Weybridge, RU; Alberta, Canadá) y la capacitación continua de sus técnicos en el mejor uso de las técnicas diagnósticas histológicas y moleculares).

Uno de los componentes del Proyecto PROSAP estuvo focalizado en la difusión y capacitación de los profesionales, funcionarios y productores sobre esta nueva enfermedad, para facilitar su reconocimiento y rápida denuncia así como concientizar sobre las medidas de prevención y control que se deben implementar. Se contó para ello con un equipo de especialistas en las diferentes áreas (científica, técnica, normativa, gestión) que participaron en el dictado de cursos específicos en todo el país con más de 60 reuniones técnico/científicas para profesionales y productores en todas las regiones productoras del país (Pampeana, noreste, noroeste, Mesopotamia, Patagonia, Andina central y norte). Se logró también la participación de los medios gráficos y televisivos especializados (Canal Rural y canales del interior del país) que apoyaron la difusión y concientización a fin de lograr el “alerta” en los profesionales y productores frente a esta situación emergente. Se publicaron además más de 50 trabajos científicos en la materia. (ANEXO 1).

Este proyecto implementado en el tiempo en forma continua, permitió el equipamiento de laboratorios para el diagnóstico de las EET (Laboratorio de Referencia de la OIE para EEB/BSE en el CICV-INTA Castelar, Laboratorio Nacional del SENASA), la capacitación en los centros de referencia internacional del personal técnico científico del proyecto, el mantenimiento de una vigilancia activa sobre las EET, el desarrollo de normas sanitarias para evitar la entrada de la enfermedad (por ejemplo: seguimiento de reproductores bovinos importados, controles en plantas elaboradoras de alimentos balanceados, normativas especiales para la importación de semen y embriones), la capacitación de personal técnico en plantas de faena, campo y laboratorio y la difusión y concientización sobre los riesgos inherentes a la enfermedad a través de un programa de difusión específico para productores, todas medidas que han servido de modelo para la elaboración

de las normativas internacionales que regulan sobre el estatus sanitario de estas enfermedades.

El desarrollo del Proyecto PROSAP demostró el gran nivel de compromiso de profesionales, productores, empresarios y técnicos del sector oficial y privado que comprendieron el riesgo potencial de la EEB/BSE para la Salud Pública y la economía. En todos los casos se verificó un incondicional apoyo a la implementación del proyecto, y seguramente sin esta colaboración no se podría haber completado con éxito. (ANEXO 2).

Todas las actividades del proyecto EEB/BSE del PROSAP, estuvieron acompañadas con la disponibilidad de información epidemiológica y diagnóstica sobre las EET's humanas, tarea que recayó en el centro de Referencia nacional para las EET humanas de la Fundación de Lucha contra Enfermedades Neurológicas de la Infancia, FLENI, que contó con la valiosa participación de técnicos y científicos médicos que suministraron los datos de casuística y epidemiología de CJD y otras EET humanas, a fin de mantener un control comparativo de la evolución de estas enfermedades, en particular la potencial ocurrencia de casos de vCJD asociada a la EEB/BSE.

Finalmente, es de hacer notar, que en los últimos años, habiéndose controlado en forma efectiva la epidemia de EEB/BSE en el RU y otros países de Europa, parecería que la ocurrencia de otros problemas sanitarios como el riesgo potencial de una epidemia mundial de Influenza humana con origen en las aves, o la reciente y tremenda re-emergencia de la Peste Porcina Africana (PPA) en Europa y Asia, han determinado que los sistemas sanitarios de muchos países no presten atención a la EEB/BSE. Sin embargo, debemos recordar que la epidemia de EEB/BSE tal como ocurrió tuvo origen y amplificación por la administración de HCH contaminadas con el agente infeccioso en la dieta de los bovinos; nada sabemos sobre la posibilidad de que muchos animales infectados que no han sido sacrificados o bien han pasado los exámenes diagnósticos correspondientes (Western Blot, ver Diagnóstico, WB) y no hayan manifestado la enfermedad, se hayan introducido en la cadena de las carnes, y tal como ocurre en otras EET, tengan otra forma de presentación, y la transmisión se realice por otra vía, manteniendo la infección en el ganado actual en forma inaparente. La detección de casos "atípicos" cuyo origen es hasta hoy desconocido y se consideran casos esporádicos, presenta una casuística muy débil para explicar una posible relación causal. Solo el tiempo ha de permitir establecer su origen y potencialidad. Para ello y frente al desconocimiento existente, parecería muy recomendable mantener el sistema de vigilancia y control y las medidas de mitigación de la EEB/BSE en forma transparente.

El nivel de desconocimiento sobre la naturaleza de estos agentes, "priones", es muy grande, y es de esperar que la ciencia aporte mucho más conocimiento. Aceptar el desconocimiento implica aumentar la sensibilidad del sistema de vigilancia y

prevención, no abandonarlo. Es mucho lo que está en juego para un país productor de alimentos como Argentina!

## BIBLIOGRAFÍA

- Argentine Scientific Advisory Committee on Bovine Spongiform Encephalopathy (1st meeting) April 7-10 1997 Buenos Aires, Argentina Ed. por Schudel A.A., Barcos L.O., van Gelderen C., (SAGPyA-SENASA) Consulting Technical Committee on TSE, (1-116); ISBN 987 95327 02 5, 1997.
- Argentine Scientific Advisory Committee on Bovine Spongiform Encephalopathy (2nd meeting) April 21-24 1998, El Calafate, Argentina Ed. por Schudel A.A., Barcos L.O., van Gelderen C., (SAGPyA-SENASA) Consulting Technical Committee on TSE, (1-68); ISBN 987 9184 06 8, 1998.
- Barlow R.M., Middleton D.J., Dietary transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice, *Veterinary Record* 126, 111-112, 1990.
- Barlow R.M., Middleton D.J. Is BSE simple *scrapie* in cattle?, *Veterinary Record* 126, 295, 1990.
- Basset H. & Scheridan C. Case of BSE in the Irish Republic, *Veterinary Record* 124, 151, 1989.
- Beale A.J. BSE and vCJD: what is the future?, *J.R.Soc.Med.* 2001 May:94(5):207-209.
- Bradley R., Bovine Spongiform Encephalopathy. Distribution and Update on some Transmission and Decontamination Studies, 11-27, *Serono Symposia*, Ed. By C. Gibbs, Springer Verlag, New York, EUA, 1990, ISBN 0-387 94740.
- Bruce M.E. Transmission to mice indicate that "new variant" CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; 398:498-501.
- Cané B., Gimeno E., Manetti J.C., van Gelderen C., Ulloa E. y Schudel A.A. "Análisis de los factores de riesgo asociados a la encefalopatía espongiforme bovina en Argentina" *Rev.Sci. Tech. Off. int. Epiz.* 12 (4), 1203-1234. 1993.
- Cané B., Gimeno E., Manetti J.C., van Gelderen C., Ulloa E. y Schudel A.A. "Analysis of BSE Risk Factors in Argentine". ISBN 950985321-b 28 págs. English Versión. Special Report. Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación SENASA-INTA, 1996 a.
- Cané B., Gimeno E., Manetti J.C., van Gelderen C., Ulloa E. y Schudel A.A. "Análisis de los factores de riesgo asociados a BSE en la República Argentina". ISBN 950985320-8 28 págs. Versión Castellano. Reporte Especial. Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación SENASA-INTA, 1996 b.
- Carolan D.J., Wells G.A., Wilesmith J.W. BSE in Oman. *Veterinary Record* 126, 92, 1990.
- Carrillo B.J., Ambroggi A., Schudel A.A., Vázquez M., Pospischil A. y Dahme E. Meningoencephalitis caused by IBR virus in calves in Argentina *Vet Med. B.*, 30, 327-332, 1983.
- Dawson M., Wells G.A., Parker B.N., Scott A.C. Transmission studies of BSE in cattle, haster, pigs and domestic fowls. In Bradley B., Savey M., Marchant B., eds. *Proceedings of the Seminar in the CEE Agricultural research Programme held in Brussels 12-14 November 1990 sponsored by the Commissioj of the European Communities, Directorate General of Agriculture, Division for the European Communities, Directorate for the Coordination of Agricultural Research*, Dordrecht:Kluwer Academic 25-32, 1991.

- Engel M., Metzler A., Gassmann V., Wyler R., Schudel A.A. "Neurotropic variants of bovine herpesvirus 1. Genome analysis by means of restriction endonuclease digestion and cross hybridization" *Experientia* 41, N° 4, 550-551, 1985.
- Fraser H., McConnell J., Wells G.A. & Dawson M. Transmission of bovine spongiform encephalopathy to mice, *Veterinary Record* 123, 473, 1988.
- Gajdusek D.C. Unconventional viruses and the origin and disappearance of Kuru. *Science* 1977;197:943-960.
- Hill A., Desbrusiais M., Joiner S., Sidle K., Gowland I., Collinge J., Doey L., Lantos P. "The same prion strain causes vCJD and BSE, *Nature*, vol 389, 448-450, 1997.
- Hope J., Reakie L.J., Hunter N., Multhaup G., Bayereuther K., White H., Scott A.C. Stack MJ, ated protein, *Nature*, London, 336, 390-392, 1988.
- Lager I.A., Sadir A.M., Fernández F., Fondevila N., Miquet J., Blanco F.J., Viera S., Duffy C., Corbellini C., Carrillo B.J. y Schudel A.A. "Rinotraqueítis Infecciosa Bovina (HBV-1) I: Patogenicidad experimental de la cepa L-114" *Rev. Med. Vet.* Vol. 62 N° 6, 464-472, 1981.
- Kimberlin R. Speculations on the origin of BSE and the epidemiology of CJD, 155-175, *Serono Symposia*, Ed. By C. Gibbs, Springer Verlag, New York, EUA, 1990, ISBN 0-387 94740 ISBN .
- Lager I.A., Sadir A.M., Fernández F., Fondevila N. y Schudel A.A. "Rinotraqueítis infecciosa bovina (HBV-1) I: Aislamiento y caracterización biológica del agente etiológico L-114", *Rev. Med. Vet.* Vol. 62 N°5, 404-410. 1981.
- Langeveld J.P.M., Jacobs J.G., Erkens J.H.F. et al. " Rapid and discriminatory diagnosis of scrapie and BSE in retro-pharyngeal lymph nodes of sheep". *BMC Veterinary Research*, 2:19, 2006 <http://www.biomedcentral.com/1746-6148/2/19>.
- Marsh R.F., Hanson R.P. On the origin of transmissible mink encephalopathy. In: Prusiner S.B., Hadlow W.J. eds. *Slow transmissible diseases of the nervous system*, vol 1. New York. Academic Press, 1979:451-460.
- Matile H., Engel M., Metzler A., Wyler R., Schudel A.A. "Monoclonal antibodies to bovine herpesvirus 1 (BHV-1) indicating the existence of neurotropic variants *Experientia* 41, N° 4, 551, 1985.
- Metzler A., Engels M. y Schudel A.A. "Bovine herpesvirus-1: Molecular and antigenic characteristics of variant viruses isolated from calves with neurological disease *Arch of Virology*, N° 87, 205-217, 1986.
- Monopolies & Merger Commission, Animal Waste. A report on the supply of animal waste in Great Britain, HMSO, London, 1985.
- Prusiner S.B. Molecular biology and genetics of prion diseases. *Philos Trans R Soc Lond [B]*, 343:447-463) (1994).
- Schudel A.A., Carrillo B.J., Weber L., Blanco Viera J., van Gelderen C., Ulloa E., Nader A., Cané B.G. y Kimberlin R. "Analysis of Risk Factors and Active Surveillance for BSE in Argentina", in *BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY: THE BSE DILEMMA*, Ed. Clarence Gibbs Jr., *Proceedings of the SERONO SYMPOSIA*. ISBN 0-387-94740, 138 145, 1996.
- Schudel A.A., Carrillo B.J., Wyler B.J. y Metzler A. "Infections of calves with Antigenic Variants of bovine herpesvirus 1 (BHV-1) and neurological disease", *Vet Med. B.*, 33, 303-310, 1986.

- Schudel A.A. Herpesvirus bovino-1 como agente etiológico de encefalitis en bovinos, Rev. Med. Vet, Vol. 65 N° 3 168-172. 1984.
- Scott A.C., Wells G.A., White H. & Dawson M. Bovine spongiform encephalopathy: detection and quantitation of fibrils, fibril protein (prP) and vacuolation in brain. Veterinary Microbiology 23, 295-304, 1990.
- The Bovine Spongiform Encephalopathy Order 1988. Statutory Instrument No. 1039. London: Her Majesty's Stationary Office, 1988.
- UK CJD surveillance Unit 26 Report, 2017.
- Wells G.A.H., Cranwell M.P. and Ryan J.M. Bovine spongiform encephalopathy; epidemiological studies. Veterinary Record 123, 638-644, 1988.
- Wells G.A.H., Scott A.C., Johnson C.T., Gunning R.F., Hancock R.D., Jeffrey M., Dawson M. and Bradley R., A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. Vet Record 121, 419-420, 1987.
- Wells G.A.H., Wilesmith J.W., McGill I.S. Bovine spongiform encephalopathy: a neuropathological perspective, Brain Pathology 1, 69-78, 1991.
- Wells G.A.H., Scott A.C., Johnson C.T. et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. Vet Rec 1987;121:419-420.
- Wells G.A.H., Scott A.C., Johnson C.T. et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. Vet Rec 1987;121:419-420.
- Wilesmith J.W., Ryan J.B. and Atkinson M.J. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies on the origin. Veterinary Record 128, 199-203, 1991.
- Wilesmith J.W., Ryan J.B. and Atkinson M.J. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies on the origin. Veterinary Record 128, 199-203, 1991.
- Wilesmith J.W., Ryan J.B.M., Atkinson M.J. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies on the origin. Vet Rec 1991;128:199-203 .
- Wilesmith J.W., Ryan J.M., Hueston W.D. and Hoinville L.J. Bovine spongiform encephalopathy: descriptive epidemiological features 1985-1990, Veterinary Record 1991.
- Wilesmith J.W., Wells G.A.H, Cranwell M.P, Ryan J.M.B. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. Vet Rec 1988;123:638-644.
- Wilesmith J.W. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological factors associated with the emergence of an important new animal pathogen in Great Britain. Semin Virol 1994;5:179-187.

## LAS ENFERMEDADES PRIÓNICAS EN HUMANOS Y ANIMALES

Las enfermedades priónicas son neurodegenerativas, con largos tiempos de incubación antes de la aparición de síntomas, siempre fatales, poco frecuentes, transmisibles, en algunos casos hereditarias, y afectan a humanos y animales. Se las denomina Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EET). La primera descripción de una EET humana se realizó hace casi un siglo, y hace más de 200 años se reportó por primera vez una EET de animales, el “*scrapie*”, pero la difusión de las características y profundización de los estudios científicos sobre estas enfermedades se intensificaron a partir del surgimiento de la Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB/BSE) o “enfermedad de la vaca loca”, y la posteriormente comprobada posibilidad de su transmisión al humano. Aunque la naturaleza del agente etiológico no está claramente definido, la evidencia científica muestra que el mismo es, o está muy asociado a, una isoforma parcialmente resistente a proteasas de una proteína celular normal, la proteína del prion, (Pr<sup>PC</sup>). En caso de que exista una EET, Pr<sup>PC</sup> adopta un plegamiento particular que le confiere la mencionada resistencia a proteasas, constituyendo entonces PrP<sup>res</sup>, PrP<sup>TSE</sup> o PrP<sup>Sc</sup> (la última denominación se debe a “*scrapie*”, EET de ovinos y caprinos). La PrP<sup>TSE</sup> no es degradada y forma acúmulos, muchas veces con propiedades amiloides. Estos acúmulos producen signos clínicos y lesiones específicas según la EET. La *Tabla 1* (ver Introducción) muestra la lista de EET conocidas hasta el momento de escribir este trabajo.

### Breve historia del hallazgo de enfermedades priónicas en humanos y animales

Las EET de humanos y animales han sido descritas muchos años antes de que fueran agrupadas como entidades con características y etiología comunes. En esta sección del trabajo trataremos de hacer una breve cronología de la evolución del conocimiento sobre las enfermedades del grupo. Ya hemos mencionado que la etiología no está totalmente establecida, pero se conoce que la patogenia depende de un plegamiento especial de la proteína del prion celular, Pr<sup>PC</sup>, presente en los mamíferos, cuya función no está aún bien definida.

La primera EET descrita fue el “*scrapie*” de ovinos y caprinos. Se ha sugerido que circulaba en el norte de Europa y en el imperio Austro-Húngaro antes del S. XVIII, atribuyéndose su difusión en Gran Bretaña a la introducción de ovinos de España, (Brown y Bradley, 1998). Durante los S. XVIII y XIX la enfermedad se diseminó debido a la práctica de crianza endogámica para mejorar la calidad de la lana, y aunque la prevalencia disminuyó a fines de S. XIX principios del S. XX, nunca dejó de existir. Simultáneamente, descripciones de enfermedades de ovinos y caprinos en países del Norte de Europa coincidían con las características de “*Scrapie*” (Brown y Bradley, 1998). En 1936 se transmitió “*Scrapie*” de ovino a ovino (Cuillé y Chelle, 1936, citado por Brown y Bradley, 1998) y en 1939 de ovino a

caprino (Cuillé y Chelle, 1939), y 25 años más tarde a ratón (Chandler R.L., 1961), demostrando la transmisibilidad de la enfermedad. El “*scrapie*” en caprinos ha sido descrita en Europa y América del Norte (Detwiler y Bailys, 2003).

En cuanto a las EET de los humanos, el “Kuru”, que afectaba a un grupo de nativos (tribu Fore) de Papua –Nueva Guinea– caracterizado por temblores (“kuru” en el idioma local), había sido observado por conquistadores portugueses en el S. XVI (Toro González et al., 2015). Aunque existen discrepancias con respecto a cuáles fueron los primeros casos conocidos de CJD, se considera que las descripciones de Creutzfeldt y Jakob, de 1920-1921 (Toro González et al., 2015; Zabel y Reid, 2015) son las primeras que se ajustan a los criterios establecidos posteriormente para las EET.

A mediados del S. XX Zigas, Klatzo y Gajdusek, establecieron la similitud entre las lesiones histopatológicas en Sistema Nervioso Central (SNC) de Kuru y CJD (Gajdusek y Zigas, 1957; Klatzo et al., 1959). El estudio de “*scrapie*” de ovinos y caprinos y Kuru/CJD de humanos se realizaban en paralelo, hasta que el Dr. Hadlow J., veterinario que trabajaba con “*scrapie*”, observó que tenían las mismas características clínicas e histopatológicas (Hadlow J., 1959). En 1966. se publicó la transmisión experimental de Kuru a chimpancés (Gajdusek D.C. et al., 1966), lo que constituyó una evidencia más de que “*scrapie*” y las EET humanas que se conocían en ese momento formaban un único grupo de enfermedades, ya que además de características clínico-patológicas compartían la transmisibilidad. Estudios antropológicos concluyeron que la gran proporción de casos de Kuru en el grupo Fore se debía a la práctica ritual de ingesta de SNC de los muertos, sobre todo por parte de niños y mujeres, que eran la subpoblación más afectada. La eliminación de esta práctica llevó a la desaparición de nuevos casos de la enfermedad.

Creutzfeldt Jakob es una enfermedad esporádica (sCJD). Posteriormente se describieron casos familiares de CJD (fCJD) y otras EET familiares (GSS, FFI). La evolución de las herramientas científicas permitió pasar de los estudios clínicos y patológicos a estudios moleculares, diferenciando características genéticas entre las distintas enfermedades e incluso estableciendo tipos y subtipos dentro de algunas de ellas. El 85% de los casos de CJD es esporádico (en general se considera 1 por millón de habitantes por año, pero MacKenzie y Will en 2018 consideraron que el número actual es 1,5-2 casos por millón de habitantes por año), habiéndose descrito recientemente una variante genotípica, denominada VPSP<sub>r</sub> (Ironsides et al., 2017; Diack et al., 2014) en la que PrP presenta grados variables de sensibilidad a proteasas. Con respecto a los casos de EET familiares, un estudio realizado en Europa investigando la historia y antecedentes de numerosos de esos casos, estableció que una fracción significativa de los mismos no presentaban antecedentes familiares, por lo que se ha propuesto denominarlas “EET genéticas” (Kovács et al., 2005).

La variante de CJD, vCJD, descrita por primera vez en el RU en 1996; es una zoonosis producto del consumo de alimentos derivados de bovinos con EEB/BSE, que se describirá más adelante.

En 1974 se describió por primera vez la transmisión iatrogénica de CJD, debida a trasplante de córnea de un paciente que había fallecido de sCJD (Duffy et al., 1974), agregándose entonces al grupo la iCJD. Posteriormente se encontraron otras formas de transmisión iatrogénica, (a través de electrodos contaminados, de hormona de crecimiento extraída de cadáveres, de injerto de duramadre, de transfusión sanguínea en el caso de vCJD). Esto ha llevado a nuevas prácticas de seguridad, higiene y tratamiento de residuos probablemente contaminados con alguna EET humana, incluido el desarrollo de nuevos materiales que permitan tratamientos de descontaminación específicos.

Con respecto a las EET animales, solo se había descrito el "*scrapie*", hasta que se detectó el primer brote de la encefalopatía transmisible del visón (TME) en un criadero de visones en Estados Unidos de Norteamérica en 1947. Desde entonces se han producido pocas epidemias en ese país, siempre en grupos de criadero (Baron et al., 2007). El agente causal de esta enfermedad no está claramente establecido. Inicialmente se atribuyó el origen de la infección al alimento contaminado con "*scrapie*" (Hartsough et al., 1965), pero los resultados experimentales de inoculación dieron resultados contradictorios: la inoculación intracerebral de visones de EE.UU. de Norteamérica (EUA) con cepas de "*scrapie*" de ese país produjo signos neurológicos, no así la inoculación con cepas del RU. La alimentación de visones con "*scrapie*" no produjo enfermedad, y en el último brote, reportado en 1985, el alimento consumido no poseía material de ovinos o caprinos, sino que era de origen bovino, de "*vacas caídas*". Para analizar la posibilidad de que en ese brote la TME fuera de origen bovino, Marsh y Bessen, 1993, inocularon intracerebralmente dos bovinos con extractos de cerebros de estos visones: ambos bovinos desarrollaron enfermedad y murieron, sugiriendo que en los EE.UU. de Norteamérica existe una EEB diferente a la de Europa (The Center for Food Security and Public Health, Iowa State University, 2016). Mediante pasajes seriados de extractos de cerebros de visones con TME por cerebro de hámsteres obtuvieron dos cepas diferentes biológica y bioquímicamente de TME, que se denominaron Drowsy (DY), porque producía enfermedad de evolución lenta y Hyper (HY), de evolución mucho más rápida (Bessen y Marsh, 1992). Sucesivos brotes en otros establecimientos indicaron que el agente etiológico está presente en el alimento, pero aún no se ha definido exactamente cuál es el componente que produce la enfermedad, aunque experimentalmente se ha observado que tanto el material infectado con EEB/BSE como con "*scrapie*" producen TME, y que ésta produce "*scrapie*" en ovinos y BSE en bovinos. Recientemente, comparando los resultados de inocular ratones transgénicos que expresan PrP ovina con TME pasado por cerebro bovino (TMEbov), BSE clásica (cBSE, ver más adelante) y con los dos tipos (H y L) de BSE atípica (ver más adelante), se observó que H-BSE no

produjo efecto, y que las características clínicas y patológicas producidas por L-BSE son iguales a las producidas por TME (Baron et al., 2007), implicando similitud entre TME y L-BSE. El último reporte de TME en EE.UU. de Norteamérica fue en 1985. La enfermedad se ha extendido a criaderos de Canadá, Finlandia, Noruega y la ex Unión Soviética. Son necesarios más estudios sobre el agente causal de TME, ya que experimentalmente se ha transmitido a diversas especies, incluidos macacos y mono ardilla (The Center for Food Security and Public Health, Iowa State University, 2016), por lo que no debe descartarse la posibilidad de transmisión al humano. Por inoculación intracerebral a otras especies se ha detectado infectividad de TME en hígado, bazo, ganglio retrofaríngeo y otros órganos de visones infectados, aunque no parece haber contagio de visón a visón (The Center for Food Security and Public Health, Iowa State University, 2016).

La EET de los cérvidos, denominada Enfermedad Desvastadora Crónica de los Ciervos (CWD), fue descrita por primera vez en criaderos de cérvidos en Colorado, EEUU de Norteamérica en 1967, pero no se reconoció como EET hasta 1978 (Greenlee y Greenlee, 2015). En cérvidos salvajes se reportó por primera vez en 1981 (Belay et al., 2004). Desde entonces se ha distribuido en 24 estados en ese país, ha pasado a Canadá, y se ha encontrado en Corea del Sur, originada en cérvidos importados de Canadá (Sohn et al., 2002; Kim et al., 2005). Recientemente, se reportaron por primera vez casos en Europa (Noruega), Benestad et al., 2016; Finlandia, <http://cwd-info.org/moose-dies-of-cwd-for-1st-time-in-finland/>.

El origen de CWD es desconocido, aunque su diseminación a animales salvajes probablemente se deba a transmisión de animal a animal a través de secreciones, o contaminación del agua donde abrevan, en pasturas y heces. Aunque, como todas las EET, es una enfermedad poco frecuente, su diseminación es preocupante por la probabilidad de pasaje al humano. Estudios recientes, de ambientes naturales donde se presenta la enfermedad han señalado la probabilidad de que la contaminación ambiental (suelo, agua, plantas y heces) puede jugar un rol fundamental en la conservación del prion, y que controlando esos factores podría llegar a controlarse la diseminación de la enfermedad (Zabel M. y Ortega A., 2017).

En los países donde se ha reportado, se mantiene una estricta vigilancia, debe informarse si hay sospecha de enfermedad en ciervos en cautiverio o salvajes, y es obligatorio remitir la cabeza del animal del que se sospecha la enfermedad o de los que se cazan, a los laboratorios oficiales para su análisis.

Se han realizado estudios para analizar la especial barrera de especie de CWD, que han demostrado que la transmisión por vía intracerebral ic, con resultados positivos en bovinos y ovinos, pero con resultados negativos por vía oral (Kurt y Sigurdson, 2016).

Con respecto a la transmisión al humano, los trabajos más importantes son los que han intentado transmitir CWD a macacos cinomolgus, el mejor modelo animal del ser humano. El trabajo con este modelo es importante teniendo en cuenta lo que ocurre con el “*scrapie*”, ya que aunque no se ha establecido relación entre el contacto de humanos con ovinos o caprinos infectados con “*scrapie*” y EET humanas, el “*scrapie*” se transmite a macacos cinomolgus, con período de incubación de 10 años, mucho mayor que el de la transmisión de EEB/BSE a humanos. Por lo tanto, no debe descartarse la posibilidad de transmisión de CWD a macacos con un tiempo de incubación mayor que los conocidos, y, en tal caso, no debe descartarse la posibilidad de transmisión al ser humano.

Para investigar la posibilidad de pasaje de CWD al humano se realizaron experiencias de inoculación de primates no humanos por vía intracerebral ic u oral con extractos de alta infectividad de cerebros de cérvidos infectados con CWD. Los estudios publicados hasta el momento (marzo 2019) han demostrado que los monos ardilla son susceptibles, mientras los resultados con macacos cinomolgus son contradictorios: en un caso no se encontró transmisión de la enfermedad después de 11 y 13 años post inoculación (Race et al., 2018), pero resultados de un estudio iniciado en 2009 por científicos canadienses y alemanes, presentados el 10 de julio de 2017 en la conferencia electrónica del Center for Disease Control, el “Council of State and Territorial Epidemiologists/National Association of State Public Health Veterinarians” indican la transmisión de CWD a macacos cinomolgus entre 6 y 7 años después de la inoculación de diferentes tejidos infectados por distintas vías (ic, oral, transfusión de sangre), siendo destacable la inoculación por vía oral de homogenatos de tejido muscular, que produjo enfermedad con resultados histopatológicos y bioquímicos positivos en 3 de los 5 macacos inoculados (<https://www.cdc.gov/prions/cwd/transmission.html>). Dados los largos tiempos de incubación en el caso de “*scrapie*”, debe esperarse más tiempo para tener los resultados definitivos. El uso de homogenados de tejido muscular es importante dado que éste es el tejido consumido por el humano. Un factor importante a tener en cuenta es que existen diferencias entre las cepas de CWD empleadas en ambos estudios, lo que también podría influir en los resultados.

Siguiendo el orden cronológico, en 1986 se reportó el primer caso de Encefalopatía Espongiforme Bovina, EET/BSE, en el RU, que es hasta el momento la única que ha demostrado ser zoonosis, como se temió desde la detección de los primeros casos. Originó la vCJD, reportada en 1996. Más adelante se profundizará la discusión sobre estas dos enfermedades.

En 2018 se reportaron los resultados de una investigación para detectar EET de dromedarios (*Camelus dromedarius*) con signos clínicos compatibles con EET en un matadero de Argelia. El 3% de los animales ingresados presentaba este tipo de signos. Tres de esos animales presentaron lesiones características de EET y depósi-

tos de PrP<sup>Sc</sup> en tejido cerebral y linfoide. El análisis bioquímico de la PrP<sup>Sc</sup> detectada demostró que no se trata de PrP de “scrapie” ni de EEB/BSE, es decir que muy probablemente es una nueva EET de rumiantes (Babelhadj et al., 2018), denominada Enfermedad Priónica de los Camélidos (PCD, por su sigla en inglés). Se ignora cuál podría ser el origen de la enfermedad, y, debido a la falta de programas de vigilancia, si existe en otras poblaciones con EET. Normalmente los dromedarios se alimentan con pasturas, y en algunos casos con desechos que se acumulan en las cercanías de las plantas petroleras (Babelhadj et al., 2018). Los dromedarios están ampliamente distribuidos principalmente en el norte y este de África, y en menor proporción en oriente medio y parte de Asia, constituyendo la principal fuente de carne y leche para millones de personas, y un medio de transporte común. En los últimos años se ha incrementado la crianza y comercialización en zonas periurbanas (Babelhadj et al., 2018), por lo que el hallazgo indica la necesidad de realizar análisis de factores de riesgo de pasaje de la enfermedad entre establecimientos y seres humanos. También es necesario establecer si existen factores genéticos o de manejo en la población de estos animales que constituyan riesgo de diseminar la enfermedad. La amplia circulación de los camélidos en el desierto y norte africano involucra gran número de cruces entre diferentes especies, por lo que *a priori* se supone que no hay diferencias genéticas importantes o fácilmente detectables, pero constituyen un elemento a considerar en los análisis de riesgo. Tampoco existen en el área programas de vigilancia sistematizados para EET humanas, por lo que será difícil establecer si existe riesgo de pasaje de esta EET de los camélidos al ser humano.

### **Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB/BSE)**

La EET del bovino, Encefalopatía Espongiforme Bovina/Bovine Spongiform Encephalopathy (EEB/ BSE) se describió por primera vez en el RU en 1987 (Wells et al., 1987). Epidemiológicamente se ha establecido que se originó en el consumo de alimento balanceado (harina de carne y hueso (HCH), preparada a partir de desechos ovinos, caprinos, bovinos, etc.) por el ganado bovino (Wilesmith J.W., 1994). Este alimento se había usado tradicionalmente en el RU y en los países europeos en general durante siglos, pero hubo una modificación en el método de preparación del mismo introducida a fines de los años 70 del S. XX, para disminuir costos (que habían aumentado debido al alza del precio del petróleo).

¿Por qué la EEB/BSE apareció en el RU con características de epidemia, y no en el resto de Europa? Según los estudios epidemiológicos fue así porque, comparándola con el resto de Europa, en el RU existía una muy alta proporción de ovinos con “scrapie”, y esa alta proporción del agente infeccioso se encontraba en la mezcla de carcasas empleada en la preparación de HCH (Brown P., 2001). Los restos de bovinos infectados se habrían sumado a los de ovinos con “scrapie”, amplificando la concentración del agente causal por ese reciclado. Evidencias que

apoyan esta hipótesis son el hecho de que la enfermedad no se encontró en países en los que los animales se crían de manera extensiva, alimentándose con pasturas, y la gradual disminución del número de casos de EEB/BSE a partir del tiempo promedio de incubación de las EET animales, 5 años, después de la prohibición del uso de HCH en 1988, reforzada más adelante para asegurar su estricto cumplimiento. Se agregó además el requisito de eliminar los materiales específicos de riesgo (tejido nervioso, derivados de SNC). En 1987 se había nombrado un grupo de trabajo dirigido por el profesor Richard Southwood para investigar las posibles consecuencias para la salud humana de la infección en el bovino. Este grupo en 1989 aconsejó eliminar determinados órganos de la alimentación infantil, prohibición que se extendió a los alimentos de toda la población.

La detección relativamente reciente de casos de EEB/BSE "atípica" (Boujon et al., 2016), que se presentaron en animales mayores de 8 años, nacidos varios años después de las prohibiciones del uso de HCH, sugieren que el origen de la ahora denominada EEB/BSE "clásica" podría haber sido el agente de este tipo de EEB/BSE espontánea, dado que para la elaboración de HCH se emplean tanto restos ovinos como de bovinos. Sin embargo, la alta prevalencia de "scrapie" en la población ovina británica favorece la hipótesis de que fue el origen del agente de BSE. Estudios moleculares de PrP<sup>Sc</sup> de diferente origen mostraron que un tipo de esta proteína, denominado CH1641 presenta características bioquímicas similares a la de EEB/BSE clásica (Stack et al., 2002).

Dado el largo tiempo de incubación de las EET, aunque el cambio en la elaboración de HCH ocurrió a fines de la década de 1970, los primeros casos de EEB/BSE se detectaron en 1986. Desde la primera descripción se temió que BSE resultara ser zoonótica, por lo que sucesivamente se tomaron medidas para evitar la diseminación de la enfermedad (prohibición del uso de HCH, análisis de material de SNC de los animales de mataderos y frigoríficos, eliminación de los denominados Materiales Específicos de Riesgo, obligación de reporte de casos de animales con signos clínicos neurológicos sospechosos, establecimiento de programas de vigilancia). Sin embargo, dado que el RU exportaba bovinos, derivados, y HCH al resto de Europa y el mundo, la enfermedad se difundió al continente y otros países. También se encontraron casos en América del Norte, Israel, Japón, e importados 2 casos en Omán y 1 en las Islas Malvinas. Las medidas de control adoptadas resultaron en la disminución del número de casos, siendo el total hasta 2015, unos 185000 en el RU, y 1260 en el resto de Europa, incluyendo 60 nacidos después de la implementación de la prohibición del uso de HCH. Veintiséis casos se informaron en América del Norte, y 2 en Brasil.

La antes mencionada EEB/BSE atípica presenta dos variantes, denominadas H y L según las características clínicas de la enfermedad y las moleculares de PrP<sup>Sc</sup>. Los casos de EEB/BSE no importados de países europeos que ocurrieron en Sudamérica, son de EEB/BSE atípica. Es necesario realizar estudios para establecer si real-

mente la “atípica” es una EEB/BSE espontánea, es producto de algún factor de riesgo aún no establecido, o, como indican los trabajos de Boujon, (2016), es el origen de la epidemia de EEB/BSE que se amplificó por medio de la alimentación con HCH contaminada.

El número de casos de vCJD, transmitida por cBSE, es alrededor de 230, pero dados los largos tiempos de incubación de estas enfermedades, podrían presentarse nuevos casos. Debe también considerarse que no todos los países mantienen un sistema de vigilancia de EET humanas, por lo que puede haber más casos de los reportados. Se suponía que el brote de vCJD ya había sido superado, aunque siempre existió el temor de una “segunda ola”, por lo que debe mantenerse siempre una estricta vigilancia de los casos de enfermedades priónicas humanas. Recientemente se ha reportado la detección de un caso de vCJD en un paciente con determinante genético no encontrado antes en quienes padecían esta enfermedad (MacKenzie G. y Will R., 2018).

La descripción de EEB/BSE y su transmisión al humano provocó un incremento notable de las investigaciones sobre el tema, el establecimiento de programas de vigilancia para la detección de este tipo de enfermedades en diferentes especies, teóricamente a nivel mundial, así como estudios aplicando tecnologías de avanzada para definir el agente etiológico y las diferencias entre los agentes de las diferentes EET. Esto llevó a la descripción de nuevas EET en animales, directamente relacionadas con EEB/BSE: la Encefalopatía Espongiforme Felina, que afectó a gatos y grandes félidos en cautiverio, se ha atribuido al consumo de material de ovejas con “*scrapie*” y de bovinos con EEB/BSE: la Encefalopatía de Ungulados Exóticos (EUE) se ha observado en ungulados de origen africano en zoológicos del RU, atribuyéndose su presencia al consumo de HCH contaminada.

Es de hacer notar que en el RU se realizó una exhaustiva investigación para establecer cuáles fue el origen de la epidemia, y cómo y por qué se transmitió al ser humano (“The BSE inquiry” <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20060525120000/http://www.bseinquiry.gov.uk/pdf/index.html>).

Recientemente se detectó la ya mencionada CPS en dromedarios, con características histopatológicas y de PrP<sup>Sc</sup> propias, bien diferenciadas de las de “*scrapie*” y EEB/BSE. Dado que los camélidos son comúnmente usados como medio de transporte y alimentación en los grandes desiertos, y que existe una gran población trashumante de estos animales en África y Asia, será fundamental establecer programas de vigilancia, determinar el origen de las infecciones, si existe en la población de camélidos salvajes, si hay evidencia de posible transferencia al humano y otros factores que puedan afectar la sanidad pública y animal.

## La etiología de las EET

Existe alguna controversia con respecto al agente etiológico, pero se conoce que éste consiste en o involucra de manera muy importante a una proteína denominada Proteína del Prion (PrP). Cuando comenzó el estudio de las EET se consideraba que eran producidas por virus lentos, debido a los muy largos tiempos de incubación. El entonces desconocido agente etiológico presentaba similitudes con los agentes virales: transmisibilidad, existencia de cepas con distintos tiempos de incubación que afectan diferentes especies, tamaño similar a virus pequeños. Pero también presenta diferencias importantes con los virus: no induce respuesta de anticuerpos, es resistente a los agentes inactivantes (calor, radiaciones, nucleasas), la sensibilidad a proteasas y detergentes es leve, y, fundamentalmente, por ningún método se puede detectar un ácido nucleico asociado a la infectividad. En la segunda mitad del S. XX varios investigadores sugirieron que el agente etiológico podría carecer de ácido nucleico, y ser solamente proteína. Alper et al., (1966) se basaron en la alta resistencia y en el pequeño tamaño del agente de "*scrapie*" según surgía de la inactivación con radiación ionizante y UV, Pattison y Jones (1967) propusieron que se trataba de una pequeña proteína de carácter básico, y Griffith elaboró una hipótesis basada en cálculos de la energía necesaria para que una proteína se replique (Griffith, 1967). Por otro lado, Parry H.B. (1962, 1964, 1983) realizó minuciosas observaciones de la incidencia de "*scrapie*" en diferentes razas ovinas del RU, concluyendo que se trataba de una enfermedad genética. Estos antecedentes son solo una fracción de los muchos trabajos que complicaban las definiciones del agente de las EET. El trabajo de Parry es destacable porque realmente existen determinantes genéticos en "*scrapie*", es decir que ésta, como todas las EET, incluye componentes genéticos.

En 1982 Stanley Prusiner formuló la "hipótesis del prion" (Prusiner S.B., 1982; 1998), creando el término "*prion*" para la proteína asociada a todas estas enfermedades, desde entonces denominada PrP. La afirmación de que una proteína fuera un agente infeccioso provocó muchísimas discusiones, ya que se argumentaba que estaba en contra del "dogma fundamental de la biología molecular", que dice que toda proteína tiene un ácido nucleico que determina su composición y su estructura, y en el caso de PrP no se había encontrado ese ácido nucleico. Experiencias posteriores del grupo de Prusiner demostraron que ese ácido nucleico también existía para PrP, y se encontraba en las células "normales", es decir, no infectadas (Oesch et al., 1985).

PrP presenta dos formas: PrP<sup>C</sup>, que es la proteína celular normal, no asociada a enfermedad, y PrP<sup>Sc</sup>, resistente a proteasas, presente en las EET, también denominada PrP<sup>Sc</sup>. La denominación Sc alude al "*scrapie*", que fue usada como modelo para el estudio de las enfermedades humanas. Aunque esta hipótesis ha sido muy discutida, y aún hay discusiones al respecto, la evidencia científica acumulada en estos años la apoyan sin dudas razonables. Determinados polimorfismos en los

aminoácidos de algunas posiciones de la PrP<sup>C</sup> establecen diferencias entre las distintas enfermedades. El gen de PrP se denomina *PRNP* (algunos autores emplean la denominación *Prnp* para el gen de los animales). Recientemente se observó que la población resistente al Kuru en Papua Nueva Guinea presenta un cambio en un aminoácido de PrP<sup>C</sup> que no se ha encontrado en ninguna otra población, que confiere resistencia a la infección experimental de ratones transgénicos expresando esa proteína con PrP<sup>Sc</sup> (Asante E. A et al., 2015). Ese cambio eventualmente, de continuar la práctica del canibalismo, hubiera llevado a la desaparición de la enfermedad por la supervivencia de los individuos con esa mutación. Este hallazgo es una contribución más a la validez de la hipótesis del prion.

En forma muy resumida, el mecanismo de infección de PrP<sup>Sc</sup> consistiría en inducir en la proteína celular normal PrP<sup>C</sup> una modificación estructural tal que la proteína pasaría a tener las propiedades PrP<sup>Sc</sup>, que se acumularía debido a su resistencia a proteasas, produciendo el daño celular característico. La diferencia de sensibilidad a proteasas se debe a cambios en la distribución espacial de los aminoácidos que forman la proteína, que en PrP<sup>C</sup> se distribuyen formando predominio de hélices, y en PrP<sup>Sc</sup> pasan a formar predominantemente estructuras lineales plegadas, que son resistentes a la acción de las proteasas. Se discute si existe algún otro factor involucrado, o si el agente causal del daño es un intermediario que se formaría por interacción entre PrP<sup>C</sup> y PrP<sup>Sc</sup>.

## Diagnóstico de EEB/BSE

### 1. Métodos

No hay diagnóstico de certeza *ante mortem*, aunque el diagnóstico inicial, en las primeras descripciones de Scrapie, era meramente clínico. Al ir progresando la investigación científica se desarrollaron nuevas técnicas, comenzando por el diagnóstico histopatológico, y más adelante al diagnóstico basado en la detección de PrP<sup>Sc</sup> por técnicas inmunohistoquímicas (IHC), seguidos por ensayos basados en la diferencia de sensibilidad a proteasa (específicamente proteinasa K) y detergentes de PrP<sup>C</sup> y PrP<sup>Sc</sup>, que, como se mencionara más arriba, es sólo parcialmente sensible a proteasas. Como se mencionó antes, existen diferentes características en las diferentes EET, muchas veces debidas a diferencias en PrP<sup>Sc</sup>, que se reflejan en diferencias en el tamaño de las fracciones en que puede dividirse esta forma de PrP. PrP<sup>C</sup>, la proteína celular normal, es totalmente sensible a proteasas.

Del mismo modo, cuando se comenzaron a detectar casos de EEB/BSE, los signos clínicos claramente neurológicos y la negatividad de los diagnósticos para otros agentes neurológicos llevaron a realizar observaciones histopatológicas de cerebro, observándose las vacuolas características de las encefalopatías espongiiformes. La obtención de anticuerpos reactivos con PrP permitió establecer la presencia de depósitos de PrP<sup>Sc</sup> en el tejido lesionado (IHC).

La necesidad de controlar el estado sanitario con respecto a EET/BSE del gran número de bovinos destinado a consumo humano en el RU llevó al desarrollo de los que en principio se denominaron “test rápidos”, basados en la reacción PrP<sup>Sc</sup>-anticuerpo, con amplificación de la señal indicadora de esta unión con alguna coloración producto de la acción de una enzima unida a un anticuerpo contra el anticuerpo contra PrP. Tanto estos test como la IHC mejoraron con el uso de anticuerpos monoclonales contra PrP, de mayor especificidad. El desarrollo de la metodología denominada inmunoelectrotransferencia, o “Western blot” (Wb) permitió diferenciar bioquímicamente las PrP<sup>Sc</sup> asociadas a diferentes EET, no solamente a la bovina. La metodología se basa en la diferente movilidad de proteínas de distinto tamaño cuando se someten a una corriente eléctrica en condiciones determinadas.

Inicialmente solo se aceptaban la histopatología y la IHC para el análisis de cerebros de bovinos en mataderos/frigoríficos. Los test rápidos fueron sometidos a pruebas muy estrictas en condiciones muy controladas en bovinos de campo y de frigoríficos/mataderos antes de ser aceptados por las autoridades de salud animal y humana del RU y por la Organización Mundial de Salud Animal, u Oficina Internacional de Epizootias (OIE).

El Capítulo 3.4.5 del Manual de Técnicas de Diagnóstico y las Vacunas para los Animales Terrestres de la OIE establece la metodología a seguir para el análisis ([http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/3.04.05\\_B-SE.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.04.05_B-SE.pdf))

## 2. *Procesos del diagnóstico*

Inicialmente debe investigarse si los signos de enfermedad neurológica se deben a algún agente viral, bacteriano, fúngico, tóxico, proceso metabólico, etc. Si esta búsqueda resulta negativa se debe investigar la presencia de EEB/BSE. (Tabla 4).

**TABLA 4. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO**

Métodos analíticos disponibles para el diagnóstico de la Encefalopatía Espongiforme Bovina y sus propósitos ([http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/3.04.05\\_BSE.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.04.05_BSE.pdf))

Método	Propósito					
	Determinar ausencia de circulación del virus en la población	Demostrar ausencia de infección antes del desplazamiento	Contribuir a las políticas de erradicación	Confirmar casos clínicos	Determinar la prevalencia de la infección–vigilancia	Determinar el estado inmunitario en animales o poblaciones tras la vacunación
<b>Identificación del agente</b>						
Inmuno-histoquímica	n/a	n/a	++	+++	++	n/a
Inmuno-electro-transferencia	n/a	n/a	++	+++	++	n/a
Pruebas rápidas de cribado	n/a	n/a	+++	+	++	n/a
Histopatología	n/a	n/a	+	+	+	n/a

Clave: +++ = método recomendado; ++ = método idóneo; + = puede utilizarse en algunas situaciones, pero el coste, la fiabilidad y otros factores limitan mucho su aplicación; – = no adecuado para este propósito; n/a = no apropiado para este propósito; n/a = no aplicable.

Aunque no todas las pruebas clasificadas como +++ o ++ han sido validadas formalmente, su uso sistemático y hecho de que se hayan utilizado ampliamente sin resultados dudosos las hace aceptables. ([http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/3.04.05\\_BSE.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.04.05_BSE.pdf))

La OIE establece algoritmos para asegurar el diagnóstico, empleando alguno de los test rápidos comerciales, y, en caso de resultado positivo, aplicar otro test rápido, e incluyendo un control positivo y uno negativo. Uno de los dos test empleados debe ser un Wb. [OIE rules for the official confirmation of BSE in bovines (based on an initial reactive result in an approved rapid test) by using a second rapid test. <https://science.vla.gov.uk/tse-lab-net/documents/tse-oie-guide.pdf>]. La combinación de pruebas debe incluir un método de Wb, ya que proporcionará datos complementarios útiles para la caracterización fenotípica de la muestra en ausencia de un examen de tejido fijado. Esta confirmación final se debe realizar en el Laboratorio Nacional de Referencia.

La siguiente matriz presenta un medio simple de identificar test secundarios para los test rápidos.

**TABLA 5: COMBINACIÓN DE TEST RÁPIDOS PARA DIAGNÓSTICO DE EEB/BSE POSITIVO.**

		Segundo test para confirmación				
		IDEXX HerdChek®BSE	Roboscreen BetaPrion®	Prionics® Check Western	Prionics® Check PrioSTRIP	Bio-Rad TeSeE®
Primer test aplicado	IDEXX HerdChek® BSE		-	+	-	-
	Roboscreen BetaPrion®	-		+	-	-
	Prionics® Check Western	+	+		+	+
	Prionics® Check PrioSTRIP	-	-	+		-
	Bio-Rad TeSeE®	-	-	+	-	

(<https://science.vla.gov.uk/tse-lab-net/documents/tse-oie-guide.pdf>)

- +Dos test que pueden combinarse para confirmar un caso positivo de EEB/BSE.
- Dos test que NO deben combinarse para confirmar un caso positivo de EEB/BSE.

El Western Blot de Bio-Rad ha sido aprobado recientemente por la OIE y puede usarse como test de confirmación.

Si la prueba secundaria da resultado negativo es insuficiente para definir un caso como negativo tras un resultado positivo en la prueba principal. Por tanto, los casos sospechosos de EEB/BSE con resultados discordantes en la prueba rápida deben volver a analizarse mediante Wb o IHC para demostrar la PrP<sup>Sc</sup> o, en el caso de que no se disponga de estos métodos, mediante histopatología. Si el resultado inicial no se confirma por histopatología, las muestras deben enviarse a un Laboratorio de Referencia de la OIE para volver a realizar los análisis.

Algunos países establecieron mecanismos propios para la evaluación, que han sido aprobados por la OIE. Estados Unidos de Norteamérica, Canadá y Japón tienen protocolos para la vigilancia de EEB/BSE (ver OIE: Validación y certificación de Pruebas de Diagnóstico, <https://science.vla.gov.uk/tse-lab-net/documents/tse-oie-guide.pdf>).

### 3. Otros métodos de diagnóstico

La inoculación de ciertas cepas de ratones con el material en estudio es útil, pero tiene el inconveniente de que los tiempos de incubación de la enfermedad en roedores es muy largo (un año o más). El método es muy conveniente para evaluar diferencias entre diferentes tipos de EEB/BSE en muestras positivas.

Hay métodos basados en la amplificación del posible agente infectante por incubación con material infectado conocido (Orrú et al., 2012; Murayama et al., 2010) que se encuentran en período de evaluación para su uso masivo.

## CJD y vCJD

### - Características, diagnóstico

Como se mencionó anteriormente, desde el momento en que se caracterizó EEB/BSE como una EET se temió la transmisión al ser humano. Por este motivo se tomaron medidas para controlar la propagación de la epidemia (prohibición de HCH, programas de vigilancia activa), y para evitar/disminuir el probable impacto en la salud pública (prohibición de comercialización de los denominados Materiales Específicos de Riesgo, MER, vigilancia en animales de frigoríficos/mataderos, medidas de control en materiales de origen bovino que se importaran de países donde se hubieran presentado la enfermedad o que tuvieran riesgo de su presencia). La controversia con respecto a la probabilidad de que EEB/BSE fuera una zoonosis fue general, y estuvo influenciada en algunos casos por intereses políticos y económicos.

La CJD esporádica (sCJD) se presenta en individuos de edad promedio 60 años, es de evolución rápida (meses), y tiene ciertas características clínicas y fisiológicas observables *in vivo* (electroencefalograma, imagen de resonancia magnética y tomografía computarizada características, presencia de las proteínas 14-3-3 y tau en líquido céfalo-raquídeo) (“WHO recommended standards and strategies for surveillance, prevention and control of communicable diseases”, Organización Mundial de la Salud, [www.who.int/search?query=cjd+diagnostic&page=](http://www.who.int/search?query=cjd+diagnostic&page=)). Puede realizarse autopsia de tejido cerebral, pero no es aconsejable, ya que es un proceso invasivo y no existe método de cura en caso de ser positivo, por lo que solo se usa en caso de que exista la posibilidad de un diagnóstico alternativo de enfermedad tratable (Organización Mundial de la salud, [www.who.int/search?query=cjd+diagnostic&page=](http://www.who.int/search?query=cjd+diagnostic&page=)). El diagnóstico definitivo solo se obtiene *post mortem*, por detección de lesiones vacuolares, y de la proteína del prion por inmunohistoquímica. En 2010 se diseñó un método de alta sensibilidad, RT QuiC, para detectar PrP<sup>Sc</sup> en líquido céfalo raquídeo, que permite además analizar gran número de muestras en poco más de un día (Green A.J.E., 2019; Atarashi et al., 2011; [www.nature.com/news/2011/110130/full/news.2011.59.html](http://www.nature.com/news/2011/110130/full/news.2011.59.html)).

En 1996 se reportaron en el RU diez casos de CJD de características diferentes a los tipos de CJD conocidos (Will et al., 1996). Se presentó en jóvenes (diez personas, edad promedio 29 años); además el transcurso de la enfermedad era largo (2-3 años), con signos psiquiátricos, características clínicas, electroencefalogramas sin la morfología especial de CJD, salvo algunas veces en estadios tardíos de la enfermedad, imágenes de resonancia magnética y características neuropatológicas

diferentes a CJD (Diack et al., 2014). Inicialmente se la denominó “nueva variante de CJD”, y actualmente se denomina “variante de CJD”, vCJD. Más adelante se encontró que en vCJD se puede detectar PrP<sup>Sc</sup> en algunos órganos linfoides de la persona afectada, y que es transmisible *vía* transfusión sanguínea (Diack et al., 2014). Desde entonces el número de casos aumentó, pero no en la magnitud originalmente predicha, probablemente por la aplicación de las medidas de control de BSE/EEB mencionadas. La transmisión de BSE/EEB al humano dio lugar a una extensa y profunda investigación sobre las posibles razones y los probables responsables de esa transmisión (The BSE inquiry, <http://web.archive.nationalarchives.gov.uk/20060525120000/http://www.bseinquiry.gov.uk/pdf/index.html>).

El número de casos diagnosticados es alrededor de 230 en el RU, y alrededor de 60 en total en otros países (Tabla 3; [http://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance\\_data\\_1.html](http://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance_data_1.html)). Los casos confirmados tienen un determinante en el gen *PRNP* para el aminoácido metionina en la posición 129 de PrP<sup>C</sup>, con sólo un caso en que puede presentarse metionina o el aminoácido valina. Debe esperarse aún varios años más para establecer la posibilidad de que la enfermedad se presente en personas con valina en 129, que podrían tener mayor tiempo de incubación.

Para el diagnóstico diferencial entre sCJD y vCJD es útil la Resonancia Magnética por Imágenes, y la RTQuiC, que detecta sCJD en fluido cerebro espinal, pero no en los casos de vCJD. Como prueba pre-clínica para vCJD es útil la PMCA, (sigla en inglés de Amplificación Cíclica de Mal Plegamiento de Proteína (Barría et al., 2012), que permite detectar la enfermedad en sangre, plasma, y orina (Moda et al., 2014), pero aún no ha sido aprobado para su uso generalizado.

#### - vCJD y BSE/EEB

La caracterización de vCJD llevó a la especulación sobre relación entre BSE/EEB, pero se requería la evidencia experimental. La primera de ellas fue la identidad de enfermedad provocada ratones de determinadas cepas por extractos de cerebros infectados con vCJD y BSE/EEB (Diack et al., 2014; Bruce et al., 1997). Posteriormente se realizó el análisis bioquímico de las PrP<sup>Sc</sup> aisladas de casos de vCJD y BSE, confirmándose que ambas enfermedades eran producidas por el mismo agente (Hill et al., 1997). También se realizaron experiencias con ratones transgénicos que poseían PrP bovina, humana, de BSE/EEB, o de ovinos, inoculándolos con las distintas proteínas patogénicas de cada enfermedad, con el resultado de que los que poseían la PrP humana enfermaron al ser inoculados con la PrP de BSE/EEB, y produjeron una PrP con las características bioquímicas de vCJD (Scott et al., 1999). Esta y muchas otras experiencias con ratones transgénicos han demostrado sin duda que vCJD deriva de BSE/EEB. En otros términos: BSE/EEB es una en-

fermedad zoonótica. Este hecho se opone al caso de “scrapie”, del que no hay evidencia directa de que se transmita al ser humano.

### Patogenia de las EET

Para que se produzca la propagación y los efectos patológicos de las EET es indispensable la presencia de la proteína del prion PrP<sup>Sc</sup>, que es el agente causal, o está muy asociado a éste. Como se ha mencionado ya en este trabajo, la hipótesis del prion, enunciada por Prusiner en 1982, fue muy discutida, ya que retomaba la hipótesis de un agente infeccioso carente de ácido nucleico sugerida por Alper et al., 1966; Griffith, 1967; Pattison y Jones, 1967 y otros, presentando evidencia experimental, y creando la denominación “prion”. En la actualidad es ampliamente aceptada, debido a las evidencias científicas aportadas por diversos investigadores (Prusiner, 1998; Geschwind, 2015), además del propio Prusiner, que mereció el Premio Nobel en 1997.

El daño patológico es irreversible, y requiere de la proteína celular PrP<sup>C</sup>, de función aún no definida, y de PrP<sup>Sc</sup>, forma patógena de la anterior, resistente a proteasas. El evento que produce el daño es la interacción entre ambas proteínas, por la cual PrP<sup>C</sup>, normalmente degradada por los mecanismos fisiológicos normales, pasa a ser PrP<sup>Sc</sup>, resistente a la acción de mecanismos de degradación, por lo que se acumula en los tejidos. Se ignora si la pérdida de la función de PrP<sup>C</sup> o algún otro factor se relacionan con el proceso patogénico (Moreno y Telling, 2017). La diferencia entre PrP<sup>C</sup> y PrP<sup>Sc</sup> consiste en la distribución espacial de sus aminoácidos (conformación): en PrP<sup>C</sup> predomina una conformación helicoidal, mientras que PrP<sup>Sc</sup> presenta conformación de láminas plegadas en forma paralela (Prusiner, 1998).

La presencia de PrP<sup>Sc</sup> puede deberse a un cambio espontáneo y al azar por un error de los mecanismos celulares normales, por introducción accidental de PrP<sup>Sc</sup> (instrumentos quirúrgicos contaminados, trasplantes, contacto con o ingesta de material contaminado, Bonda et al., 2016), o por cambios de algunos aminoácidos por mutaciones en el gen *PRNP*, que codifica para PrP. Probablemente otros genes están también involucrados (Lloyd et al., 2013).

La acumulación de PrP<sup>Sc</sup> produce en primer lugar en el tejido una alteración de la homeostasis (mecanismos de equilibrio del sistema orgánico), con importantes cambios en la glía, que actúa como soporte de las neuronas, que se producen cuando comienza a acumularse PrP<sup>Sc</sup>. A medida que procede esta acumulación, y se hacen detectables por HIC los acúmulos de PrP<sup>Sc</sup> se altera la unión interneuronal y generalmente se producen las vacuolas características, que dan el nombre de “espongiformes” a estas encefalopatías. Se ha demostrado que durante el tiempo de incubación de las EET existen diferentes formas de PrP neurotóxicas, hasta alcanzar la máxima cantidad de PrP<sup>Sc</sup> (Sandberg et al., 2014), y también que puede

haber acumulación de PrP<sup>Sc</sup> sin degeneración neuronal ni signos de enfermedad (Alibhai et al., 2016). Esto ha llevado a la especulación de que la glía tenga un efecto protector en ciertas regiones, o que induzca neurodegeneración en las regiones más susceptibles (Alibhai et al., 2016), o ambos fenómenos.

## BIBLIOGRAFÍA

- <http://www.cdc.gov/prions/cwd/transmission.html>. Alibhai J., Alejo-Blanco A., Barria M. et al. "Distribution of misfolded prion protein seeding activity alone does not predict regions of neurodegeneration". PLoS Biology, 14 (11) (2016). e1002579.
- Alper T., Haig D.A. y Clarke M.C. Biochem. "The exceptionally small size of the scrapie agent". Biophys. Res. Commun. 22: 278–284, 1966.
- Asante E.A. et al. "A naturally occurring variant of the human prion protein completely prevents prion disease" Nature. 22: 478–481. 2015. doi:10.1038/nature14510.
- Atarashi R. et al. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. Nat Med. 17, 175–178 (2011).
- Babelhadj B., Di Bari M.A., Pirisinu L. et al. "Prion Disease in Dromedary Camels, Algeria". Emerging Infectious Diseases, 24: 1030-1036, 2018 [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid)
- Baron T. et al. "Phenotypic Similarity of Transmissible Mink Encephalopathy in Cattle and L-type Bovine Spongiform Encephalopathy in a Mouse Model". Emerging Infectious Diseases. [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid). Vol. 13, December 2007.
- Barria M.A., Gonzalez-Romero D. y Soto C. Cyclic Amplification of Prion Protein Misfolding, *Methods Mol Biol.*; 849: 199–212 (2012). doi:10.1007/978-1-61779-551-0\_14.
- Belay E.D., Maddox R.A., Williams E.S. et al. "Chronic Wasting Disease y Potential Transmission to Humans" Emerging Infectious Diseases 10: 977- 984, 2004. [www.cdc.gov/eid](http://www.cdc.gov/eid)
- Benestad S.L., Mitchell G., Simmons M. et al. "First case of chronic wasting disease in Europe in a Norwegian freeranging reindeer". Vet Res 47:88 (2016). DOI 10.1186/s13567-016-0375-4.
- Bessen R.A. y Marsh R.F. Biochemical and Physical Properties of the Prion Protein from Two Strains of the Transmissible Mink Encephalopathy agent Journal of Virology, 66: 2096-2101, 1992.
- Bonda D.J., Manjila S., Mehndiratta P. "Human prion diseases: surgical lessons learned from iatrogenic prion transmission". Neurosurg Focus. 41(1): E10. doi: 10.3171/2016.5.FOCUS15126 (2016).
- Boujon C., Serra F., Seuberlich T. "Atypical variants of bovine spongiform encephalopathy: rare diseases with consequences for BSE surveillance and control". Schweiz Arch Tierheilkd. Mar;158(3):171-7. doi: 10.17236/sat00053 (2016).
- Brent R., Katie W., Orrohn H.J., Kim J.H., Choi K.S. et al. A case of Chronic Wasting Disease in an elk imported to Korea from Canada. J. Vet Med. Sci. 64: 855-858, 2002.
- Brown P., Bradley R. "1755 and all that: a historical primer of transmissible spongiform encephalopathy". Br Med J 317: 1688-1692 (1998).
- Brown P. "Bovine spongiform encephalopathy and variant CreutzfeldtJakob disease". BrMed J 322: 841-844 ( 2001).

- Bruce M.E., Will R.G., Ironside J.W. et al., "Transmission to mice indicate that "new variant" CJD is caused by the BSE agent". *Nature*, 389:498-501N (1997).
- Council of State and Territorial Epidemiologists/National Association of State Public Health Veterinarians, [https://www.cste2.org/Webinars/files/CWD\\_Slides\\_FINAL.pdf](https://www.cste2.org/Webinars/files/CWD_Slides_FINAL.pdf)
- Diack A.B. y Head M.V., McCutcheon S. et al., "Variant CJD 18 years of research and surveillance", *Prion* 8: 286–295 (2014). DOI: 10.1371/journal.pbio.1002579.
- Gajdusek D.C., Zigas V. "Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: epidemic occurrence of "kuru" in the native population". *N Engl J Med*;257:9748. (1957).
- Gajdusek D.C., Zigas V. "Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: epidemic occurrence of "kuru" in the native population". *N Engl J Med*;257:9748. (1957).
- Geschwind M.D. *Prion Diseases* December; 21(6 NEUROINFECTIOUS DISEASE): 1612–1638. doi: 10.1212/CON.0000000000000251 (2015)
- Green A.J.E., "RT-QuIC: a new test for sporadic CJD" *Pract Neurol*;19:49–55, 2019.
- Hadlow W.J. "Scrapie and kuru". *Lancet*;iii: 28990 (1959).
- Hartsough y Burger. "Encephalopathy of mink. I. Epizootiologic and clinical observations". *J Infect Dis.* 115: 387-392 (1965).
- Hill A.F., Desbruslais M., Joiner S. et al. "The same prion strain causes vCJD and BSE". *Nature*;389:448-450 (1997).
- <http://cwd-info.org/moose-dies-of-cwd-for-1st-time-in-finland>
- [http://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance\\_data\\_1.html](http://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance_data_1.html)
- <https://www.cdc.gov/prions/cwd/transmission.html>
- Klatzo I., Gajdusek D.C., Zigas V. "Pathology of kuru". *Lab Invest* 1959;8:799847
- Klatzo I., Gajdusek D.C., Zigas V. "Pathology of kuru". *Lab Invest*, 8: 799847, 1959.
- Kovács G.G., Puopolo M., Ladogana A. et al. "Genetic prion disease: the EURO-CJD experience" *Hum Genet.* 118: 166-174. Epub (2005).
- Kurt T.D. y Sigurdson C.J. "Cross-species transmission of CWD prions". *Prion*, 10: 83–91 (2016).
- Lloyd S.E., Mead S. y Collinge J. "Genetics of prion diseases". *Current Opinion in Genetics & Development*, 23:345–351 (2013).
- Mackenzie G., Will R. Creutzfeldt-Jakob disease: recent developments. F1000Research 2017, 6(F1000 Faculty Rev):2053 Last updated: 15 AUG 2018
- Manual de Técnicas de diagnóstico y las vacunas para los animales terrestres de la OIE [www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health\\_standards/tahm/3.04.05\\_BSE.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.04.05_BSE.pdf)
- Marsh R.F., Bessen R.A. "Epidemiologic and experimental studies on transmissible mink encephalopathy". *Dev Biol Stand.* 1993;80:111-118.
- Moda F., Gambetti P., Notari S. et al. Prions in the Urine of Patients with Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *N Engl J Med.*; 371(6): 530–539 (2014). doi:10.1056/NEJMoa1404401.
- Moreno JA y Telling GC, Molecular mechanisms of chronic wasting disease prion propagation *Cold Spring Harb Perspect Med.*; 8:. doi:10.1101/cshperspect.a024448 (2018)

- Murayama Y., Yoshioka M., Masujin K., et al. Sulfated dextrans enhance *in vitro* amplification of bovine spongiform encephalopathy PrP(Sc) and enable ultrasensitive detection of bovine PrP(Sc). *PLoS One*, 5, e13152. (2010).
- OIE rules for the official confirmation of BSE in bovines (based on an initial reactive result in an approved rapid test) by using a second rapid test. <https://science.vla.gov.uk/tse-lab-net/documents/tse-oie-guide.pdf>
- Orrù C.D., Wilham J.M., Vascellari S., Hughson A.G. y Caughey B. New generation QuIC assays for prion seeding activity. *Prion*, 6, 147–152. doi: 10.4161/pri.19430. 2012.
- Parry H.B. Natural scrapie in sheep. I. Clinical manifestation and general incidence, treatment, and related syndromes. *En Report of Scrapie Seminar. ARS/USDA*, 91-53, Washington, D.C, 95-97. (1964).
- Parry H.B. Scrapie disease in sheep (D.R. Oppenheimer, ed.). Academic Press, New York, 31-51 (1983).
- Parry H.B. Scrapie: a transmissible and hereditary disease of sheep. *Heredity*, 17, 75-105. (1962).
- Prusiner S.B. "Prions". *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*. 95: 13363–13383 (1998).
- Race B., Williams K., Orrù C.D. et al. "Lack of Transmission of Chronic Wasting Disease to Cynomolgus Macaques" *J Virol*, 92: 1-18, 2018.
- Sandberg M.K., Al-Doujaily H., Sharps B. et al. "Prion neuropathology follows the accumulation of alternate prion protein isoforms after infective titre has peaked". *Nature Communications* | 5:4347 | DOI: 10.1038/ncomms5347 1-7 (2014). [www.nature.com/naturecommunications](http://www.nature.com/naturecommunications)
- Scott M.R., Will R, Ironside J. et al. "Compelling transgenetic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans". *Proc Natl Acad Sci*. 96 15137–15142 (1999).
- Stack M.J., Chaplin M.J., Clark J. "Differentiation of prion protein glycoforms from naturally occurring sheep scrapie, sheep-passaged scrapie strains (CH1641 and SSBP1), bovine spongiform encephalopathy (BSE) cases and Romney and Cheviot breed sheep experimentally inoculated with BSE using two monoclonal antibodies". *Acta Neuropathol.* 104:279-86, 2002.
- The BSE inquiry <https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20060525120000/http://www.bseinquiry.gov.uk/pdf/index.html>
- The Center for Food Security and Public Health, Iowa State University, 2016.
- Transmissible Mink Encephalopathy-Mink Spongiform Encephalopathy, Mink Scrapie. The Center for Food Security and Public Health, Iowa State University. August 2016.
- Wells G.A.H., Scott A.C., Johnson C.T. et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec*;121:419–420, 1987.
- WHO recommended standards and strategies for surveillance, prevention and control of communicable diseases, Organización Mundial de la Salud, [www.who.int/search?query=cjd+diagnostic&page=](http://www.who.int/search?query=cjd+diagnostic&page=).
- WHO recommended standards and strategies for surveillance, prevention and control of communicable diseases", Organización Mundial de la Salud, [www.who.int/search?query=cjd+diagnostic&page=](http://www.who.int/search?query=cjd+diagnostic&page=)).

- Wilesmith J.W. "Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological factors associated with the emergence of an important new animal pathogen in Great Britain". *Semin Virol*; 5:179-187, 1994.
- Will R.G., Ironside J.W., Zeidler M., Cousens M. et al., "A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK". *Lancet*; 347: 921-925, 1996.
- Williams E.S., Young S. "Spongiform encephalopathies in Cervidae". *Rev Sci Tech*; 11:551-67; 1992.
- Zabel M. y Ortega A. "The Ecology of Prions". *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 81: 1-10, 2017.
- Zabel M.D. y Reid C. "A brief history of prions". *FEMS Pathogens and Disease*, 73:1-8 .doi.

Está prohibida la reproducción total o parcial de este documentos

## EPÍLOGO

A más de 30 años de la emergencia de la EEB/BSE, que puso en evidencia la enorme influencia de los factores antropogénicos en la aparición de enfermedades animales y humanas, con grandes implicancias en el riesgo para la seguridad sanitaria de los alimentos, aún no se ha podido aclarar lo suficiente para entender la naturaleza etiológica, la epidemiología, la transmisión y la patogenia de estos agentes denominados “priones”. Sin embargo, un enfoque práctico basado en el conocimiento existente ha permitido controlar una epidemia (EEB/BSE) de terribles implicancias para la economía y la Salud Pública de varias regiones del mundo.

Quedan aún muchos puntos por resolver con respecto a las características principales de estos agentes y su futura evolución (EEB/BSE, CWD, CPD, TME y EET humanas en general). Hasta el momento no se han encontrado relaciones causales entre el “*scrapie*” y sCJD u otra EET humana. Sin embargo, las recientes investigaciones sobre algunas TSE animales (CWD, TME, EEB/BSE) indican que pueden existir vías de transmisión de estas enfermedades alternativas a las ya detectadas, como la alimenticia. Tampoco se conoce muy bien el rol de las EEB/BSE denominadas “atípicas”. ¿Cómo es que en algunas poblaciones animales su aparición “esporádica” es frecuente, y en otras poblaciones animales equivalentes desde el punto de vista genético y ambiental, no se han detectado nunca?

Las regulaciones internacionales establecen normas basadas en la ciencia para asegurar el comercio de animales y productos con el menor riesgo posible, de manera tal de no facilitar la transmisión de enfermedades y proteger la Salud Pública. Parecería que el caso de las EET, en el que está en juego la Salud Pública, la presencia o no de la EEB/BSE en una determinada población animal bajo estrictas normas de vigilancia, debería marcar una diferencia en cuanto al riesgo y consecuencias. La legislación actual considera, sin demasiada justificación científica, solamente el origen “esporádico/atípico” o “epidémico/clásico” de la infección, más que sus potenciales consecuencias.

Tal vez los organismos internacionales de salud humana y animal, así como los organismos relacionados con la ciencia y la tecnología y el comercio, deberían involucrarse mucho más en este y otros temas para mejorar la seguridad sanitaria de los alimentos y la Salud Pública en general.

## **ANEXO 1**

### **“PROYECTO TSE”: ACCIONES DE CAPACITACIÓN y PUBLICACIONES (Historial 1992-2014)**

#### **CAPACITACIÓN PROYECTO TSE HASTA 2014**

*Año 2014*

##### **CABA**

12/11/2014

Facultad de Ciencias Veterinarias UBA

Cátedra de Patología Básica

Equipo TSE

##### **Provincia de Santa Fe-Esperanza**

17/10/2014

Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNL

Cátedra de Enfermedades Infecciosas

Dr. Fernando Delgado

Laboratorio de Patobiología INTA-Castelar

##### **Provincia de Corrientes-Capital**

20/08/2014

Facultad de Veterinaria de la Universidad Nacional de Corrientes

Cátedra de Tecnología de los Alimentos

Equipo TSE

##### **Provincia de Buenos Aires**

12/08/2014

Facultad de Agronomía

Universidad del Salvador “Campus” Pilar, Pcia. Bs. As.

Dr. van Gelderen, Dr. Blanco Viera, Dra. Dassa

##### **CABA**

26/06/2014

Instituto Malbrán

Virología Scrapie Maestría en Biología Molecular

Dr. Gabriel Pinto

**Provincia de Buenos Aires**

23/06/2014

Facultad de Veterinaria USAL Pilar Dr. Gabriel Pinto Laboratorio de Virología  
INTA-Castelar

**Provincia de Buenos Aires**

19/06/2014

Ministerio de Asuntos Agrarios de la Pcia. de Buenos Aires  
Rauch, Pcia. de Bs. As.  
Equipo TSE

**Provincia de Neuquén**

20/05/2014

FUNBAPA Barrera fito-zoo-sanitaria patagónica  
Equipo TSE

**Provincia de La Pampa**

6/05/2014

Facultad de Veterinaria Universidad Nacional de La Pampa UNLPam  
Equipo TSE

**Provincia de Córdoba**

23/04/2014

Facultad de Veterinaria-Universidad Católica de Córdoba  
Equipo TSE

**Año 2013**

**Provincia de Salta**

14/03/13

INTA Cerrillos  
Equipo TSE

**Provincia de Buenos Aires**

17/04/13

Universidad de Morón Facultad de Agronomía  
Equipo TS

14/06/13

Universidad del Salvador Campus Pilar

Facultad de Ciencias Agronómicas

Equipo TSE

25/06/13

Universidad del Salvador Facultad de Veterinaria "Campus Pilar"

Dr. Blanco Viera, INTA-Castelar

### **Provincia de Corrientes**

3/07/13

Facultad de Veterinaria

USAL Virasoro, Corrientes

Equipo TSE

### **Provincia de Jujuy**

9/08/2013

Dirección de Desarrollo Ganadero

Universidad Nacional de Jujuy, Facultad de Veterinaria

Equipo TSE

### **Provincia de Buenos Aires**

23/08/13

Intercambio Pasantes

INTA-Castelar

*Año 2012*

### **Ejecución y seguimiento de las acciones**

Alcance de las capacitaciones ordenadas por fechas

### **Provincia de Chubut**

26/04/2012

Fundación Barrera Zoofitosanitaria Patagónica

FUNBAPA

Ciudad de Trelew

Educación, capacitación y difusión.

Equipo TSE

**Provincia de Buenos Aires**

02/05/2012

Universidad del Salvador - Fac. Cs. Veterinarias. Educación y Capacitación

Campus Pilar

Dr. Gabriel Pinto Lab. de Virología Referente EET's - INTA-Castelar y

Lab. de Referencia OIE

**Provincia de La Pampa**

31/05/2012

Facultad de Cs. Veterinarias de UNLPam

Ciudad de Gral. Pico.

Equipo TSE

**CABA**

01/08/2012

Reunión de consultores del Proyecto, a cargo del SENASA, para evaluación de acciones y recomendaciones. SENASA- CABA

Dr. Andrés Vitón

**Provincia de Buenos Aires**

11/09/2012

Universidad del Salvador

Facultad de Ciencias Agronómicas, "Campus" Pilar

Educación y Capacitación

Dr. C. van Gelderen-IICA, Dr. Blanco Viera-INTA, Dra. María Teresa Ochoa-

SENASA

**Provincia de Santa Cruz**

02/10/2012

FUNBAPA (Fundación Barrera Zoofitosanitaria Patagónica)

Ciudad de Río Gallegos

Educación, capacitación y difusión

Equipo TSE

**Provincia de Buenos Aires**

15/10/2012

Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires UNCPBA

Facultad de Ciencias Veterinarias Ciudad de Tandil  
Equipo TSE

**CABA**

07/10/2012

Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA

Educación, capacitación y difusión

Equipo TSE

**Provincia de Buenos Aires**

15/11/2012

Universidad Nacional de La Plata

Facultad de Ciencias Veterinarias – Departamento de Postgrado

Equipo TSE

**CABA**

15 y 16 /11/2012

Congreso de Patología SAP

Presentación de poster y exposición sobre CJ y CJv

Disertante Dr. Christián Begué (miembro del equipo TSE)

Instituto FLENI

**Año 2011**

**Provincia de Córdoba**

Marcos Paz

15/17 de abril 2011

\*INTA EXPONE

Poster de EET's y disertación

Dr. Gabriel Pinto

Instituto de Virología. INTA-Castelar

Universidad Católica de Córdoba

29 de abril 2011

F. Cs. Agropecuarias

Equipo TSE

Universidad Nacional de Río Cuarto

8 de junio 2011

Facultad de Ciencias Veterinarias  
Equipo TSE

**Provincia de Buenos Aires**

Instituto de Virología" INTA Castelar

19 de abril 2011

Capacitación Zoonosis crónicas

Dr. Fernando Goñi

Universidad de Nueva York

Universidad del Salvador USAL

17 de junio 2011

Facultad de Ciencias Veterinarias

Dr. Gabriel Pinto, INTA-Castelar

SEDE INTA-Castelar

5 de julio 2011

Seminario "Participación Congreso Prion 2012"

Instituto de Virología

Montreal Quebec y Laboratorios de referencia TSE

Dr. G. Pinto, INTA-Castelar

Universidad del Salvador USAL

20 de septiembre 2011

Facultad de Ciencias Agronómicas Campus Pilar

Dr. van Gelderen, Dr. Blanco Viera, Dra. Rosario Galarza Seeber

Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires

17 de octubre 2011

UNCPBA Facultad de Ciencias Veterinarias

Ciudad de Tandil Provincia de Buenos Aires

Equipo TSE

Mar del Plata

16, 17 y 18 de noviembre 2011

Reunión del PROSAP

Exposición de poster y explicación de temario

Dr. Van Gelderen, Dr. Pagano

**Provincia de Corrientes**

Universidad Nacional del Nordeste

31 de agosto 2011

Facultad de Ciencias Veterinarias (UNNE)

Equipo TSE

**CABA**

28 de septiembre 2011

Universidad Nacional de Buenos Aires UBA – Facultad de Ciencias Veterinarias

Equipo TSE

**Provincia de Río Negro-Viedma**

10 de mayo 2011

FUNBAPA (Fundación Barrera Patagónica)

Equipo TSE

**Año 2010****NOA Provincia de Jujuy**

8 y 9 de Junio 2010

EEA INTA Abra Pampa Provincia Jujuy

Dr. Gabriel Pinto Instituto de Virología. INTA-Castelar

**Provincia de Buenos Aires**

14 al 25 de Junio 2010

Instituto de Virología, INTA-Castelar, Provincia de Buenos Aires

Dr. Gabriel Pinto

**CABA**

30 de Julio 2010

Instituto Malbrán

Dr. G. Pinto, Instituto de Virología, INTA-Castelar

22 de septiembre 2010

Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad de Buenos Aires. CABA

Equipo TSE

**Litoral****Provincia de Corrientes**

29 de septiembre 2010- Facultad de Ciencias Veterinarias

Universidad Nacional del Nordeste Pcia. de Corrientes

Equipo TSE

## **Provincia de Santa Fe**

18 de octubre 2010

Universidad Nacional de Rosario Fac. de Ciencias Veterinarias de Casilda, Provincia de Santa Fe  
Equipo TSE.

## **Llanura pampeana**

### **Provincia de Buenos Aires**

25 de octubre 2010

Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Bs. As.  
UNCPBA Facultad de Ciencias Veterinarias. Tandil  
Equipo TSE

## **CABA**

17 de diciembre 2010

Talleres Prácticos extracción de muestras para diagnósticos. Mercado de Liniers.  
Dr. Javier Blanco Viera, Instituto de Patobiología, INTA-Castelar

## **CAPACITACIÓN CON REFERENCIAS AÑOS ANTERIORES**

**AÑO 2005 HASTA EL 31/12/2009.** (*Zonas, provincias y ciudades donde se desarrollaron cursos de diagnóstico y control de EEB/BSE desde el comienzo del "Proyecto TSE"*).

## **Pampa Húmeda**

### **CABA**

Provincia de Buenos Aires: La Plata, Castelar, San Pedro, Coronel Dorrego, Tandil, Bahía Blanca, Dolores, Pehuajó, Rojas, Olavarría, Roque Pérez, Azul, Chivilcoy, Tres Arroyos, Balcarce.

Provincia de Córdoba: Ciudad de Córdoba, San Francisco, Canals. Villa María.

Provincia de La Pampa: General Pico, Santa Rosa.

Provincia de Santa Fe: Ciudad de Santa Fe, Casilda, San Justo, Rosario, Rafaela.

## **Mesopotamia**

Provincia de Corrientes

Ciudad de Corrientes

Ciudad de Mercedes

### **Noreste**

Provincia de Chaco: Resistencia

Provincia de Formosa: Ciudad de Formosa.

### **Noroeste**

Provincia de Jujuy: San Salvador de Jujuy

Provincia de Tucumán: Ciudad de Tucumán

### **Zona Andina Central**

Provincia de Mendoza: Ciudad de Mendoza y San Rafael

Provincia de San Luis: Ciudad de San Luis

### **Región Patagónica**

Actividades de toma de muestras de material encefálico del ganado ovino INTA

### **Entidades y organismos a los que alcanzó la educación-capacitación y difusión**

Universidades oficiales y privadas:

Universidad de Buenos Aires (UBA), Facultad de Ciencias Veterinarias

Universidad de La Plata - Facultad de Veterinaria.

Universidad de Morón - Facultad de Agronomía Provincia de Bs As

Universidad Nacional del Litoral (UNL) Casilda- Facultad de Ciencias Veterinarias

Universidad de Tandil (UNCPBA) - Facultad de Ciencias Veterinarias

Universidad Nacional de Formosa- Facultad de recursos Naturales y Zootecnia

Universidad Nacional de Córdoba - Facultad de Ciencias Agrarias

Universidad de Tucumán- Facultad de Agronomía y Zootecnia

Universidad Católica de Córdoba Santa Rosa- La Pampa

Universidad "Juan Mazza" (UJAM) Mendoza - Facultad de Ciencias Veterinarias

Universidad del Salvador Buenos Aires - Facultad de Ciencias Veterinarias y Agronómicas USAL

Universidad Católica Argentina (UCA) Facultad de Ciencias Veterinarias

Colegio de Veterinarios de Buenos Aires: Dolores, Pehuajó, Olavarría, Bahía Blanca, Tres Arroyos

Colegio de Veterinarios de Córdoba

Colegio de Veterinarios de La Pampa Santa Rosa

Sociedades Rurales y Asociaciones

Sociedad Rural Argentina - Palermo, Ciudad de Buenos Aires

Sociedad Rural de Canals, Córdoba Sociedad Rural de San Francisco - Córdoba

Sociedad "Jockey Club" de La Plata – Provincia de Buenos Aires

Sociedad Rural de San Francisco - Córdoba

FANUS Bolsa de cereales Buenos Aires

CARBAP - Olavarría-Provincia de Buenos Aires

CARBAP - Roque Pérez-Provincia de Buenos Aires

CEIDA - Bolsa de Cereales - Buenos Aires

CEVAN - Buenos Aires

Asociación Argentina de Zoonosis "Congreso de Zoonosis 2006"

Asociación Rural de Chivilcoy

Exposición Rural de Coronel Dorrego-Provincia Bs. As.

Exposición "Mercoláctea 2005" Sociedad Rural de San Francisco, Córdoba

Exposición "Feriagro 2005" San Pedro, Provincia de Bs.As.

Exposición "Expo-chacra ganadera" Balcarce, Provincia de Bs. As.

Laboratorio Azul" - Laboratorio Privado de Referencia para EEB.

### **Organismos Públicos**

La capacitación interna del personal del SENASA, INTA IICA Y SAGPyA fue realizada por cada uno de los organismos integrantes, de acuerdo con lo estipulado en el Proyecto.

### **ALCANCE INTERNACIONAL**

#### **América del Sur**

- República Oriental del Uruguay.  
Ministerio de Agricultura de Uruguay (MAGP) "Lechería y Alimentación".

Capacitación y Difusión.

Dr. Glauber

## Europa

- Francia, París OIE. Conferencia de difusión. Sanidad Animal. Estatus Sanitario de Argentina en TSE y BSE.

Dr. Carlos van Gelderen

Coordinador del Proyecto TSE-IICA

Durante el período octubre de 2004 a diciembre de 2007, se realizó la ejecución del Proyecto de prevención de, las TSE en la Argentina". Este proyecto contó con una vinculación interinstitucional, que estaba compuesta por organismos como la SAGPyA, el SENASA, el INTA el IICA y el PROSAP, y financiado con fondos del Banco Mundial.

## PUBLICACIONES CIENTÍFICAS Y MATERIAL DE DIFUSIÓN

(Año 1992-2001)

### Distinciones-Premios

- Premio a la Excelencia de Proyecto de Investigación Científica de Interés Público, "Proyecto de Prevención de las TSE en la Argentina" Fundación para la interacción de los sistemas Productivo, Educativo, Científico y Tecnológico (FUNPRESID), noviembre 2000.
- Mención al mejor trabajo científico: "Determinación de genotipos para el gen PrP en ovinos de la República Argentina". G.B. Pinto, L.S. Jiménez, R. Zandomeni, J. Blanco Viera, B.J. Carrillo, E.L. Weber. XIII Reunión Científico Técnica de la Asociación Argentina de Veterinarios de Laboratorios de Diagnóstico. San Luis, noviembre 2000.

### Seminarios-Conferencias-Cursos dictados

- 1999. Argentina Scientific Advisory Committee on Bovine Spongiform Encephalopathy, (3<sup>rd</sup>.), SAGPyA-SENASA-IICA, Bs.As. 9-11 de agosto "Project for Prevention of BSE in Argentina-Opportunities".
- 1999. 3er. Congreso Argentino de Infectología Pediátrica-SAP, Rosario, Argentina, 30 de mayo. "Encefalopatías Espongiformes Transmisibles".
- 1999. 37º Congreso Argentino de Neurología, San Juan, 21-26 de septiembre "Proyecto de Prevención de las encefalopatías espongiformes de los animales".
- 1998. RAPAVE, Santa Fe, Argentina, octubre 1998 "Programa de Vigilancia de EEB y Scrapie en Argentina. Estudios y resultados obtenidos, Período

1992-1998”.

- 1998. 2<sup>do</sup> Congreso Argentino de Zoonosis y 1<sup>er</sup> Congreso Argentino y 1<sup>er</sup> congreso Latinoamericano de Enfermedades Emergentes, Buenos Aires, Argentina, 12-14 de abril de 1998. “Conferencia Boris Szyfres. Encefalopatías Espongiformes Transmisibles”.
- 1997. I Reunión del Comité Científico de la SAGPyA sobre BSE, Bs.As., Abril 7-10, "Análisis of the BSE Risk Factors and Surveillance in Argentina".
- 1996. V Congreso Argentino de Virología, Tandil, Argentina, “Vigilancia Epidemiológica de BSE en Argentina”.
- 1996. VIIth. International Symposium of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Jerusalem, Israel. "Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) surveillance in Argentina".
- 1996. Simposio Internacional de lechería, Rosario, Argentina "Encefalopatía Espongiforme Bovina (BSE)".
- 1996. Simposio Internacional de Encefalopatías Espongiformes. Academia Nacional de Medicina, Bs. As. "Encefalopatía Espongiforme Bovina (BSE) Descripción de la enfermedad, diagnóstico histopatológico, Análisis de riesgo y vigilancia epidemiológica de BSE en Argentina".
- 1995. VII Congreso Argentino de Microbiología, Bs.As., Análisis de Riesgo y Vigilancia Epidemiológica para BSE en Argentina.
- 1995. 14<sup>o</sup> Reunión Latinoamericana de Producción Animal y 19 Congreso Argentino de Producción animal "Vigilancia Epidemiológica de BSE en Argentina"
- 1995. Serono Symposia. The BSE Dilemma, Kingsmill, Va. USA. Risk Assessment and surveillance for bovine spongiform encephalopathy (BSE) in Argentina.
- 1994. VII<sup>th</sup> International Symposium of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Buenos Aires. BSE Surveillance in Argentina.
- 1994. 62<sup>o</sup> Sesión Anual de OIE, París, Francia. BSE Surveillance in Argentina.
- 1992. International Meeting on Transmissible Spongiform Encephalopathies Impact on Animal and Human Health. IABS, Heidelberg, Alemania. Analysis of the BSE Risk Factors in Argentina.

## **Seminarios**

- 1999. Cámaras Argentinas de la Industria de la Carne e Industria Farmacéutica, “Programa de Prevención de las TSE en Argentina” 29 de marzo de 1999, IICA-Buenos Aires.

- 1999. Agregados Agrícolas y comerciales de países en Argentina "Programa de Prevención de las TSE en Argentina", 17 de febrero de 1999, IICA-Buenos Aires.
- 1996. Seminario sobre Encefalopatías Espongiformes, FORO DE BIOTECNOLOGIA, Bco. Prov. Bs. As., Capital Federal, 10 de abril. "Encefalitis Espongiforme Bovina".
- 1996. Reunión de especialistas. Facultad de Veterinaria, UBA, 6 de julio, "Encefalopatía Espongiforme Bovina".
- 1995. Reunión sobre Sanidad Animal, Dirección de Ganadería de la Prov. de Corrientes y INTA-CRC "Encefalopatía Espongiforme Bovina".

### Conferencias

- 2008. Curso de Actualización para Bioquímicos. Asociación de Bioquímicos CABA. Octubre. "Etiología y diagnóstico de las EET. Hipótesis del prion. Situación de Argentina con respecto a EEB".
- 2005. 2º Simposio Internacional sobre Enfermedades Priónicas en el animal y en el hombre. Montevideo, Uruguay. Octubre. "Factores genéticos relacionados con susceptibilidad a Encefalopatías Espongiformes Transmisibles de los animales".
- 2005. Novena Jornada de Evaluación de los Planes Nacionales de Aftosa y Brucelosis. CARBAP. Olavarría, Septiembre. "Programa de Vigilancia en Encefalopatías Espongiformes Transmisibles de los animales".
- 2005. Centro de Estudiantes-Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. Septiembre. "Actualización y prevención de EEB en la Argentina".
- 2005. Jornada de Actualización Técnica en EEB. EEA INTA-Mercedes, Corrientes. Octubre "Hipótesis sobre el origen de la EEB. Avances en herramientas para el diagnóstico".
- 2005. 2º Simposio Internacional sobre Enfermedades Priónicas en el animal y en el hombre. Montevideo, Uruguay. Octubre. "Actualización en encefalopatías espongiformes Transmisibles de los animales".
- 2005. 2º Simposio Internacional sobre Enfermedades Priónicas en el animal y en el hombre. Montevideo, Uruguay. Octubre "Factores genéticos relacionados con susceptibilidad a Encefalopatías Espongiformes Transmisibles de los animales".
- 2005. 12º Simposio Internacional de la Asociación Mundial de Veterinarios de Laboratorios de Diagnóstico. Montevideo, Uruguay. Noviembre "Factores

genéticos relacionados con susceptibilidad a Encefalopatías Espongiformes Transmisibles de los animales”.

- 2004. IV Congreso Argentino de Zoonosis. Buenos Aires, Abril. “Hipótesis sobre el origen de la Encefalopatía Espongiforme Bovina. Etiología. Priones. Diagnóstico convencional y métodos rápidos de diagnóstico”.
- 2004. Conferencia “Biosafety of urinary derived products”. Buenos Aires, Abril .-“Risk factors for Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSE) in Argentina. A review of the national bovine TSE surveillance system”.
- 2004. Seminario de la Bolsa de Cereales: “Por un campo sano:¿Cómo estamos en sanidad agropecuaria?”. Buenos Aires, Abril. “Etiología y diagnóstico de la Encefalopatías Espongiformes Transmisibles”.
- 2004. Congreso Argentino de Zoonosis, Buenos Aires, Abril. “Etiología y diagnóstico de la Encefalopatías Espongiformes Transmisibles”.
- 2004. Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Italiano. Buenos Aires, Julio. “Priones y Encefalopatías Espongiformes Transmisibles”.
- 2004. Jornada de Actualización Técnica en Aftosa y BSE. FADEFA, Buenos Aires, Julio. “Etiología y diagnóstico de la Encefalopatías Espongiformes Transmisibles”.
- 2004. Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA. Agosto. “Etiología infecciosa y genética de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles”.
- 2004. Actualización Bioquímica, versión 2004. Asociación de Bioquímicos de la Ciudad de Buenos Aires. Noviembre, “Encefalopatías Espongiformes Transmisibles”.
- 2003. Congreso de Bromatología y Nutrición. Colegio de Veterinarios de la provincia de Buenos Aires. La Plata, Octubre. “Encefalopatías Espongiformes Transmisibles: Etiología y Diagnóstico”.
- 2003. Primeras Jornadas Internacionales de Zoonosis y Primeras Jornadas Pedagógicas sobre la Práctica Profesional en el área de la Salud”, Asociación Iberoamericana Multidisciplinaria de Enfermedades Transmisibles. Corrientes, Noviembre. “Encefalopatías Espongiformes”.
- 2003. Curso de Diagnóstico Diferencial de enfermedades con signos neurológicos en los bovinos. Unidad Integrada Balcarce. INTA-Balcarce. Marzo.“Encefalopatías Espongiformes Transmisibles: etiología y diagnóstico”.
- 2003. Curso de Inmunoserología-Asociación Bioquímica Argentina-Universidad JFKennedy. “Encefalopatías Espongiformes Transmisibles: etiología y diagnóstico”.

- 2002. Curso de Actualización en zoonosis y en enfermedades comunes al hombre y los animales. INTA-Castelar. "Encefalopatías Espongiformes".
- 2002. Unidad Integrada Balcarce. INTA-Balcarce. Curso de Diagnóstico Diferencial de enfermedades con signos neurológicos en los bovinos. Noviembre. "Encefalopatías Espongiformes Transmisibles: etiología y diagnóstico".
- 2001. Reunión Científico Técnica EEA INTA Concepción del Uruguay, Entre Ríos. "Priones y Encefalopatías Espongiformes Transmisibles".
- 2001. Conferencia Facultad de Ciencias de la Alimentación, Universidad Nacional de Entre Ríos. "Encefalopatías Espongiformes Transmisibles y priones".
- 2001.- Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM). Buenos Aires. Junio. "BSE: Etiología y Diagnóstico. Situación argentina".
- 2001. Reunión de Calidad Alimentaria, Sociedad Rural de Gualeguaychú, Septiembre. "Priones".
- 2001.- IX Congreso Argentino de Microbiología. Octubre. Buenos Aires. "Encefalopatía Espongiforme Bovina y priones".
- 2001. 6° Congreso Nacional Bioquímico CUBRA VI, Noviembre. Bariloche, Río Negro, Argentina. Noviembre. "Priones".
- 2001. IMPAZ-Ministerio de Salud, Martínez, 31 de enero. " Encefalopatías Espongiformes de los animales- Riesgo Alimentario".
- 2001. IMPAZ-Ministerio de Salud, Martínez, 31 de enero. " Encefalopatías Espongiformes de los animales- Riesgo Alimentario".
- 2000. Facultad de Ciencias Veterinarias de la U.N.R., Rosario, 29 de junio, " Encefalopatías Espongiformes de los animales y el hombre".
- 2000. Facultad de Ciencias Veterinarias de la U.N.R., Rosario, 29 de junio, " Encefalopatías Espongiformes de los animales y el hombre".
- 2000. Curso de Médicos Infectólogos, Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Infecciosas "FJ Muñoz", Facultad de Medicina, UBA. "Priones".
- 2000. Simposio Internacional sobre enfermedades priónicas en el animal y en el hombre". Montevideo, Uruguay. Octubre. "Genética de las Enfermedades Priónicas animales".
- 2000. III Encuentro de Medicina de Pequeños Rumiantes del Cono Sur; I Congreso Argentino de Especialistas en Pequeños Animales y Camélidos Sudamericanos. Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA. Octubre. "Genotipos para PrP en el ovino".

- 1999-2002. Maestría en Microbiología Molecular. USAM-ANLIS. "Encefalopatía Espongiforme Bovina y priones".
- 1998. Asociación de Universidades Grupo Montevideo. Universidad de Montevideo, Uruguay. Octubre. "Encefalopatía Espongiforme Bovina: aspectos etiológicos".
- 1998. Institute of Virology, University of Zurich, Suiza "Analysis of FMD Risk Factors in Argentina".
- 1998. Ohio State University, OARDC-FAADP, USA "Argentina is a BSE free country".
- 1998. 2<sup>das</sup> Jornadas Bonaerenses de Microbiología Clínica, Ambiental, Industrial y de Alimentos, Mar del Plata 11-12-13/06/98, "Encefalopatías Espongiformes Transmisibles del hombre y los animales".
- 1998. 1<sup>er</sup> Seminario Regional sobre Encefalopatías Espongiformes Transmisibles, OMS/OPS, IMPAZ, Bs. As. Argentina 16-17-18/03/98 "TSE Risk Analysis in Argentina".
- 1998. USDA-ARS-PIADC, USA, Exotic Disease Course "Analysis of FMD Risk Factors in Argentina".
- 1998. Ohio State University, OARDC-FAADP, USA "Argentina is a BSE free country".
- 1998. 2<sup>das</sup> Jornadas Bonaerenses de Microbiología Clínica, Ambiental, Industrial y de Alimentos, Mar del Plata 11-12-13/06/98, "Encefalopatías Espongiformes Transmisibles del hombre y los animales".
- 1997-2000. "Encefalopatía Espongiforme Bovina". Curso de Enfermedades Exóticas y Emergentes. Maestría en Salud Animal. Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA.
- 1997. Curso de Inmunología Molecular Veterinaria. Maestría en Biotecnología. UBA. "Priones. El sistema inmune en las enfermedades priónicas".
- 1997. Curso de Virología Médica, Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Infecciosas "FJ Muñiz", Facultad de Medicina, UBA. "Priones".
- 1997. Curso de Inmunología. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad del Salvador. Buenos Aires. "Inmunología en las enfermedades priónicas".
- 1997. Asociación de Universidades Grupo Montevideo. Universidad Federal de Rio Grande do Sul. Brasil. Abril. "Encefalopatía Espongiforme Bovina: situación en la Argentina".
- 1997. II Jornadas de Zoonosis Bacterianas y Parasitarias, y Jornadas de Enfermedades Emergentes de la provincia de Buenos Aires. Universidad

Nacional de La Plata. La Plata. "Encefalopatía Espongiforme Bovina: zoonosis".

- 1997. Cátedra de Microbiología, Inmunología y Parasitología, Facultad de Medicina, UBA "Virosis lentas y priones".
- 1997. Reunión Conjunta INRA (Francia)-Facultad de Veterinaria, Universidad Nacional de La Plata. La Plata. "Encefalopatía Espongiforme Bovina: situación en la Argentina".
- 1997. 1<sup>er</sup> Congreso de Producción intensiva de Carne, Bs.As. (13-11-97), Córdoba (18-12-97) "Encefalopatía Espongiforme Bovina Situación en Argentina.
- 1997. GREMID, Faculté de Médecine Veterinaire, Universidad de Montreal, Canadá. "Dernières données épidémiologiques sur le BSE (Maladie de la vache folle)".
- 1997. Chairman de la I Reunión del Comité Científico Asesor de la SAGPyA sobre BSE, "Análisis de Riesgo y Vigilancia sobre BSE en Argentina".
- 1996. Seminario-Taller internacional sobre Encefalopatía Espongiforme Bovina, SENASA-IMPPAZ, OPS, IICA, Bs.As. Argentina. "Encefalopatía Espongiforme Bovina".
- 1996. 3<sup>er</sup> Semana de la Carne Argentina, Azul. Sociedad Rural Argentina. "Encefalopatía Espongiforme Bovina. Actualidad y futuro".
- 1996. Jornadas Uruguayas de Buiatría. Paysandú, Uruguay. Junio "Diagnóstico de BSE por detección de PrP modificada".
- 1996. Filial Cuyo de la Asociación Argentina de Microbiología. "Encefalopatías Espongiformes Transmisibles. Aspectos etiológicos".
- 1996. Curso de Periodismo Científico para Graduados. IIB Fundación Campomar. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Buenos Aires. "Encefalopatía espongiforme Bovina. Etiología, diagnóstico, situación de la Argentina".
- 1996. Seminario EEA INTA Balcarce. "Diagnóstico de BSE por detección de PrP modificada".
- 1996. Seminario Laboratorios Roemmers, Buenos Aires. Mayo. "Priones".
- 1996. Conferencia Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA, Buenos Aires. "Encefalopatía Espongiforme Bovina. Aspectos etiológicos".
- 1996.- Curso "Avances en el Diagnóstico de Patógenos Emergentes". Laboratorios Sicktest S.A. División Argentino Europea de Medicina Molecular. Buenos Aires. "Encefalopatías Espongiformes Transmisibles. Aspectos etiológicos. Encefalopatía Espongiforme Bovina".

- 1996. Curso de Inmunología. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad del Salvador. Buenos Aires. "Encefalopatías Espongiformes Transmisibles. Aspectos etiológicos".
- 1996. Reunión de Comunicaciones Científicas y Técnicas. Universidad Nacional del Nordeste. Resistencia, Chaco. "Priones: Historia, conocimiento actual. Encefalopatías Espongiforme Bovina (Síndrome de la Vaca Loca)".
- 1995. Sociedad Argentina de Virología, Asociación Argentina de Microbiología. Mayo. "Priones".
- 1995. Simposio Internacional sobre enfermedades priónicas en el animal y en el hombre". Montevideo, Uruguay. "Genética de las Enfermedades Priónicas animales".
- 1994. Primer Curso Internacional de Inmunología Molecular Aplicada al Area Veterinaria, INTA, Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA, IICA. "Diagnóstico de BSE por Western blot".
- 1994. 62° General Session OIE, Paris, France. Bovine Spongiform Encephalopathy Surveillance in Argentina.
- 1992. Sociedad Argentina de Virología. Bs.As. Factores de Riesgo Asociados a BSE en Argentina.
- 1992. 60° Session General OIE, Paris, France. Analysis of the BSE Risk Factors in Argentina.

### **Cursos**

- 2000. Curso de Posgrado en Salubridad Alimentaria. Universidad Católica de La Plata. "Encefalopatías Espongiformes Transmisibles".
- 1999. Carrera de Especialización en inocuidad y calidad agroalimentaria, Facultad de Ciencias Veterinarias-UBA, 3-09-99, Encefalitis Espongiformes del hombre y los animales.
- 1999. Curso de Posgrado de la Facultad de Ciencias Veterinarias-UBA/INTA. Disertante "Técnicas de diagnóstico en Virología animal".
- 1999. Curso de Técnicas Aplicadas al Diagnóstico Viroológico, Facultad de Ciencias Veterinarias-UBA/INTA, 29-10-99, "Enfermedades Emergentes-Encefalopatía Espongiforme Bovina".
- 1999. Curso de Nutrición y Alimentación, Centro de Estudios Avanzados, Rosario 1-11-99, "Encefalopatía Espongiforme Bovina".
- 1998. Exotic Disease Course, PIADC-ARS/APHIS-USDA, Plum Island, Greenport, USA, 27-03-98 "Analysis of FMD Risk Factors in Argentina".

- 1996. Jornada de Actualización en Enfermedades Virales de los Bovinos, CPMV-Mercedes, Corrientes. " Enfermedades virales, patogenia y control".
- 1996. FCV-UBA. Curso de Maestría. Epidemiología y Salud Pública. "Encefalopatía Espongiforme Bovina".
- 1992. Curso "Diagnóstico de BSE", CICV-INTA. SERONO-Ares.

**Trabajos científicos o tecnológicos publicados o aceptados para publicar (en revistas periódicas con revisión). Publicados:**

- 2003. van Gelderen C., Gimeno E., Schudel A.A., "Bovine Spongiform Encephalopathy in South America: a regional preventive approach". Rev. Sci. Tech. Vol 22 (1), April 2003.
- 2001. Schudel A.A., van Gelderen, C.J., Vet. Arg. vol. XVIII, N 174, 282-288 "La encefalopatía espongiforme bovina. Un enfoque regional".
- 2001. Schudel A.A., van Gelderen C. van, "Enfermedades Infecciosas Emergentes y re-emergentes de los animales" Ciencia Hoy, Vol. 11, 66, 32-40.
- 2000. Carrillo B.J., Blanco Viera J.F., Weber E.L. Rev Med Vet (BsAs). Abril "Encefalopatías Espongiformes Transmisibles".
- 1999. Weber, E.L." Rev. Arg de Microbiología 31: 205-218 "Biología de los priones: una actualización".
- 1998. Blanco Viera, J., Carrillo, B.J., Weber, L.E., Bardón, J.C., Combesies, G.M., Cordeviola, J.M., Nosedá, R., Soni, C.A., Schudel, A.A. Revista de Medicina Veterinaria, Vol. 79, N 3, 226-230. "Casuística neuropatológica. Estudio microscópico de los casos clínicos remitidos al programa de Vigilancia de BSE en Argentina, durante el periodo comprendido entre 1994-96"
- 1998. "Argentine Scientific Advisory Committee on Bovine Spongiform Encephalopathies (2nd. meeting)" Ed. Barcos L.O., van Gelderen C. y Schudel A.A., April 21-24, 1998, El Calafate, Argentina, SAGPyA-SENASA-INTA, ISBN 987-9184-06-8, 1-67, 1998).
- 1997. "BSE Risk Factors in Argentina", Schudel A.A., Barcos L.O., van Gelderen C. Edited by SAGPyA-SENASA Consulting Technical Committee on TSE, ISBN 987-96849-0-7, (1-116) 1997.
- 1997. Weber L.E., Schudel A.A. Ciencia e Investigación, Tomo 49, N°1-2, 4-11, "Encefalopatía Espongiforme Bovina. Aspectos etiológicos y situación de la Argentina".
- 1996. Schudel A.A., Carrillo B.J., Weber L.E., Blanco Viera J., Gimeno E., van Gelderen C.J., Ulloa E., Nader A., Cané B., Kimberlin R.H. Preventive

Veterinary Medicine 25, 271-184 "Risk assessment and surveillance for bovine spongiform encephalopathy in Argentina".

- 1996. Schudel A.A., Carrillo B.J., Blanco Viera, J., Weber, L., Gimeno, E., van Gelderen, C., Ulloa, E., Nader, A., Cané, B. Rev. Arg. de Producción Animal, Vol. 15, Sup. 1, 199-206 "Vigilancia Epidemiológica de BSE en Argentina".
- 1996. Blanco Viera F., Carrillo B.J., Weber, E.L., Gimeno, E., van Gelderen, C., Ulloa, E., Nader, A., Cane B., Schudel A.A. Academia Nacional de Agronomía y Veterinaria, Serie 22, ISSN 0327-8093, 14-20 "Encefalopatía Espongiforme Bovina (BSE). Descripción de la enfermedad, diagnóstico histopatológico, Análisis de riesgo y vigilancia epidemiológica de BSE en Argentina".
- 1996. EL Weber. Anales de las Academias de Medicina y Agronomía y Veterinaria. ISSN 0327-8093, "Diagnóstico de TSE por detección de PrP modificada".
- 1995. Schudel A.A., Carrillo B.J., Blanco Viera J., Weber L.E., van Gelderen C., Ulloa E., Nader A., Cané B.G. Rev Arg Prod Animal. 15: 1-7, "Vigilancia epidemiológica de BSE".
- 1994. Schudel A.A., Gimeno E., Carrillo B.J., Blanco Viera J., Weber E.L., van Gelderen C., Ulloa E., Nader A. and Cané B. Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz. 13 (3), 801-818." BSE Surveillance in Argentina"1994. Schudel, A.A.; Gimeno, E.; Carrillo, B.J.; Blanco Viera, J.; Weber, E.L.; van Gelderen, C.; Ulloa, E.; Nader, A. and Cané, B. Rev. Sci. Tech. Off. int. Epiz. 13(3), 819-836."Vigilancia para BSE en Argentina".
- 1993. Cané B.G., Gimeno E., Manetti J.C., van Gelderen C., Ulloa E. y Schudel A.A. Rev. Sci. Tech. Off. int. Epiz. 12 (4), 1203-1234. "Análisis de los factores de riesgo asociados a la encefalopatía espongiforme bovina en Argentina".
- 1993. Schudel A.A., Gimeno E., van Gelderen C., Ulloa E. y Cané B. Transmissible Spongiform Encephalopathies. Impact on Animal and Human Health. Dev. Biol. Stand. Basel, Karger. Vol. 80, pp. 107-108. "Analysis of BSE Risk Factors in Argentina".

## **Divulgación**

- 1990. Schudel A.A. y Carrillo B.J. Veterinaria Argentina 634-637. Encefalopatía Espongiforme Bovina BSE.
- 1991. Schudel A.A. La Chacra-Campo Moderno. Excelente oportunidad para carnes argentina.
- 1991. Schudel A.A. La Chacra-Campo Moderno, 14-17. Vacas Locas.

- 1992. Revista Campo y Tecnología. Año 1, N° 2, 58-59. La enfermedad de las vacas locas.
- 1994. Rev. Campo y Tecnología. Encefalopatía Espongiforme Bovina.
- 1994. Campo y tecnología, Año 3, N.º 17, 1994 Vaca Loca: Argentina se previene
- 1995. Boletín del comité de Enfermedades Exóticas, Año 3, 15-17, 1995. Encefalopatía Espongiforme Bovina (BSE)
- 1996. CHACRA & Campo Moderno, Año 66, N.º 785, 284-287 "Vacas locas. Lo que debemos saber"
- 1996. SAGPyA, INTA, SENASA, Informe Técnico Científico. Publicación de difusión masiva e Internet C:/NETSCAPE "ARGENTINA BSE FREE".
- 1996. El profesional Veterinario, Año 5, N 33, pag.3 "Conociendo al enemigo-Encefalopatía Espongiforme Bovina".
- 1996. Anales de la Sociedad Rural Argentina-Azul, pág. 25-26, Mayo, "El mal de la vaca loca".
- 1996. Weber E.L. INTA Haras report. Vol. . 2, No. 2. "Enfermedad de la Vaca Loca y familia".
- 1996. Weber E.L. Boletín de la Asociación Banco Argentino de Células. Junio "Encefalopatías espongiformes trasmisibles. Aspectos etiológicos".
- 1996. Weber E.L. Boletín de vigilancia epidemiológica de la Red Argentina de Vigilancia de las Enfermedades Transmitidas por Alimentos. 9: 1-3. "Encefalopatía Espongiforme Bovina. ¿Nueva zoonosis?".
- 1996.- Weber E.L. Divulgación Veterinaria. Noviembre-Diciembre. "Vigilancia epidemiológica de Encefalopatía Espongiforme Bovina.
- 1998. Weber E.L. Boletín de vigilancia epidemiológica de la Red Argentina de Vigilancia de las Enfermedades Transmitidas por Alimentos. 11: 4-8, "Encefalopatía Espongiforme Bovina: nueva zoonosis".
- 1999. "Programa de vigilancia de BSE y Scrapie. Informe de avance-Julio 1999. Carrillo B.J., Blanco Viera J.F., y Weber L.E. Rev Med Vet 80: 453-459.
- 2000. "Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (TSE). 1. Introducción". B. J. Carrillo, J. F. Blanco Viera, y E. L. Weber. Rev Med Vet 81: 59-60.
- 2000. "Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (TSE). 2. Aspectos etiológicos". EL Weber; J. F. Blanco Viera; B. J. Carrillo. Rev Med Vet 81: 143-144.
- 2000. "Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (TSE). 3. Encefalopatía Espongiforme Bovina (BSE) Características clínicas y patológicas". B. J. Carrillo, J. F. Blanco Viera, E. L Weber. Rev Med Vet 81:225-227.

- 2001. Carrillo B.J., Schudel A.A., Blanco Viera F.J., Moras E.V., Weber L.E., Grimoldi F., Palopoli H., Corujeira M. Síntesis de Noticias Veterinarias Consejo Profesional de Médicos Veterinarios Bs.As. Junio 26-29. "Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB)".
- 2001. Pinto G.B., Jiménez L.S., Zandomeni R., Blanco Viera J., Carrillo B.J., Weber E.L. Veterinaria Argentina 172: 103-109. "Análisis de susceptibilidad a Scrapie en ovinos de la Argentina".
- 2002. Weber E.L "Priones y Encefalopatías Espongiformes Transmisibles". In Vet. 4: 93-100.
- 2003. Revista Chacra Año 73. N° 867 Febrero Ganadería, Sanidad. "Vigilia Permanente".
- 2003. INTA Informa. Auditoría de la Unión Europea sobre Encefalopatía Espongiforme Bovina. (BSE). Veterinaria Argentina. Vol. XIX N° 173 pp 450.
- 2009. Juliá S., Jiménez L., Elisei A.F., Delgado F., Tagle M. del C. Francinelli G., Moreno C., Carrillo B., Weber L., Blanco Viera J., Pinto G.B. Vet. Arg. Vol. XXVI, 260 Diciembre. "Programa Nacional de Vigilancia para Encefalopatía Espongiforme Bovina. Argentina y su status sanitario".

### **Publicados en Internet**

- Preventive Program for Animal Transmissible Spongiform Encephalopathies in Argentine. Opportunities. A.A. Schudel, C. van Gelderen and L.O. Barcos. 3<sup>rd</sup>. Meeting of the Expert committee on TSE for the Argentine Preventive Program on TSE, August 1999, Buenos Aires, Argentine. ([www.iica.org.ar](http://www.iica.org.ar))
- Risk Factors for TSE in sheep and goats in Argentina. A.A. Schudel, C. van Gelderen and L.O. Barcos. January 2000, ([www.iica.org.ar](http://www.iica.org.ar))
- Factores de riesgo para las TSE de los ovinos y cabras en Argentina. A.A. Schudel, C. van Gelderen y L.O. Barcos, Enero 2000 ([www.iica.org.ar](http://www.iica.org.ar))
- Programa Nacional de Vigilancia Para Encefalopatía Espongiforme Bovina. Argentina y Su Status Sanitario Juliá, S.; Jiménez, L.; Elisei, A.; Capellino, F.; Delgado, F.; Tagle, M. del C.; Francinelli, G.; Moreno, C.; Carrillo, B.; Weber, L.; Blanco Viera, J.; Pinto, G.B. 2009 ([www.produccionanimal.com.ar/sanidad\\_intoxicaciones\\_metabolicos/infeciosas/comun\\_varias\\_especies/27-vigilancia\\_EEB.pdf](http://www.produccionanimal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/infeciosas/comun_varias_especies/27-vigilancia_EEB.pdf))

### **Trabajos científicos-tecnológicos publicados (en libros o capítulos de libros)**

- 2006. "Agentes infecciosos no convencionales: Priones". Weber E. Laura, Scolaro, Luis: Microbiología Biomédica, Cap. 105, pp. 1078-1083. Basualdo J.A.,

Coto C.E. y de Torres R.A. Eds. 2<sup>da</sup> edición. Editorial Atlante, Buenos Aires, Argentina, 2006. ISBN 950-9539-47-3.

- 1999. "Argentine Scientific Advisory Committee on Bovine Spongiform Encephalopathies (2nd. meeting)" Ed. Barcos L.O., van Gelderen C. y Schudel A.A. April 21-24, 1998, El Calafate, Argentina, SAGPyA-SENASA-INTA, ISBN 987-9184-06-8.
- 1999. "Nueva Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvCJD)" Weber L.E. y Schudel A.A., en *Virología Médica*, 3er. ed. Editado por Guadalupe Carballal y José Oubiña, El Ateneo 1998, Bs.As., ISBN 950-02-0362-6.
- 1998. "Scrapie Risk Factors in Argentina", Schudel A.A., Alvarez C., Closs P., Kistermann J.C., Leanes F., Blanco Viera J., Carrillo B.J., Weber L.E. Edited by SAGPyA Technical Consulting Committee on TSE, ISBN987-96849-1-5 (1-66)
- 1998. "BSE risk factors in Argentina". Schudel A.A., Barcos L.O., van Gelderen C., Blanco Viera J., Carrillo B.J., Claver J., Kyburg F., Leanes F., Pelliza M., Saint Trápaga C., Taratuto A.L., Weber L.E. SAGPyA ISBN: 987-96849-0-7.
- 1998. "Encefalopatías Espongiformes Transmisibles" Schudel A.A. En *Temas de Zoonosis y Enfermedades Emergentes*. Editado por la Asociación Argentina de Zoonosis, Buenos Aires, 357-364, 1998.
- 1997. Nader A., van Gelderen C., Carrillo B., Blanco Viera J., Weber L.E., Ulloa E., Gimeno E.J., Mascitelli L., Schudel A.A., in *ARGENTINE SCIENTIFIC ADVISORY COMMITTEE ON BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY (1st. Meeting)*, Ed. by Barcos, Schudel, van Gelderen ISBN 987-95327-02-5, 83-105, "BSE Risk Assessment and Surveillance Program in Argentina".
- 1996. Schudel A.A., Carrillo B.J., Weber L., Blanco Viera J., van Gelderen C., Ulloa E., Nader A., Cané B.G. y Kimberlin R., *BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY: THE BSE DILEMMA*, Ed. Clarence Gibbs Jr., *Proceedings of the SERONO SYMPOSIA*. ISBN 0-387-94740, 138- 145, 'Analysis of Risk Factors and Active Surveillance for BSE in Argentina'.
- 1994. Schudel A.A. "Bovine Spongiform Encephalopathie (BSE)" im *ARGENTINISCHES FLEISCH ein Beitrag zur Gesundheit*, ISBN 950-99963-3-5, Argentina.
- 1991. Cané B., Gimeno E., Manetti J.C., Van Gelderen C., Ulloa E. and Schudel A.A. "Analysis of BSE Risk Factors in Argentine". ISBN 950985321-b 28 págs. English Version. Special Report. Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación SENASA-INTA.
- 1991. Cané B., Gimeno E., Manetti J.C., van Gelderen C., Ulloa E. y Schudel A.A. "Análisis de los factores de riesgo asociados a BSE en la República

Argentina". ISBN 950985320-8 28 págs. Versión Castellano. Reporte Especial. Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca de la Nación SENASA-INTA.

### **Presentaciones en Congresos y Reuniones Científicas**

- "BSE surveillance in Argentina". Cané B.G., Carrillo B.J., Gimeno E.J., Nader A., Schudel A.A., Ulloa E., van Gelderen C., Blanco Viera J., Weber E.L. III Reunión regional de OIE para las Américas. Asunción del Paraguay, Marzo 1994.
- "BSE surveillance in Argentina". Schudel A.A., Carrillo B.J., Gimeno E.J., Weber E.L., Blanco Viera J., Ulloa E., van Gelderen C., Nader A., Cané B.G. 62ª Reunión Anual OIE París, Francia. Mayo 1994.
- "BSE surveillance in Argentina". Schudel A.A., Carrillo B.J., Weber E.L., Gimeno E.J., Blanco Viera J., Ulloa E., Van Gelderen C., Nader A., Cané B.G. VII Simposio Internacional de Veterinarios de Laboratorios de Diagnóstico. Buenos Aires, Noviembre 1994.
- "Diagnosis of TSE by detection of modified PrP". Weber E.L. VII Simposio Internacional de Veterinarios de Laboratorios de Diagnóstico. Buenos Aires, Noviembre 1994.
- "Risk Assessment and surveillance for Bovine Spongiform Encephalopathy in Argentina". Schudel A.A., Carrillo B.J., Weber E.L., Gimeno E.J., Blanco Viera J., Ulloa E., van Gelderen C., Nader A., Cané B.G. The Ares Symposia: The BSE dilemma. Williamsburg, EEUU de Norteamérica, Marzo 1995.
- "Vigilancia epidemiológica de BSE en la Argentina". Schudel A.A., B.J. Carrillo, Blanco Viera J., Weber E.L., Gimeno E.J., van Gelderen C., Ulloa E., Nader A., Cané. Reunión de APPA, Mar del Plata, Noviembre 1995.
- "Vigilancia epidemiológica de BSE en la Argentina". Schudel A.A., Carrillo B.J., Weber E.L., Blanco Viera J., Gimeno E., van Gelderen C., Ulloa E., Nader A., Cané B. V Congreso Argentino de Virología, Abril 1996.
- "Diagnóstico de Encefalopatías Espongiformes transmisibles por detección de PrP". Weber L.E. Seminario Internacional de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Buenos Aires, Abril 1996.
- Risk assessment and surveillance for Bovine Spongiform Encephalopathy in Argentina". Schudel A.A., Carrillo B.J., Weber E.L., Gimeno E.J., Blanco Viera J., Ulloa E., van Gelderen C., Nader A., Cané B. VIII Simposio de la Asociación Mundial de Veterinarios de Laboratorios de Diagnóstico. Jerusalén, Israel. Agosto 1996.

- "Diagnóstico de la Encefalopatía Espongiforme Bovina". Blanco Viera J., Carrillo B.J., Weber E.L., Gimeno E., van Gelderen C., Ulloa E., Nader A., Cané B., Schudel A.A. XI Reunión Anual de la Asociación Argentina de Veterinarios de Laboratorio de Diagnóstico. Azul. Diciembre 1996.
- "Encefalopatía Espongiforme Bovina. nueva enfermedad animal con impacto en la salud pública". Weber E.L. VIII Congreso Argentino de Microbiología. Buenos Aires, Argentina, 6-9 de septiembre de 1998.
- "Programa de vigilancia de EEB y scrapie en Argentina. Estudios y resultados obtenidos. Período 1992-agosto 1998". Blanco Viera J., Weber E.L., Schudel A.A., van Gelderen C., Carrillo B.J. Primer Reunión Argentina de Patología Veterinaria. Rafaela, Santa Fe, Argentina, 29-31 de octubre de 1998.
- "BSE and Scrapie surveillance in Argentina. Period January 1992-1999". Blanco Viera J., Weber E.L. y Carrillo B.J. IX Simposio de la Asociación Mundial de Veterinarios de Laboratorio de Diagnóstico, Tejas, USA, Junio 1999.
- "Determinación de genotipos para el gen *PrP* en ovinos de la República Argentina". Pinto G.B., Jiménez L.S., Blanco Viera F.J., Carrillo B.J. y Weber E.L. VI Congreso Argentino de Virología. Buenos Aires, Agosto 1999.
- "Análisis de la región amino terminal de E2 de aislamientos del Virus de la Diarrea viral bovina (BVDV) en la Argentina". Kobrak A.L. y Weber E.L. VI Congreso Argentino de Virología. Buenos Aires, Agosto 1999.
- "Determinación de genotipos para el gen *PrP* en ovinos de la República Argentina". Pinto G.B., Jiménez L.S., Zandomeni R., Blanco Viera J., Carrillo B.J., Weber E.L. XIII Reunión Científico Técnica de la Asociación Argentina de Veterinarios de Laboratorios de Diagnóstico. San Luis, noviembre 2000.
- "Análisis de polimorfismos del gen *PrP* en ovinos de la República Argentina". Pinto G.B., Jiménez L.S., Blanco Viera J., Carrillo B.J., Weber E.L. XXI Congreso Mundial de Buiatría, XXVIII Jornadas Uruguayas de Buiatría. Punta del Este, Uruguay, diciembre 2000.
- "Surveillance program for TSE in Argentina". Blanco Viera F.J., Weber E.L. y Carrillo B.J. X Simposio de la Asociación Mundial de Veterinarios de Laboratorio de Diagnóstico, Parma, Italia, Julio 2000.
- "Determinación de la secuencia de la proteína *PrP* en Lama guanicoe y Vicugna vicugna". Cheetham S., Pinto G., Zandomeni R., Santa Coloma T., Weber E.L., Schudel A.A. "Congreso Latinoamericano de Especialistas en Pequeños Rumiantes y Camélidos Sudamericanos; XI Congreso Nacional de Ovinocultura. Mérida, Méjico, Octubre 2001.
- "Técnicas de genotipificación para determinar susceptibilidad a Scrapie". Pinto GB, Blanco Viera FJ, Carrillo BJ, Weber EL. 33º Congreso Argentino de Genética. Mendoza, Argentina, Septiembre 2004.

- "Animal TSE situation in South America". Weber E.L. First International Conference "Animal Prion diseases and the Americas". Ames, Iowa, EUA, Octubre 2004.
- "El uso de Sistemas de Información Geográficos como complemento para el análisis de datos del programa de vigilancia de las TSE". León E.A., Duffy S.J., Weber E.L., Carrillo B.J., Blanco Viera F.J. XIX Congreso Panamericano en Ciencias Veterinarias. Buenos Aires, Octubre 2004.
- Programa de vigilancia de las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles en Argentina. Monitoreo sobre muestras cerebrales. Resultados obtenidos. Período 1992-abril 2004. Blanco Viera F.J., Weber E.L., Capellino F., Delgado F., Jiménez L.S, Pinto G., Alegre M., Tagle M.C., Carrillo B.J. XIX Congreso Panamericano en Ciencias Veterinarias. Buenos Aires, Octubre 2004.
- Surveillance program for transmissible spongiform encephalopathies (TSE) in Argentina. Period January 1992-August 2004". Blanco Viera F.J., Weber E.L., Capellino F., Delgado F., Jiménez L.S., Pinto G., Alegre M., Tagle M.C., Francinelli G., Carrillo B.J. "Animal Prion diseases and the Americas". Ames, Iowa, EUA, Octubre 2004.
- Desarrollo de un método de diagnóstico para encefalopatías espongiformes transmisibles. Garavaglia B., Chimeno Zoth S., Blanco Viera J., Taboga O., Weber E.L. VIII Congreso Argentino de Virología. Buenos Aires, Septiembre 2005.
- Desarrollo de un método de diagnóstico para Encefalopatías Espongiformes Transmisibles. Garavaglia B., Chimeno Zoth S., Blanco Viera J, Taboga O., Weber E.L. 12° Simposio Internacional de la Asociación Mundial de Veterinarios de Laboratorios de Diagnóstico. Montevideo, Uruguay. Noviembre 2005.
- Vigilancia epidemiológica de Enfermedad Emaciante Crónica (CWD) en ciervos colorados (*Cervus elaphus*) de Argentina: comunicación de casos de linfadenitis granulomatosa. Capellino F., Delgado F., Soler J.P., Jimenez L., Alegre M., Tagle M., Francinelli G., Funes D., Venzano A., Weber E.L., Carrillo B., Blanco Viera F.J. 12° Simposio Internacional de la Asociación Mundial de Veterinarios de Laboratorios de Diagnóstico. Montevideo, Uruguay. Noviembre 2005.
- Frecuencias genotípicas para susceptibilidad a "scrapie" en ovinos de la Argentina. Pinto G.B., Pagano R., Zandomeni R., Carrillo B.J., Blanco Viera J., Weber E.L. 12° Simposio Internacional de la Asociación Mundial de Veterinarios de Laboratorios de Diagnóstico. Montevideo, Uruguay. Noviembre 2005.

- PCR-RFLP: alternativa para la genotipificación del gen PrP en ovinos. Juliá S., Pinto G., Jiménez L., Elisei A., Carceller S., Blanco Viera J., Weber E.L. IX Congreso Argentino de Virología, Buenos Aires, septiembre 2008.
- Detección de la Proteína Priónica en Especies no Tradicionales por Western blot. Jiménez L., Juliá S., Elisei A., Carceller S., Blanco Viera J., Weber E.L., Pinto G. IX Congreso Argentino de Virología, Buenos Aires, septiembre 2008.
- Bovine Spongiform Encephalopathy prevention program in Argentina. Surveillance of brain samples. WAVLD. Blanco Viera F.J., Weber E.L., Delgado F., Pinto G., Capellino F., Jiménez L., Tagle M.C., Francinelli G.L., Moreno C.L., Carrillo B.J. 13<sup>th</sup> International Symposium, Melbourne, Australia. Noviembre 2007.
- Argentina: Bovine Spongiform Encephalopathy Prevention Program. Surveillance of brain samples. Jiménez L., Juliá S., Pinto G., Elisei A., Carceller S., Delgado F., Capellino F., Tagle M.C., Francinelli G., Moreno C.I., Weber E.L., Blanco Viera F.J., Carrillo B.J. Congreso Prion 2008, Madrid, España, 2008.

Está prohibida la reproducción total o parcial de este documento

## ANEXO 2

### Participantes y colaboradores del proyecto BSE de Argentina.\*

\* Listado de participantes y colaboradores del Proyecto EEB/BSE desde su comienzo en 1986 hasta el año 2014. Se incluyen los nombres de las personas que directa o indirectamente colaboraron con algunas de las actividades del proyecto y de las que hay registro. Seguramente hay muchas más personas que han colaborado, a las que se agradece su participación, pero al que los autores de este trabajo no han podido acceder a la información correspondiente.

ABRAHAN, M. (SENASA)	CAPELLINO, F. (INTA)
ACTIS DATO, H. (Independiente)	CARBALLO, A. (SENASA)
ADELIA, F. (SENASA)	CARCELLER, S. (INTA)
AGNESE, M. (SENASA)	CARDOZO, D. (SENASA)
ALEGRE, M. (INTA)	CARRILLO, B. (INTA)
ALVAREZ, C. (SENASA)	CARTIER, E. (SENASA)
ARANZADI, B. (SAGPYA)	CASADO, F. (SENASA)
ARÉSTICO, P. (SENASA)	CHIMONDEGUY, L. (PROSAIA)
ARTIÑANO, J. C. (SENASA)	CINGOLANI, C. A. (SENASA)
ATRIO, A. (SENASA)	CIPPITELLI, M. (INTA)
BABTACZUK, V. (SENASA)	COBAS, M. F. (SENASA)
BACHUR, S. (SENASA)	COFRÉ, M. (SENASA)
BALBIANI, F. (INTA)	CORA IBARRA, J. F. (INTA)
BARCOS, L. (SENASA)	CORJ, C. (SENASA)
BAUDINO, S. (SENASA)	CRISTALDO, S. (SENASA)
BEGUÉ, C. (FLENI)	CUNEO, F. (SENASA)
BELLO, M. (SENASA)	CUVERTINO VIOLA, A. (SENASA)
BERRA, J. (SENASA)	DASSA, L. (SENASA)
BINOTTI, S. (SENASA)	DE LA SOTA, E. (SENASA)
BLANCO, VIERA J. (INTA)	DE STEFANO, L. (INTA)
BONASTRE, E. (SENASA)	DEL PRATO, G. (SENASA)
BORSELLA, J. (ABC)	DELGADO, F. (INTA)
BOTTINI, J. (SENASA)	DELIA PEREYRA, A. M. (INTA)
BRADLEY, R. (UK)	DETWILLHER, L. (USDA, USA)
BRENN, M. (SENASA)	DILLON, J. (SENASA)
CABALLERO, J. (SENASA)	DURRIEU, M. (IICA)
CANÉ, B. (SENASA)	ELISEI, A. (INTA)

FACCHINI, A. (INTA)  
 FASSA, V. (INTA)  
 FERNÁNDEZ, A. (SENASA)  
 FERREYRA ARMAS, C. (SENASA)  
 FIGUEROA, M. S. (PROSAIA)  
 FORNI, A. (SENASA)  
 GARCÍA, G. (SENASA)  
 GARCÍA, J. (INTA)  
 GATICA GIANOLI, M. (SENASA)  
 GEIJO, K. P. (SENASA)  
 GHIGLIAZZA, F. (INTA)  
 GIBBS, C. (NIH, USA)  
 GIMENO, E. (ANAV)  
 GIMENEZ, L. (INTA)  
 GLAUBER, C. (SENASA)  
 GONZALEZ TREJO, M. (SENASA)  
 GRECCO, C. (SENASA)  
 GREGORI, G. (SENASA)  
 GUAL, I. (INTA)  
 GUILLES, V. (SENASA)  
 GUZZO, M. (IICA)  
 HERMANN, O. (SENASA)  
 HERMIDA, C. (RIOPLATENSE, ABC)  
 HIRSCHVOGEL, C. (INTA)  
 HOLLMANN, F. (SENASA)  
 ISEQUILLA, A. (SENASA)  
 JAUREGUI, G. (INTA)  
 JUAN, F. (SENASA)  
 JULIÁ, S. (INTA)  
 KIBURG, F. (SENASA)  
 KIHM, U. (SAFOSO, SUIZA)  
 KIMBERLIN, R. (UK)  
 LA MENZA, M. (SENASA)  
 LAGORIO, S. (SENASA)  
 LAMOTHE COLOUMME, V. (SENASA)  
 LEANES, FERNANDO (SENASA)  
 LEDESMA, M. (SENASA)  
 LLADA, I. (INTA)  
 LLAMBIAS, M. (CRA)  
 LOMBARDO, S. (SENASA)  
 LUCCHELLI, A. (Independiente)  
 MASCITELLI, L. (SENASA)  
 MANETTI, A. (SENASA)  
 MANRIQUE, M. P. (INTA)  
 MARCHETTI, S. (SENASA)  
 MARCO, A. (INTA)  
 MARIGHETTI, G. (SENASA)  
 MATHEUS, D. (UK)  
 MAYORANA, I. (SENASA)  
 MEDA, M. (PROSAP)  
 MELÓN, X. (SENASA)  
 MESSINEO, M. (SENASA)  
 MIGUENS, L. (SRA)  
 MILBERG, I. (SENASA)  
 MONTEAGUDO, A. (CANAL RURAL)  
 MORENO, C. (INTA)  
 NADER, A. (SENASA)  
 NAVARRO, A. (CRA)  
 OCHOA, T. (SENASA)  
 ODRIOZOLA, E. (INTA)  
 OLTRA, N. (SENASA)  
 PAGANO MATA, F. (IICA)  
 PAGANO, R. (INTA)  
 PARDO, J. (IICA)  
 PARRAUD, J. R. (INTA)  
 PEREYRA, A. M. (INTA)  
 PETRIRENA, P. (SENASA)  
 PICCARDO, P. (FDA, USA)

PINTO, G. (INTA) VAN GELDEREN, C. (PROSAIA)  
PINTO, J. (INTA) VAZQUEZ, A. (SENASA)  
PIOLA, I. (SENASA) VAZQUEZ, L. (SENASA)  
PIUMATTI, J. (SENASA) VAZQUEZ, N. (SENASA)  
POCHIARI, M. (UCR, IT) VELAZCO, A. (SENASA)  
PONZETTI, M. (SENASA) VELAZQUEZ, C. (SENASA)  
PORTA, N. (INTA) VERA MORALES, E. (SAGPYA)  
RAIA, A. (INTA) WEBER, L. (CONICET-INTA)  
RAMOS FERNÁNDEZ, N. (SENASA) WEBER, N. (INTA)  
RAMOS, M. (SAGPYA) WELLS, G. (UK)  
REYNA, F. (SENASA) WILL, R. (UK)  
RIVAS, M. (SENASA) ZAIDÁN, G. (INTA)  
RODRIGUEZ ONETO, S. (Independiente) ZALAZAR, R. (SENASA)  
RODRÍGUEZ TOLEDO, J. (SENASA)  
RODRIGUEZ, W. (SENASA)  
ROMERO, L. (SENASA)  
SAINTE MARIE, D. (SENASA)  
SALAZAR, R. (SENASA)  
SANCHEZ, G. (SENASA)  
SANJURJO, J. (SWIFT)  
SCARPELLI, M. (SENASA)  
SCHUDEL, A. (CONICET-INTA)  
SIAN, P. M. (SENASA)  
SILVESTRO, C. (INTA)  
SORIANO BOUISSOU, J. (SENASA)  
SOSA, G. (SENASA)  
TAIANA, A. (Independiente)  
TANGELSON, C. (IICA)  
TARATUTO, A. (FLENI)  
TORRES LEEDHAM, V. (SENASA)  
TOSTO, B. (SENASA)  
VALDEZ, M. (IICA)  
VALDEZ, V. (SENASA)  
VALENZUELA, E. (SENASA)