

**INFORME DE LA REUNIÓN DEL GRUPO AD HOC DE LA OIE  
SOBRE LA VIGILANCIA Y LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME BOVINA  
París, 18-21 de marzo de 2019**

---

El Grupo *ad hoc* de la OIE sobre la vigilancia y la evaluación del riesgo de encefalopatía espongiforme bovina (EEB) (en adelante, el Grupo) se reunió en la sede de la OIE, del 18 al 21 de marzo de 2019, para completar la revisión de las normas sobre EEB iniciada por el Grupo sobre la evaluación del riesgo de EEB en sus reuniones de julio y noviembre de 2018 y por el Grupo *ad hoc* sobre la vigilancia de EEB, reunido en octubre de 2018.

## **1. Bienvenida**

En nombre de la Dra. Monique Eloit, directora general de la OIE, el Dr. Matthew Stone, director general adjunto de Normas internacionales y Ciencia, dio la bienvenida al Grupo. Observó que todos los integrantes habían participado en uno o en los dos encuentros previos de los grupos *ad hoc* sobre la evaluación del riesgo de EEB y la vigilancia de EEB.

El Dr. Stone reconoció los importantes logros alcanzados hasta el momento en la revisión de las normas relativas a la EEB y enfatizó que la presente reunión buscaba completar la revisión de las disposiciones, incluyendo aquellas en las que los grupos *ad hoc* anteriores no habían llegado a un consenso. Destacó la importancia de las discusiones abiertas a partir de evidencia científica, con el fin de elaborar disposiciones basadas en el riesgo.

El Dr. Bernardo Todeschini, representante de la Comisión de Normas Sanitarias para los Animales Terrestres (Comisión del Código), destacó que los Miembros de la OIE consideraban prioritaria la revisión de las normas de la EEB.

Por su parte, el Dr. Baptiste Dungu, representante de la Comisión Científica para las Enfermedades Animales (Comisión Científica), comunicó al Grupo que, en su reunión de febrero de 2019, la Comisión Científica había hecho hincapié en la importancia de que las disposiciones de la forma atípica de la EEB fuesen basadas en evidencia y riesgo. Apreció que el Grupo preparara una revisión de la forma atípica de EEB en apoyo a sus discusiones.

Se dio las gracias a los expertos por haber firmado los documentos relativos a las declaraciones de confidencialidad y conflictos de interés y se observó que no se habían declarado posibles conflictos en la revisión de las normas acerca de la EEB.

## **2. Adopción del orden del día y designación del presidente y del redactor del informe**

El Dr. Stephen Cobb presidió el Grupo y la Dra. Alicia Cloete fue encargada de redactar las actas con el respaldo de la Secretaría de la OIE. El Grupo aprobó el orden del día propuesto.

El Dr. Stone elogió la labor del Dr. Noel Murray como previo presidente de los grupos *ad hoc* sobre la evaluación del riesgo de EEB y la vigilancia de EEB.

El mandato, el orden del día y la lista de participantes figuran en los Anexos I, II y III, respectivamente.

### 3. Forma atípica de EEB

El Grupo debatió y respaldó con revisiones menores un resumen de literatura selecta pertinente al riesgo de reciclaje de la forma atípica de EEB en la población bovina y su potencial zoonótico, preparado con antelación al encuentro por un experto del Grupo. Este resumen figura en el Anexo IV y, a continuación, se destacan sus principales conclusiones.

Con respecto al riesgo de reciclaje de la forma atípica de EEB, investigaciones publicadas recientemente confirman que el prion de la EEB tipo-L (o EEB-L), que es un tipo de EEB atípica, puede transmitirse por vía oral a los terneros<sup>1</sup>. A la luz de esta evidencia, y ante la posibilidad de que EEB atípica pudiese surgir espontáneamente en cualquier país, aunque sea con una muy baja incidencia, el Grupo consideró razonable concluir que la EEB atípica podría reciclarse en una población bovina si ésta fuese expuesta a alimentos contaminados. Por consiguiente, es conveniente prevenir el reciclaje de las cepas atípicas en bovinos y, más ampliamente, en poblaciones de rumiantes.

El grupo reconoció la dificultad que representa demostrar la transmisión zoonótica de EEB atípica en escenarios de exposición natural. En general, en opinión del Grupo, sería por el momento prematuro no concluir que la forma atípica de EEB presenta un potencial riesgo zoonótico que puede diferir según el tipo de EEB atípica del que se trate.

### 4. Definiciones de harinas de carne y huesos, y chicharrones

El Grupo debatió y validó un documento preparado con anticipación por dos expertos del Grupo acerca de las definiciones de harinas de carne y huesos (HCH) y chicharrones.

De acuerdo con el glosario del *Código Sanitario para los Animales Terrestres (Código Terrestre)*, el término HCH “designa los productos proteicos sólidos que se obtienen cuando los tejidos animales son objeto de tratamiento térmico durante las operaciones de desolladura, e incluye los productos proteicos intermediarios que no son péptidos de peso molecular inferior a 10 000 daltons ni aminoácidos”. Los chicharrones, por su parte, son “los residuos proteicos obtenidos después de la separación parcial de la grasa y el agua durante las operaciones de desolladura”. El Grupo estimó que la justificación para diferenciar las HCH de los chicharrones no era clara. Enfatizó que se carecía de una comprensión común entre países del concepto de “chicharrón” y destacó sus variedades de uso.

El Grupo subrayó que, a partir de esta definición, no quedaba claro si los chicharrones podían considerarse como proteínas intermedias o no. Si sí, sería pertinente incluir a los chicharrones y a las HCH en una única definición.

El Grupo propuso la siguiente definición de “harinas proteicas” que abarca tanto a las HCH como a los chicharrones: “designan los productos finales o intermedios que contienen proteínas sólidas obtenidos de la transformación de tejidos animales. Las harinas proteicas excluyen la sangre, los productos de sangre, los péptidos con un peso molecular inferior a 10 000 daltones y los aminoácidos”.

El Grupo señaló que las HCH (y los chicharrones) eran relevantes no sólo para la EEB, sino también para otras enfermedades de la lista de la OIE (es decir, Capítulo 8.1. Carbunco bacteridiano, Capítulo 8.4. Infección por *Brucella abortus*, *B. melitensis* y *B. suis*, Capítulo 8.11. Infección por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, Capítulo 14.8. Prurigo lumbar y Capítulo 15.3. Infección por el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino).

El Grupo recomendó que, en esta etapa, se aplique la definición propuesta de “harinas proteicas” para las finalidades de los Capítulos 11.4. y 1.8. del *Código Terrestre*. La OIE evaluará la pertinencia de esta definición para los otros capítulos específicos de enfermedad anteriormente citados. La definición propuesta, si se considera adecuada para otras enfermedades, deberá, en última instancia, reemplazar las definiciones de HCH y de chicharrones en el Glosario del *Código Terrestre*.

---

<sup>1</sup> Okada H, Iwamaru Y, Imamura M, Miyazawa K, Matsuura Y, Masujin K, Murayama Y, Yokoyama T. Oral transmission of L-Type bovine spongiform encephalopathy agent among cattle. *Emerging Infectious Diseases*. 2017 Feb; 23(2):284.

## 5. Revisión del Capítulo 11.4. del Código Terrestre

### 5.1. Proyecto de Artículo 11.4.1. Disposiciones generales

El Grupo revisó el proyecto de Artículo 11.4.1. para más coherencia con la estructura de los capítulos específicos de enfermedad del *Código Terrestre*. En aras de claridad, aceptó añadir definiciones de los términos aplicables a este capítulo, incluyendo una definición de caso.

Con el fin de tratar una inquietud presentada por la Comisión Científica en su reunión de febrero de 2019, y de conformidad con la justificación del Grupo *ad hoc* sobre la evaluación del riesgo de EEB en su reunión de noviembre de 2018, el Grupo concluyó que la aparición de un caso de la forma atípica de EEB, sin importar el origen (autóctono o importado), no tendría impacto en el estatus de riesgo de EEB del país (ver punto 5.4. de este informe). Sin embargo, a partir del análisis de los recientes hallazgos relativos a la EEB-L presentados anteriormente y que figuran en el Anexo IV, el Grupo destacó que era importante considerar en la evaluación de la exposición la posibilidad de reciclaje de todos los agentes de la EEB, y no solo los de su forma clásica. Por consiguiente, la forma atípica de EEB no se está actualmente excluyendo completamente en el reconocimiento del estatus de riesgo de EEB de un país, como lo sugiere de manera desacertada el actual Artículo 11.4.1. Con el fin de evitar declaraciones confusas, el Grupo propone se suprima la frase “*A efectos del reconocimiento del estatus sanitario oficial respecto al riesgo de encefalopatía espongiforme bovina, la encefalopatía espongiforme bovina excluye la forma «atípica» que se cree se presenta de forma espontánea en todas las poblaciones bovinas con una tasa de enfermedad baja.*” El Grupo modificó en consecuencia el proyecto de apartado 1.b. de los Artículos 11.4.1. y 11.4.2., con la intención de destacar el potencial de reciclaje de la forma atípica de EEB en una población bovina si la misma estuvo expuesta a piensos contaminados, y el proyecto de Artículo 11.4.3., apartados 3.a. y 4., para dejar en claro el impacto y la forma de atender los casos de EEB atípica (sección 5.4. de este informe).

### 5.2. Proyecto de Artículo 11.4.1.bis. Mercancías seguras

En cuanto a las mercancías seguras, el Grupo tomó nota de la definición brindada en el Glosario del *Código Terrestre* (“*designa una mercancía que puede ser comercializada sin necesidad de medidas de mitigación de riesgo orientadas específicamente a una enfermedad, infección o infestación particular de la lista de la OIE, y sin importar el estatus del país o la zona de origen de dicha enfermedad, infección o infestación.*”), además de las disposiciones del reciente Capítulo 2.2. del *Código Terrestre* (criterios aplicados por la OIE para la evaluación de la seguridad de las mercancías, adoptados por primera vez en mayo de 2017).

El Grupo tomó nota de que para las mercancías enumeradas en los apartados 1.g. y 1.h. del actual Artículo 11.4.1., explícitamente se establecen las medidas orientadas específicamente contra la EEB y destinadas a mitigar el riesgo de contaminación cruzada por el agente de la EEB. Así lo indica el apartado 1.g.: “*carnes deshuesadas de músculos del esqueleto (excepto carnes separadas por procedimientos mecánicos) de bovinos que no fueron aturdidos, antes de ser sacrificados, mediante inyección de aire o gas comprimido en la bóveda craneana, ni mediante corte de médula, y que fueron declarados aptos para el sacrificio y la transformación de sus canales en las inspecciones ante mortem y post mortem, y que se hayan preparado de manera que se impidió su contaminación por cualquiera de los tejidos mencionados en el Artículo 11.4.14.*”; y el apartado 1.h.: “*sangre y subproductos de sangre de bovinos que no fueron aturdidos, antes de ser sacrificados, mediante inyección de aire o gas comprimido en la bóveda craneana, ni mediante corte de médula.*”). Teniendo en cuenta que la inclusión de dichas mercancías en un artículo que enumera específicamente las mercancías seguras ya no es coherente con el glosario ni con el Capítulo 2.2., el Grupo solicitó la opinión de la Comisión del Código y estuvo de acuerdo con su recomendación de que dichas mercancías no debían enumerarse como mercancías seguras y que necesitaban tratarse en artículos separados en el Capítulo 11.4. (es decir, proyecto de Artículos 11.4.9. a 11.4.11. y 11.4.13.).

El Grupo observó que el “*semen y embriones de bovinos recolectados in vivo*” se enumeraban como mercancías seguras en el apartado 1.b. del actual Artículo 11.4.1. y debatió si los embriones de bovinos recolectados *in vitro* también debían considerarse mercancías seguras. Dado que sólo se ha publicado evidencia científica para los embriones de bovinos recolectados *in vivo*<sup>2</sup>, el Grupo no pudo recomendar que los embriones de bovinos recolectados *in vitro* se enumeraran específicamente como mercancías seguras.

<sup>2</sup> Wrathall AE, Brown KF, Sayers AR, Wells GA, Simmons MM, Farrelly SS, Bellerby P, Squirrel J, Spencer YI, Wells M, Stack MJ. Studies of embryo transfer from cattle clinically affected by bovine spongiform encephalopathy (BSE). *Veterinary Record*. 2002; **150**(12):365-378.

El Grupo observó que el “semen y los embriones de bovinos recolectados *in vivo*” no debían necesariamente recolectarse y manipularse “*de conformidad con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Transferencia de Embriones*” como lo recomienda el apartado 1.b. del actual Artículo 11.4.1., sino que se deberían respetar las disposiciones de los capítulos pertinentes del *Código Terrestre*.

Con la intención de tratar una solicitud recibida por la OIE de la Asociación Europea de Productos del Suero, el Grupo se planteó si el suero animal utilizado en un medio de cultivo se podía considerar como una mercancía segura. El Grupo subrayó que, en el apartado 1.h. del actual Artículo 11.4.1., las disposiciones para la EEB relativas a “la sangre y los subproductos de sangre” se aplican al “suero de animales utilizados en medio de cultivo”, es decir, que los riesgos se mitigan con eficacia siempre y cuando esta sangre y los subproductos de sangre provengan de bovinos que no fueron aturdidos, antes de ser sacrificados, mediante inyección de aire o gas comprimido en la bóveda craneana, ni mediante corte de médula. Estos requisitos se incluyen en el proyecto de Artículo 11.4.13.

### **5.3. Proyecto de Artículo 11.4.2. Determinación del riesgo de EEB que representa la población bovina de un país, una zona o un compartimento**

El Grupo aclaró que el riesgo de EEB que representa la población bovina deberá determinarse basándose en: (i) una evaluación completa del riesgo, (ii) la implementación continua de un programa de vigilancia pasiva para detectar la emergencia o reemergencia de la EEB clásica, y (iii) la historia de la aparición y manejo de los casos de EEB clásica o atípica.

El Grupo revisó las etapas de una evaluación del riesgo a efectos de la EEB. Completó las disposiciones de la última etapa de la evaluación (es decir, la estimación del riesgo) para reflejar mejor el resultado esperado de la estimación del riesgo (es decir, “*reciclaje y amplificación del agente de la encefalopatía espongiiforme bovina que se producen cuando los bovinos consumen harinas de carne y huesos o de chicharrones derivados de rumiantes, u otros piensos o ingredientes de piensos contaminados con estos productos*”).

El Grupo coincidió en que, de conformidad con las disposiciones del actual Artículo 11.4.2., los Miembros deberán revisar anualmente su evaluación de riesgo de EEB.

### **5.4. Proyecto de Artículo 11.4.3. Riesgo insignificante de EEB**

El Grupo revisó el proyecto de Artículo 11.4.3. y trató los temas que quedaron por resolver de una reunión anterior del Grupo *ad hoc* sobre la evaluación del riesgo de EEB, así como las cuestiones presentadas por la Comisión Científica en su reunión de febrero de 2019.

#### ***a) Demostración de la implementación de una prohibición de alimentar a rumiantes con rumiantes***

En su reunión de noviembre de 2018, el Grupo *ad hoc* sobre la evaluación del riesgo de EEB no decidió si el demostrar que las harinas proteicas derivadas de rumiantes no se han utilizado para alimentar a rumiantes:

- se puede considerar como implícitamente considerado en el apartado 1.a. del proyecto de Artículo 11.4.3., según se redactó en la reunión de noviembre de 2018 (es decir., “*una evaluación del riesgo debe demostrar que la probabilidad de que la población bovina se haya expuesto al agente de la EEB es insignificante durante por lo menos ocho años*”), o
- debe explicitarse en aras de claridad y comprensión para todos los Miembros y, por lo tanto, de implementación armonizada del Artículo 11.4.3.

El Grupo aceptó completar los apartados 1.a. y 1.b. del proyecto de Artículo 11.4.3. para dejar claro que la harina proteica derivada de rumiantes no debía utilizarse para alimentar a rumiantes, sin importar la vía para obtener un estatus de riesgo insignificante de EEB (es decir, prácticas de la industria pecuaria o mitigación eficaz y continua de cada riesgo identificado).

**b) Impacto de la aparición de uno o más casos de EEB**

De acuerdo con el enfoque propuesto en el punto 5.1. de este informe, el Grupo modificó el apartado 3.a. del proyecto de Artículo 11.4.3., con el fin de establecer claramente que el Miembro puede obtener un estatus de riesgo insignificante de EEB aunque haya ocurrido un caso, siempre y cuando sea un caso importado o diagnosticado como EEB atípica.

En su reunión de noviembre de 2018, el Grupo *ad hoc* sobre la evaluación del riesgo de EEB observó que se necesitaba seguir revisando el proyecto de Artículo 11.4.3. con el fin de establecer claramente que, si ha ocurrido un caso de EEB clásica en un animal autóctono nacido hace ocho años o menos en un país o zona con un riesgo insignificante de EEB ya reconocido, el Miembro puede recuperar su status de riesgo insignificante siempre y cuando una investigación subsecuente confirme que la probabilidad de reciclaje de EEB en la población bovina sigue siendo insignificante. Conforme a esto, el Grupo enmendó el apartado 3.b.ii del proyecto de Artículo 11.4.3.

**c) Destrucción o eliminación completa de todo caso de EEB**

En su reunión de febrero de 2019, la Comisión Científica preguntó si la última disposición del proyecto de Artículo 11.4.3. (en la que se solicita que cualquier caso de EEB se destruya completamente) también se aplicaba a la forma atípica de EEB. De acuerdo con el resumen “*EEB atípica: riesgo de reciclaje en la población bovina y su potencial zoonótico*” (punto 3 de este informe y Anexo IV), el Grupo reafirmó su posición y, en aras de claridad, enmendó el apartado 4 del proyecto de Artículo 11.4.3., indicando que todos los casos detectados de EEB, ya sea en su forma clásica o atípica, deberán destruirse por completo o desecharse de tal manera que se garantice su no entrada en la cadena de alimentación animal y así prevenir el reciclaje de los agentes de la EEB.

**5.5. Proyecto de Artículo 11.4.4. Riesgo controlado de EEB**

El Grupo modificó el proyecto de Artículo 11.4.4. en aras de coherencia con la redacción y la numeración del proyecto de Artículo 11.4.3.

**5.6. Actual Artículo 11.4.6. Recomendaciones para las importaciones de mercancías de origen bovino procedentes de países, zonas o compartimentos en que el riesgo de EEB es insignificante**

El Grupo aceptó la opinión del Grupo *ad hoc* sobre EEB reunido en agosto de 2016, que hizo hincapié en que las disposiciones del actual Artículo 11.4.6. no eran aplicables a las mercancías enumeradas como mercancías seguras (actual Artículo 11.4.1.) o a las mercancías objeto de recomendaciones establecidas en otros artículos del Capítulo 11.4. (es decir, actuales artículos 11.4.7., 11.4.10., y artículos del 11.4.13. al 11.4.18.). El Grupo revisó la lista de mercancías que figuran en otros artículos pertinentes del Capítulo 11.4. y no pudo identificar ninguna otra mercancía que no estuviera cubierta en dicho capítulo. Por lo tanto, el Grupo recomendó que se suprimiera el actual Artículo 11.4.6.

**5.7. Proyecto de Artículo 11.4.6. Recomendaciones para las importaciones de bovinos procedentes de países, zonas o compartimentos en que el riesgo de EEB es insignificante**

El Grupo observó que el actual Artículo 11.4.7. suministra recomendaciones para la importación de bovinos desde un país, zona o compartimento con riesgo insignificante de EEB, pero donde ha existido un caso autóctono. El Grupo consideró que, a la luz de las disposiciones del proyecto de Artículo 11.4.3., que define claramente las condiciones relacionadas con la aparición de un caso autóctono, ya no era necesario brindar tales recomendaciones. Las mismas recomendaciones se aplican a la importación de bovinos vivos desde cualquier país, zona o compartimento con un riesgo insignificante de EEB. El título del proyecto de artículo se modificó en consecuencia.

El Grupo observó que el apartado 1. del actual Artículo 11.4.7. sobre la identificación permanente de los bovinos requería que se tomaran medidas en los animales pertenecientes a la misma cohorte de alimentación o de nacimiento cuando se identifica un caso autóctono de la forma clásica de EEB. De conformidad con las recomendaciones del Grupo *ad hoc* sobre la evaluación del riesgo de EEB en su reunión de julio de 2018, el Grupo acordó que las medidas para las cohortes de animales no suponían una reducción significativa del riesgo siempre que la probabilidad de reciclaje de la EEB en la población bovina siguiera siendo insignificante. Por lo tanto, el Grupo concluyó que el apartado 1. del actual Artículo 11.4.7. ya no era necesario.

En cuanto al requisito del apartado 2. del actual Artículo 11.4.7. que se refiere a los bovinos nacidos “después de la fecha a partir de la cual entró plenamente en vigor la prohibición de alimentar a los rumiantes con harinas de carne y huesos o con chicharrones derivados de rumiantes”, el Grupo propuso en su lugar que se hiciera referencia a los bovinos nacidos en el país, zona o compartimento “durante el periodo en el que la probabilidad de reciclaje de los agentes de la EEB haya sido demostrada insignificante”, de acuerdo con el apartado 1 del proyecto de Artículo 11.4.3.

El Grupo debatió las disposiciones relativas a los intercambios comerciales que se deben aplicar a los bovinos cuya edad es superior al periodo en el que la probabilidad de reciclaje de los agentes de la EEB en la población bovina haya sido demostrada insignificante. El Grupo observó que un país o zona que solicite el reconocimiento oficial de un estatus de riesgo insignificante de EEB podría ser capaz de demostrar que la probabilidad de reciclaje de los agentes de la EEB en el ganado bovino haya sido insignificante durante más de ocho años. En dicho caso, esto debe indicarse en el informe del Grupo *ad hoc* encargado de la evaluación del estatus de riesgo de EEB de los Miembros. De esta manera, se permitirá a los países o zonas recientemente reconocidos con un estatus de riesgo insignificante de EEB exportar ganado de más de ocho años, de acuerdo con las disposiciones del proyecto de Artículo 11.4.6. El Grupo destacó que al ser posible que un Miembro justifique la evaluación de riesgo de la EEB durante un periodo de más de ocho años, esto se debe indicar explícitamente en las secciones pertinentes del cuestionario sobre la EEB.

#### **5.8. Proyecto de Artículo 11.4.7. Recomendaciones para las importaciones de bovinos procedentes de países, zonas o compartimentos en que el riesgo de EEB es controlado**

De acuerdo con el enfoque propuesto en el proyecto de Artículo 11.4.6., el Grupo encontró que las disposiciones sobre la identificación permanente del ganado bovino ya no eran necesarias y que los bovinos seleccionados para la exportación debían haber nacido en el país, zona o compartimento durante el periodo en el cual se había demostrado que la probabilidad de reciclaje de los agentes de la EEB en la población bovina era insignificante. Por lo tanto, este periodo deberá indicarse en el informe del Grupo *ad hoc* encargado de la evaluación del estatus de riesgo de EEB de los Miembros.

#### **5.9. Proyecto de Artículo 11.4.8. Recomendaciones para las importaciones de bovinos procedentes de países, zonas o compartimentos en que el riesgo de EEB es indeterminado**

El Grupo revisó las recomendaciones enumeradas en el actual Artículo 11.4.9. (Recomendaciones para las importaciones de bovinos procedentes de países, zonas o compartimentos en que el riesgo de EEB es indeterminado) y destacó que el cumplimiento de las disposiciones enumeradas en el apartado 1 (“*se ha prohibido alimentar a los rumiantes con harinas de carne y huesos o con chicharrones derivados de rumiantes y ya ha entrado plenamente en vigor la prohibición*”) y 3.b. (los bovinos seleccionados para la exportación “*nacieron por lo menos dos años después de la fecha a partir de la cual entró plenamente en vigor la prohibición de alimentar a los rumiantes con harinas de carne y huesos o con chicharrones derivados de rumiantes*”) serían difíciles de implementar y evaluar, dado que la prohibición de alimentación puede no haberse implementado en países, zonas o compartimentos con un riesgo de EEB indeterminado.

Por lo tanto, el Grupo recomendó que el proyecto de Artículo 11.4.8. debía centrarse en demostrar que un animal considerado individualmente nunca haya sido alimentado con alimentos que contuvieran harina proteica derivada de rumiantes (ver punto 4 de este informe). El Grupo reconoció que esto sería difícil de certificar y que un sistema de identificación individual permanente, de registro y de trazabilidad desde el nacimiento y durante toda la vida del animal antes de la exportación sería una condición previa para que tal demostración fuera posible. Sin embargo, esta opción permitiría negociaciones bilaterales para este tipo de intercambios comerciales.

#### **5.10. Proyecto de Artículo 11.4.9. Recomendaciones para las importaciones de carnes frescas y productos cárnicos procedentes de países, zonas o compartimentos en que el riesgo de EEB es insignificante**

El Grupo revisó las recomendaciones enumeradas en el actual Artículo 11.4.10. y, de conformidad con el enfoque propuesto en el proyecto de Artículo 11.4.6., recomendó que las carnes y los productos cárnicos importados de un país, zona o compartimento con un riesgo insignificante de EEB se derivaran de bovinos sometidos a una inspección *ante-mortem* y nacidos durante el periodo en el que la probabilidad de reciclaje de los agentes de la EEB se haya evaluado y demostrado insignificante. El Grupo propuso disposiciones alternativas para la carne y los productos cárnicos derivados de bovinos que no hayan nacido durante dicho periodo.

El Grupo revisó la recomendación del Grupo *ad hoc* sobre la EEB, reunido en agosto de 2016, que proponía que la carne fresca y los productos cárnicos importados de un país, zona o compartimento con riesgo insignificante de EEB debían prepararse y manipularse de manera de que se garantizara que tales productos no contenían y no estaban contaminados con cráneos, cerebro, ojos y médula espinal y que la carne se había separado por procedimientos mecánicos del cráneo de bovinos entre 60 y 72 meses de edad. Considerando que, a partir de las disposiciones del proyecto de Artículo 11.4.3., se había demostrado que la probabilidad de reciclaje de los agentes de la EEB (atípica y clásica) en la población bovina es insignificante, y dado que la forma atípica de la EEB se mantiene a un nivel muy bajo y con una posible presentación uniforme en toda población bovina, el Grupo consideró que las recomendaciones específicas orientadas a la forma atípica de la EEB para el comercio internacional proveniente de un país, zona o compartimento con riesgo insignificante de EEB eran desproporcionadas al posible nivel de riesgo. Por lo tanto, el Grupo no respaldó por completo la propuesta realizada en 2016 por el Grupo *ad hoc* sobre EEB.

El Grupo enfatizó que la inspección *post-mortem* no se consideraba pertinente para la EEB y recomendó que cualquier referencia a la inspección *post-mortem* se suprimiera en todo el proyecto del Capítulo 11.4.

#### **5.11. Proyecto de Artículo 11.4.10. Recomendaciones para las importaciones de carnes frescas y productos cárnicos procedentes de países, zonas o compartimentos en que el riesgo de EEB está controlado**

El Grupo revisó las recomendaciones enumeradas en el actual Artículo 11.4.11. y solo efectuó algunos cambios editoriales en aras de claridad y armonización con el proyecto de Artículo 11.4.11.

#### **5.12. Recomendaciones para las importaciones de carnes frescas y productos cárnicos procedentes de países, zonas o compartimentos en que el riesgo de EEB es indeterminado**

El Grupo examinó las recomendaciones enumeradas en el actual Artículo 11.4.12. y estuvo de acuerdo con la opinión del Grupo *ad hoc* sobre EEB, reunido en agosto de 2016, que debía suprimirse el apartado 2.b. Actualmente, el apartado 2.b. recomienda que la carne fresca y los productos cárnicos se preparen y manipulen para garantizar que no contienen ni están contaminados por tejidos nerviosos o linfáticos expuestos a contaminación durante las operaciones de deshuesado. El Grupo acordó que dichas medidas se implementaron por precaución, con base en una comparación con el prurigo lumbar. Además, estudios subsiguientes de patogénesis de la enfermedad confirmaron que la EEB en los bovinos se amplifica casi exclusivamente en el sistema nervioso central y en las placas de Peyer del íleon, con una propagación centrífuga y limitada más tardía de la infecciosidad a lo largo de las fibras nerviosas hacia la periferia, en los estadios clínicos de la enfermedad<sup>3, 4</sup>. Por lo tanto, el Grupo estimó que la eliminación de dichos tejidos no era pertinente para mitigar el riesgo de EEB.

El Grupo observó que el actual apartado 2.c. del Artículo 11.4.12. exige que las carnes frescas y los productos cárnicos se preparen y manipulen para garantizar que no contienen ni están contaminados por carne separada por procedimientos mecánicos del cráneo o de la columna vertebral de los bovinos de más de 12 meses de edad y acordó que esta recomendación se había implementado para mayores precauciones a principios de los años 2000 cuando reinaba una gran incertidumbre. Sin embargo, la experiencia adquirida desde entonces ha confirmado que la aparición de casos clínicos en bovinos de menos de tres años es un evento raro. Por ejemplo, incluso en Gran Bretaña, el país con el mayor nivel de exposición a la EEB, solo el 0,15% de casi todos los 137.000 casos de EEB, de los que se poseen datos fiables sobre la edad, tenían menos de 36 meses de edad mientras duró toda la epidemia<sup>5</sup>. Además, estudios experimentales de provocación por vía oral en los bovinos con una dosis de un gramo de materia cerebral altamente infecciosa indican que la detección de la infección en el sistema nervioso central en la mayoría de los animales ocurre probablemente solo 42 meses después de la exposición (Arnold *et al.*, 2007). La dosis de un gramo utilizada en este estudio representa probablemente uno de los peores escenarios razonables de exposición para bovinos infectados naturalmente. Puesto que el periodo

<sup>3</sup> Espinosa JC, Morales M, Castilla J, Rogers M, Torres JM. Progression of prion infectivity in asymptomatic cattle after oral bovine spongiform encephalopathy challenge. *Journal of General Virology*. 2007; **88**, 1379-1383.

<sup>4</sup> Balkema-Buschmann A, Fast C, Kaatz M, Eiden M, Ziegler U, McIntyre L, Keller M, Hills B, Groschup MH. Pathogenesis of classical and atypical BSE in cattle. *Preventive Veterinary Medicine*. 2011; **102** (2):112-117.

<sup>5</sup> Animal and Plant Health Agency (March 2019). (1) Estadísticas relativas a la edad, disponibles en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/795724/pub-tse-stat-age.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/795724/pub-tse-stat-age.pdf), y (2) Estadísticas generales sobre los casos de EEB en Gran Bretaña, disponibles en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/795723/pub-tse-stat-gen.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/795723/pub-tse-stat-gen.pdf)

de incubación promedio del ganado bovino en el terreno oscila entre los cinco y los cinco años y medio, los autores de este estudio consideraron que sus descubrimientos “ofrece un margen considerable para ajustar las reglamentaciones actuales”. El Grupo concluyó que mantener una edad límite de 12 meses sería desproporcionado con respecto al nivel de riesgo y recomendó la armonización con la edad límite sugerida para la importación de carne y productos cárnicos provenientes de un país, zona o compartimento con un riesgo controlado de EEB (es decir, 30 meses).

### **5.13. Recomendaciones para las importaciones de harinas proteicas derivadas de bovinos procedentes de países, zonas o compartimentos en que el riesgo de EEB es insignificante**

El actual Artículo 11.4.13. se revisó en función del cambio en la definición presentada en la sección 4 de este informe (es decir, de “harinas de carne y huesos o chicharrones” a “harina proteica”).

El Grupo recomendó la revisión del campo de aplicación de “harinas de carne y huesos o chicharrones derivadas de rumiantes” a “harina proteica derivada de bovinos”, puesto que los bovinos (*Bos taurus* y *B. indicus*) son la especie afectada por la EEB como se define en el proyecto de Artículo 11.4.1. Asimismo, según se consigna en el proyecto de Artículo 11.4.1., las recomendaciones del capítulo buscan mitigar los riesgos que entraña para la salud de las personas y los animales la presencia de los agentes de EEB exclusivamente en el ganado bovino. Por lo tanto, las recomendaciones en el proyecto de artículos 11.4.6. a 11.4.18. se refieren a la mitigación de los riesgos de EEB asociados con el comercio de mercancías derivadas del ganado bovino. Incluir a los “rumiantes” de manera más amplia en el proyecto de Artículo 11.4.14. estaría por fuera del campo de aplicación del capítulo sobre la EEB. Merece la pena señalar que el Artículo 14.8.11., referido al prurigo lumbar, recomienda que las HCH que contengan proteínas de ovinos y de caprinos, o cualquier alimento para el ganado que las contenga, no deben ser objeto de comercio entre países para la alimentación de rumiantes cuando provienen de países no considerados libres de prurigo lumbar y no impone restricciones para el comercio de HCH derivadas de rumiantes en un ámbito más amplio.

Acorde con la revisión propuesta en el proyecto de Artículo 11.4.6., el Grupo recomendó revisar el apartado 1 del actual Artículo 11.4.13. que brinda recomendaciones para la importación desde países con riesgo insignificante de EEB donde ha habido un caso autóctono de EEB. Más aún, las disposiciones relativas a la aparición de un caso autóctono de EEB, en un país, zona o compartimento con un riesgo insignificante de EEB no se consideran pertinentes a la luz de las disposiciones del proyecto de Artículo 11.4.3. El Grupo destacó que la edad del ganado debía tomarse en cuenta para garantizar que habían nacido durante el período en que la probabilidad de reciclaje de los agentes de la EEB en la población bovina se había considerado insignificante.

El Grupo planteó la posibilidad de elaborar recomendaciones para la importación de harinas proteicas derivadas de bovinos procedentes de países, zonas o compartimentos con un riesgo controlado o indeterminado de EEB, si dichas harinas proteicas están libres de las mercancías enumeradas en el proyecto de Artículo 11.4.14. que están asociadas con la amplia mayoría de infecciosidad de EEB. Sin embargo, el Grupo determinó que la adecuada implementación de este requisito sería difícil de verificar y destacó que el riesgo de EEB asociado con la implementación inadecuada sería significativo dada la importancia de la harina proteica en el reciclaje de la EEB. Por lo tanto, el Grupo concluyó que no era apropiado desarrollar recomendaciones para la importación de harinas proteicas derivadas de bovinos procedentes de países, zonas o compartimentos con un riesgo controlado o indeterminado de EEB.

### **5.14. Proyecto de Artículo 11.4.13. (artículo nuevo) Recomendaciones para las importaciones de sangre y productos de sangre**

Dado que el Grupo recomendó que la sangre y los productos de sangre ya no se consideraran mercancías seguras (ver punto 5.2. de este informe y proyecto de Artículo 11.4.1.bis.) para cumplir con el Capítulo 2.2. recientemente adoptado del *Código Terrestre*, el Grupo redactó un nuevo artículo destinado a brindar recomendaciones para la importación de sangre y productos de sangre.

El Grupo aclaró que las disposiciones en este artículo hacen referencia a la sangre y a sus “productos” en vez de “subproductos”. Un “subproducto de sangre” es aquel que no está destinado a ser producido, sino que resulta del procesamiento de la sangre cuando se busca un producto final diferente (que puede ser un producto de sangre). Un “producto de sangre” designa a un producto derivado de la sangre que, junto con la sangre, determina el campo de aplicación de este artículo.

Las recomendaciones brindadas para la sangre y los productos de sangre derivados de rumiantes que no nacieron en un país, zona o compartimento con un riesgo insignificante de EEB durante el periodo en el que la probabilidad de reciclaje de los agentes de la EEB ha demostrado ser insignificante garantizan la no contaminación cruzada de la sangre y sus productos con los tejidos nerviosos.

#### **5.15. Proyecto de Artículo 11.4.14. Recomendaciones en relación al comercio de mercancías con la mayor infeciosidad de EEB**

El Grupo tomó en consideración la recomendación del Grupo *ad hoc* sobre la EEB reunido en agosto de 2016 que proponía que se suprimiera la restricción acerca de las tonsilas (o amígdalas) y revisó la evidencia científica<sup>6</sup> que justificaba dicha propuesta. El Grupo se mostró de acuerdo con el Grupo *ad hoc* en borrar la restricción aplicable a las tonsilas.

Como se destaca en el punto 5.12. de este informe, el Grupo confirmó que la actual evidencia científica no justificaba un límite de edad de 12 meses. Por lo tanto, recomendó borrar el apartado 3. del actual Artículo 11.4.14.

De acuerdo con el apartado 2. del actual Artículo 11.4.13., y con la justificación presentada en el punto 5.13. de este informe, el Grupo subrayó que la harina proteica derivada de bovinos, así como cualquier mercancía que contenga este producto, no deberá ser objeto de comercio si proceden de países, zonas o compartimento con un riesgo controlado o indeterminado de EEB. Por lo tanto, el Grupo propuso suprimir esta recomendación del apartado 3. del proyecto de Artículo 11.4.14.

El Grupo revisó la recomendación del Grupo *ad hoc* sobre EEB, reunido en agosto de 2016, que proponía que las mercancías “*de bovinos que en el momento del sacrificio tuvieran más de 60 o 72 meses de edad y provenientes de un país, zona o compartimento según se definen en el Artículo 11.4.3., las siguientes mercancías para la elaboración de alimentos destinados al consumo humano o a la alimentación animal, de fertilizantes, de productos cosméticos, farmacéuticos y biológicos, o de material médico, no deberá ser objeto de comercio ninguna de las mercancías siguientes ni ninguna mercancía contaminada por cualquiera de ellas, a saber: encéfalo, ojos, médula espinal, cráneo y columna vertebral de bovinos. Los productos proteicos, los alimentos destinados al consumo humano o a la alimentación animal, los fertilizantes, los productos cosméticos o farmacéuticos y el material médico elaborados con estas mercancías tampoco deberán ser objeto de comercio (salvo indicación contraria en otros artículos del presente capítulo).*” Esta disposición y el límite de edad se propusieron para mitigar el riesgo asociado a la forma atípica de la EEB. De acuerdo con la justificación presentada en el punto 5.10. de este informe, el Grupo determinó que la propuesta del Grupo *ad hoc* de 2016 era desproporcionada con el nivel de riesgo y no la aprobó.

#### **5.16. Proyecto de Artículo 11.4.15. Recomendaciones para la importación de gelatina y colágeno preparados a partir de huesos y destinados a la elaboración de alimentos para el consumo humano o animal, de productos cosméticos, farmacéuticos y biológicos, o de material médico**

El Grupo revisó las etapas descritas en el apartado 2.b. del actual Artículo 11.4.15. a las que se someten los huesos para la preparación de la gelatina y el colágeno. El Grupo tomó en cuenta un informe de la EFSA<sup>7</sup> y aceptó que las etapas enunciadas en el apartado 2.b. eran suficientes para garantizar que “*eran muy bajas las exposiciones relativas del humano, debido a la gelatina preparada a partir de huesos, sobre todo el cráneo y la columna vertebral, procedentes de bovinos de cualquier edad ( $< 10^{-5}$ ) y no respaldó proseguir la restricción prohibiendo la inclusión de cráneos y de columnas vertebrales*”. Por lo tanto, el Grupo determinó que no se justificaba la disposición de exclusión en el apartado 2.a. del actual Artículo 11.4.15. (es decir, “*se han retirado las columnas vertebrales de bovinos de más de 30 meses de edad en el momento del sacrificio y los cráneos*”).

<sup>6</sup> EFSA. Panel sobre los peligros biológicos. Opinión científica sobre la revisión de la evaluación cuantitativa de los riesgos de EEB que suponen las proteínas animales procesadas. *The EFSA Journal*. 2011; **9**(1):1947 doi:10.2903/j.efsa.2011.1947. Se estima que la infectividad de las amígdalas es de  $< 0.01\%$  de la cantidad de infectividad total representada por los diferentes tejidos de un caso clínico. El informe de la EFSA cita el nivel de infectividad de las amígdalas en  $10^{-6.5}$  CoID<sub>50</sub>/g, que es del mismo orden de magnitud que el del sistema nervioso central. Dichos niveles de infectividad son extremadamente bajos, tan bajos que de hecho resulta biológicamente improbable ingerir una cantidad suficiente de tejido de un animal infectado para que existan un riesgo creíble. Esto se ha aceptado ampliamente para el sistema nervioso central que no ha sido clasificado como un tejido de alto riesgo. Como resultado, es razonable concluir que el riesgo planteado por el tejido tonsilar es insignificante.

<sup>7</sup> Grupo especial sobre los riesgos biológicos EFSA. Opinion of the Scientific Panel on biological hazards (BIOHAZ) on the “Quantitative assessment of the human BSE risk posed by gelatine with respect to residual BSE [1]”. *The EFSA Journal*. 2006; **4**(1):312, 1–29 doi:10.2903/j.efsa.2006.312

Asimismo, el Grupo consideró que las etapas del proceso descritas en el apartado 2.b. eran prácticas industriales usuales y que no se orientaban específicamente a la EEB. Por lo tanto, analizó si, dada la definición de mercancía segura brindada en el Glosario del *Código Terrestre* y las disposiciones del Capítulo 2.2. del *Código Terrestre*, la gelatina y el colágeno preparados a partir de huesos y destinados a la elaboración de alimentos para el consumo humano o animal, de productos cosméticos, farmacéuticos y biológicos o de material médico se pueden considerar mercancías seguras si están sujetas a los procesos actualmente descritos en el apartado 2.b. del Artículo 11.4.15. Tras solicitar la opinión de la Comisión del Código, el Grupo mantuvo su duda sobre la coherencia completa con el Capítulo 2.2. De esta manera, por ahora, propuso mantener esta disposición en el proyecto de Artículo 11.4.15. y transmitir a consideración adicional de la Comisión del Código la propuesta de inclusión en la lista de mercancías seguras.

El Grupo revisó la recomendación del Grupo *ad hoc* sobre EEB, reunido en agosto de 2016, que proponía que las mercancías debían provenir de un país, zona o compartimento con un riesgo insignificante de EEB, proceder de bovinos sometidos a inspecciones *ante-* y *post-mortem* y excluir los cráneos de bovinos de más de 60 o 72 meses de edad en el momento del sacrificio. De acuerdo con la justificación presentada en el punto 5.10. de este informe, el Grupo determinó que esta propuesta era desproporcionada con el nivel de riesgo y no la aprobó.

#### **5.17. Proyecto de Artículo 11.4.16. Recomendaciones para la importación de sebo (que no sea el descrito en el Artículo 11.4.1.) destinado a la elaboración de alimentos para el consumo humano o animal, de fertilizantes, de productos cosméticos, farmacéuticos y biológicos, o de material médico**

El Grupo tomó nota de la opinión del Grupo *ad hoc* sobre EEB, reunido en agosto de 2016, que recomendó que el sebo procedente de un país, zona o compartimento con un riesgo insignificante de EEB no se debía preparar utilizando los tejidos enumerados en el actual Artículo 11.4.14. Acorde con la justificación presentada en el punto 5.10. de este informe, el Grupo determinó que la propuesta era desproporcionada con el nivel de riesgo y no la aprobó.

El Grupo revisó un estudio reciente realizado por Fast *et al.*<sup>8</sup> en el que infectividad de EEB fue detectada en sebo producido por métodos de procesamiento estándar (20 minutos a 95°C) a partir de mesenterio conteniendo tejido nervioso del complejo ganglionar celíaco y mesentérico de un caso clínico de EEB clásica infectado experimentalmente por vía oral. Si bien se brinda la *prueba de principio* (proof of principle) de que la infectividad priónica del tejido adiposo está asociada al tejido nervioso incrustado en el mesenterio, es importante destacar que el nivel de infectividad (evaluado por un bioensayo en ratones transgénicos) fue extremadamente bajo con hallazgos positivos en uno de seis ratones. Esto indicaría que los niveles de infectividad sean probablemente menores que los detectados en los músculos semitendinosos, donde nueve de los 13 ratones transgénicos dieron resultados positivos (Kaatz *et al.*, 2012<sup>9</sup>). En el último estudio, el nivel de infectividad se estimó en al menos 6 logs menos que en el cerebro. A la luz de estos descubrimientos, el Grupo consideró que el nivel de infectividad del sebo derivado de la grasa mesentérica sería insignificante.

El Grupo acordó que, a partir de las pruebas disponibles hasta la fecha, la exclusión de los materiales enumerados en el apartado 1. del proyecto de Artículo 11.4.14. en la preparación del sebo, garantiza la mitigación eficaz de los riesgos potenciales de EEB sin importar si en el país, zona o compartimento de origen el riesgo de EEB es controlado o indeterminado. Por lo tanto, el Grupo propuso suprimir la referencia específica al riesgo controlado de EEB en el apartado 2 del actual Artículo 11.4.16. Gracias a este cambio, el sebo podrá comerciarse a partir de un país, zona o compartimento con un riesgo indeterminado o controlado de EEB, siempre y cuando proceda de bovinos sometidos a una inspección *ante-mortem* y no se haya preparado utilizando las mercancías mencionadas en el proyecto de Artículo 11.4.14.

<sup>8</sup> Fast C, Keller M, Kaatz M, Ziegler U, Groschup MH. Low levels of classical BSE infectivity in rendered fat tissue. *Veterinary Research*. 2018; **49**(1):122.

<sup>9</sup> Kaatz M, Fast C, Ziegler U, Balkema-Buschmann A, Hammerschmidt B, Keller M, Oelschlegel A, MacIntyre L, Groschup MH (2012) Spread of classic BSE prions from the gut via the peripheral nervous system to the brain. *Am. J. Pathol.*, **181**:515–524

**5.18. Proyecto de Artículo 11.4.17. Recomendaciones para la importación de fosfato bicálcico (que no sea el descrito en el Artículo 11.4.1.) destinado a la elaboración de alimentos para el consumo humano o animal, de fertilizantes, de productos cosméticos, farmacéuticos y biológicos, o de material médico**

Dado que el fosfato bicálcico se puede considerar como un coproducto de la gelatina de hueso, el Grupo compartió la opinión del Grupo *ad hoc* sobre EEB, reunido en agosto de 2016, que recomendó que el fosfato bicálcico debía proceder de productos que cumplieran con los requisitos indicados en el artículo pertinente del Capítulo 11.4. (es decir, proyecto de Artículo 11.4.15.). Sin embargo, el Grupo subrayó que esta disposición sólo se aplicaba a países, zonas o compartimentos con un riesgo indeterminado de EEB.

Asimismo, el Grupo explicó que el fosfato bicálcico es más bien un ‘coproducto’ que un ‘subproducto’ de la gelatina de hueso puesto que se produce en paralelo con la gelatina a partir de hueso. Tanto la gelatina como el fosfato bicálcico comparten las mismas etapas iniciales de producción (es decir, desgrase y desmineralización) y ambos productos son previstos como parte del proceso.

**5.19. Recomendaciones para la importación de productos derivados del sebo (que no sean los elaborados con el sebo definido en el Artículo 11.4.1.bis) destinados a la preparación de alimentos para el consumo humano o animal, de fertilizantes, de productos cosméticos, farmacéuticos y biológicos, o de material médico**

El Grupo examinó las disposiciones del apartado 3. del actual Artículo 11.4.18. que recomienda que los derivados del sebo se produzcan mediante hidrólisis, saponificación o transesterificación utilizando altas temperatura y presión. El Grupo consideró que dichas medidas constituían prácticas industriales usuales y que no se orientaban específicamente a la EEB. Por lo tanto, estimó que, a la luz de la definición de mercancías seguras del glosario del *Código Terrestre* y de las disposiciones del Capítulo 2.2. del *Código Terrestre*, los derivados del sebo se pueden considerar mercancías seguras si se someten al proceso descrito en el apartado 3 del actual Artículo 11.4.18. Sin embargo, tras recibir la opinión preliminar de la Comisión del Código, el Grupo propuso mantener por ahora la disposición correspondiente en el proyecto de Artículo 11.4.15., y transmitir a consideración adicional de la Comisión del Código la propuesta de inclusión en la lista de mercancías seguras.

**5.20. Proyecto de Artículo 11.4.19. Procedimientos para reducir la infecciosidad del agente de la EEB en las harinas de carne y huesos**

El Grupo no propuso ninguna revisión a los procedimientos destinados a reducir la infecciosidad del agente de la EEB en la harina proteica.

**5.21. Proyecto de Artículo 11.4.20. Vigilancia pasiva**

El Grupo revisó y aprobó el artículo revisado sobre la vigilancia de la EEB elaborado por el Grupo *ad hoc* sobre la vigilancia de la EEB, reunido en octubre de 2018, y efectuó algunos cambios editoriales menores.

**6. Revisión del Capítulo 1.8. del Código Terrestre**

El Grupo revisó y modificó el proyecto de Capítulo 1.8. (cuestionario sobre la EEB) que fue redactado inicialmente por el Grupo *ad hoc* sobre la evaluación de riesgo de la EEB, en su reunión de noviembre de 2018, que los expertos completaron de forma electrónica antes de esta reunión. Los principales cambios en la estructura del cuestionario de la EEB se realizaron para garantizar la completa coherencia entre este documento y el Capítulo 11.4. revisado.

**6.1. Consideraciones generales**

En su reunión de noviembre de 2018, el Grupo *ad hoc* sobre la evaluación del riesgo de EEB no llegó a decidir si los Miembros solicitantes debían llevar a cabo y documentar una evaluación de riesgo de EEB o, en su defecto, si el “cuestionario” de la EEB debía facilitar la compilación de datos suficientes para permitir que el Grupo *ad hoc* sobre la evaluación del estatus de riesgo de EEB de los Miembros realizara la correspondiente evaluación. El Grupo debatió en torno a dichas opciones y acordó que los Miembros solicitantes debían presentar las pruebas necesarias y llevar a cabo la evaluación del riesgo. Además, el Grupo recomendó que las

estimaciones de probabilidad para cada etapa del proceso de evaluación del riesgo, así como la estimación final del riesgo, debían ser coherentes y basarse en las directrices brindadas en el *Handbook on Import Risk Analysis for Animals and Animal Products* de la OIE (*Manual del análisis de riesgo asociado a las importaciones para los animales y productos de animales*).

El Grupo reconoció que los “cuestionarios” para el reconocimiento oficial del estatus zoonosario para otras enfermedades (es decir, los Capítulos 1.7. y 1.9. a 1.12.) no justificaban la necesidad de ciertas informaciones ni aportaban explicaciones sobre su presentación. Sin embargo, en opinión del Grupo, los Miembros que solicitan el reconocimiento oficial del estatus de riesgo de la EEB se beneficiarán de una guía detallada para ayudarles en la realización de una evaluación completa del riesgo. Asimismo, el Grupo consideró que, en lo posible, el Capítulo 1.8. debía elaborarse de manera que sea “fácil de usar”, es decir, un solo documento sin extensas referencias cruzadas a otros capítulos del *Código Terrestre*.

Acorde con las recomendaciones relativas a los intercambios comerciales aplicables a diversas mercancías, los Miembros que efectúen una solicitud tendrán la posibilidad de presentar elementos de prueba para periodos de tiempo variables (más de ocho años si se trata de una solicitud de riesgo insignificante, o para el tiempo del que disponen de dicha evidencia si se trata de un riesgo controlado). De esta manera, justifican, ante el Grupo *ad hoc* sobre la evaluación del estatus de riesgo de EEB de los Miembros, el período en el que la probabilidad de reciclaje de los agentes de la EEB en la población bovina se ha considerado insignificante. Ver puntos 5.7. y 5.8. de este informe.

### **6.2. Proyecto de Artículo 1.8.5. apartado 1. Evaluación del riesgo de introducción**

Con base en la experiencia del Grupo *ad hoc* sobre la evaluación del estatus de riesgo de EEB de los Miembros, los solicitantes tienen tendencia a brindar una gran cantidad de datos, cuadros y cifras en sus solicitudes que no aportan gran información con respecto a la evaluación del riesgo. El Grupo reafirmó su postura previa en cuanto a que una información cuantitativa detallada (por ejemplo, volumen, estadísticas, etc.) sobre mercancías importadas no era necesaria para la evaluación del riesgo de introducción, siempre y cuando las mercancías se hayan importado en condiciones conformes a las recomendaciones del Capítulo 11.4. o se pueda demostrar que se brindó un nivel equivalente de garantía. Se deberá dar prioridad a la documentación relativa a las medidas aplicadas a las mercancías importadas en función del riesgo de EEB del país o zona de origen, junto con la forma en que la autoridad competente verifica el cumplimiento a través de la legislación, certificación y reglamentación correspondientes.

### **6.3. Proyecto de Artículo 1.8.5. apartado 2. Evaluación de la exposición**

El Grupo debatió la forma en que los Miembros solicitantes debían determinar la vía a seguir (es decir, prácticas de la industria pecuaria o mitigación eficaz y continua de cada riesgo identificado) durante la aplicación del reconocimiento oficial del estatus de riesgo de EEB. El Grupo indicó que se iba a basar en las conclusiones que surgieran de las prácticas de la industria pecuaria y de la probabilidad asociada a que la población bovina estuviera expuesta a los agentes de las formas clásica o atípica de EEB. Si el Miembro solicitante concluye que la probabilidad no es insignificante, se deberá realizar una evaluación de las medidas de mitigación específicas de la EEB. El Grupo acordó que el solicitante debía brindar información sobre las prácticas de la industria pecuaria sin importar la vía elegida, puesto que así se brindaba una información contextual, que es indispensable.

Si el Miembro solicitante concluye que la probabilidad de que la población bovina haya estado expuesta a agentes de las formas clásica o atípica de EEB es insignificante como resultado de las prácticas de su industria pecuaria, pero el Grupo *ad hoc* sobre la evaluación del estatus de riesgo de EEB llega a una conclusión diferente, se rechazará la solicitud de estatus. Por lo tanto, se solicitará a los países el reconocimiento de su riesgo de EEB a partir de la mitigación continua y eficaz de cada riesgo identificado.

El apartado 1.b. del actual Artículo 11.4.2. recomienda que “*Si la evaluación de la introducción indica que existe un factor de riesgo, se deberá proceder a una evaluación de la exposición*”. De acuerdo con las disposiciones del proyecto de Artículo 11.4.2., el Grupo destacó que, en el marco de trabajo revisado para la EEB, se deberá realizar una evaluación de la exposición sin importar el resultado de la evaluación de la introducción. Además, de acuerdo con los hallazgos del resumen sobre “*EEB atípica: riesgo de reciclaje en la población bovina y su potencial zoonótico*” (punto 3 de este informe y Anexo IV), deberá tomarse en consideración el posible reciclaje de la forma atípica de la EEB en cualquier población bovina y, si es necesario, mitigarse.

#### **6.4. Proyecto de Artículo 1.8.5. apartado 3. Evaluación de las consecuencias**

El Grupo explicó las circunstancias que podían llevar al reciclaje de los agentes de la EEB en una población bovina. En particular, destacó la serie de eventos que podían iniciar un ciclo de infección de EEB en una población bovina y dejó claro que el reciclaje se producía cuando este ciclo se repetía una o más veces.

El Grupo enfatizó que cualquier nivel de reciclaje dentro de un período determinado será suficiente para concluir que las consecuencias de la exposición a alimentos contaminados para dicho período en la población bovina no fueron insignificantes.

#### **6.5. Proyecto de Artículo 1.8.5. apartado 4. Estimación del riesgo**

La estimación del riesgo es la etapa final de la evaluación del riesgo de EEB y deberá brindar una medida general del riesgo de que los agentes de la EEB se hayan reciclado en la población bovina a través de la alimentación del ganado con harinas proteicas derivadas de rumiantes, con casos autóctonos que surjan como consecuencia.

#### **6.6. Proyecto de Artículo 1.8.6. Vigilancia de la EEB**

El actual Artículo 1.8.4. sobre la vigilancia de la EEB se revisó para reflejar las nuevas disposiciones para la vigilancia de la EEB definidas en el proyecto de Artículo 11.4.20.

#### **6.7. Proyecto de Artículo 1.8.7. Restitución del estatus de riesgo de EEB**

El Grupo brindó recomendaciones para los Miembros que solicitan la restitución del estatus de riesgo insignificante de EEB que se haya suspendido debido al incumplimiento de cualquiera de las cuatro disposiciones del Artículo 11.4.3, incluyendo la aparición de un caso autóctono de EEB clásica en un animal nacido en los ocho años anteriores.

### **7. Posible impacto de la revisión de los estándares de la EEB en el estatus oficial de riesgo de EEB ya reconocido**

Con base en las disposiciones del proyecto de Capítulo 11.4., la evaluación de la exposición deberá realizarse independientemente del resultado de la evaluación del riesgo de introducción. Sin embargo, de acuerdo con las disposiciones del actual Capítulo 11.4. (actual Artículo 11.4.2., apartado 1.b.), algunos Miembros obtuvieron un estatus oficial de riesgo de EEB basándose en una insignificante probabilidad de introducción, pese a una probabilidad no insignificante de exposición al momento de la evaluación.

La Secretaría de la OIE ha identificado a 18 Miembros que podrían verse afectados por la revisión de los estándares de la EEB, si no se pudiese demostrar una probabilidad insignificante de exposición.

El Grupo acordó que como sea necesario se deberá reunir información actualizada acerca de la probabilidad de exposición a los agentes de EEB, inclusive durante la campaña de reconfirmación anual de 2019. El Grupo recomendó que, a partir de la información actualizada recolectada, deberá (re)evaluarse la probabilidad de exposición a los agentes de EEB bajo la responsabilidad de la Comisión Científica, con la ayuda del Grupo *ad hoc* sobre la evaluación del estatus de riesgo de EEB de los Miembros, si fuera necesario.

Si, a partir de la evaluación actualizada, se considera que la probabilidad de exposición no es insignificante para algunos Miembros, la Comisión Científica deberá determinar en qué medida esto influye en el estatus ya reconocido oficialmente. El Grupo subrayó que el riesgo de EEB que la población bovina de un Miembro representa no ha cambiado como resultado de las modificaciones propuestas al capítulo, y que se necesita de una estrategia pragmática para evitar cualquier impacto individual desproporcionado en los Miembros.

### **8. Mantenimiento en la lista del estatus de riesgo insignificante o controlado de EEB**

El Grupo debatió sobre el nivel de pruebas que los Miembros deben suministrar para confirmar el cumplimiento con las disposiciones pertinentes del proyecto de los artículos 11.4.3. y 11.4.4. para mantenerse en la lista de países o zonas con estatus de riesgo controlado o insignificante de EEB.

El Grupo aconsejó que, anualmente, los Miembros deberán:

- confirmar que la evaluación del riesgo de EEB ha sido revisada, indicando si ha cambiado o no la conclusión y, de ser así, proveer la evaluación del riesgo actualizada a la OIE;
- suministrar las pruebas documentadas de que se ha implementado la vigilancia pasiva para la EEB de acuerdo con las disposiciones del proyecto de Artículo 11.4.20;
- confirmar que no ha habido ningún caso de EEB clásica en ganado bovino autóctono nacido hace menos de ocho años atrás;
- confirmar, además de la información brindada a través de las notificaciones realizadas de acuerdo con los requisitos del Capítulo 1.1. del *Código Terrestre*, que todo caso detectado de EEB se ha destruido completamente o se ha desechado adecuadamente.

El Grupo acordó que, con base en estas disposiciones, la Secretaría de la OIE debía redactar un formulario de reconfirmación anual y difundirlo al Grupo *ad hoc* para su revisión.

Además, con el fin de aumentar la confianza en la revisión anual de la evaluación del riesgo de EEB y en sus conclusiones, el Grupo sugirió que se solicitara a los Miembros que brindaran una evaluación actualizada del riesgo con una cierta frecuencia (por ejemplo, cada 10 años), o cuando fueran seleccionados para una revisión completa a cargo de la Comisión Científica (es decir, el 10 % de los países con un estatus oficial de riesgo de la EEB cada año). El Grupo recomendó que se transmitiera esta propuesta a consideración de la Comisión Científica.

## 9. Recomendaciones para consideración por parte de la OIE

El Grupo recomendó que el resumen sobre “*EEB atípica: riesgo de reciclaje en la población bovina y su potencial zoonótico*” (Anexo IV) se transmitiera a la Comisión de Normas Biológicas para acompañar la actualización del Capítulo 3.4.5. del *Manual Terrestre* (punto 5.1. de este informe). Igualmente, recomendó que debía verificarse la coherencia entre la lista de los signos clínicos o comportamentales relacionados con la EEB definidos en el proyecto de Artículo 11.4.20. y aquellos enumerados en el Capítulo 3.4.5. del *Manual Terrestre*.

El Grupo recomendó que, al evaluar las solicitudes para el reconocimiento del estatus de riesgo de EEB, el Grupo *ad hoc* sobre la evaluación del estatus de riesgo de EEB de los Miembros debía especificar la fecha en que se consideró insignificante la probabilidad de reciclaje de los agentes de la EEB en la población bovina. Este período puede superar los ocho años si se trata de Miembros que soliciten un estatus de riesgo insignificante, y puede cubrir el tiempo para el que exista evidencia si se trata de Miembros que soliciten un estatus de riesgo controlado (puntos 5.7. y 5.8. de este informe).

El Grupo observó que, si la definición de “harina proteica” propuesta a efectos de los capítulos 11.4. y 1.8. resulta pertinente para los otros capítulos específicos de enfermedad (es decir, Capítulo 8.1. Carbunco bacteriano; Capítulo 8.4. Infección por *Brucella abortus*, *B. melitensis* y *B. suis*; Capítulo 8.11. Infección por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*; Capítulo 14.8. Prurigo lumbar, y Capítulo 15.3. Infección por el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino), la misma deberá ser evaluada nuevamente por la OIE. Ver punto 4 de este informe.

El Grupo recomendó que la Comisión del Código examinara la inclusión de las siguientes mercancías como mercancías seguras:

- gelatina y colágeno preparados a partir de huesos y sujetos al proceso descrito en el proyecto de Artículo 11.4.15. apartado 2 destinados a la elaboración de alimentos para el consumo humano o animal, de productos cosméticos, farmacéuticos y biológicos, o de material médico (ver punto 5.16. de este informe) y;
- derivados del sebo que se produzcan mediante hidrólisis, saponificación o transesterificación utilizando altas temperatura y presión (ver punto 5.16. de este informe).

El Grupo recomendó que la Comisión Científica examinara el impacto potencial de las revisiones de las normas de la EEB sobre el actual estatus de riesgo de EEB con la asistencia del Grupo *ad hoc* sobre la evaluación del estatus de riesgo de EEB de los Miembros, cuando fuera necesario. Ver punto 7 de este informe.

El Grupo enfatizó que, cuando las disposiciones revisadas se hayan adoptado, sería benéfica una formación a cargo de la OIE sobre los procedimientos y requisitos para el reconocimiento oficial del estatus de riesgo de la EEB de un país o zona.

El Grupo observó que, debido a la naturaleza de la EEB, quizá se necesitará volver a evaluar las normas en el futuro a la luz de nuevas evidencias científicas y de la evolución de la situación mundial de la EEB.

#### **10. Finalización y adopción del informe**

El Grupo revisó y modificó el borrador del informe. El Grupo reconoció que el informe reflejaba las discusiones.

---

.../Anexos

Anexo I

**REUNIÓN DEL GRUPO AD HOC DE LA OIE  
SOBRE LA VIGILANCIA Y LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE EEB  
París, 18-21 de marzo de 2019**

---

**Mandato**

**Objetivo**

La finalidad del Grupo *ad hoc* es proporcionar análisis y asesoramiento independientes a la OIE sobre la vigilancia y las disposiciones basadas en el riesgo aplicables al reconocimiento y mantenimiento del estatus de riesgo de EEB, así como sobre las recomendaciones derivadas aplicables al comercio internacional.

**Funciones**

Este Grupo *ad hoc* presentará su informe a la directora general de la OIE y los informes aprobados serán considerados por las comisiones especializadas relevantes (Comisión Científica o Comisión de Normas Sanitarias para los Animales Terrestres) cuando sea necesario, de conformidad con los Textos Fundamentales de la OIE.

- Se solicitará la contribución de los expertos para la preparación de esta reunión que está coordinada por la secretaría de la OIE.
- Durante la reunión, el Grupo *ad hoc* deberá:

1. Finalizar la revisión del Capítulo 11.4.:

a. Seguir estudiando la forma atípica de la EEB, incluyendo:

- la revisión y la aprobación de un documento sobre el riesgo de que la forma atípica de EEB se recicle en una población bovina y su potencial zoonótico;
- la garantía de que los términos “atípica”, “clásica” y “agente(s)/ cepa de EEB” se definen claramente para evitar ambigüedad sobre la aplicabilidad de cada disposición ya sea sólo a la forma atípica de la EEB, sólo a la forma clásica de la EEB o a ambas, en los capítulos 1.8. y 11.4., y en el formulario de reconfirmación anual.

b. Artículo 11.4.3. (Riesgo insignificante de EEB). Consideraciones particulares:

- la necesidad de un Miembro de demostrar que la implementación de la prohibición de alimentar a rumiantes con harinas de rumiante se consigne explícitamente en un apartado independiente (apartado 1.b.) (es decir, un apartado separado de la disposición sobre la evaluación del riesgo) o, si es suficiente, considerarlo implícitamente en la evaluación del riesgo (apartado 1.a.) (es decir, indicando que la evaluación del riesgo deberá demostrar una probabilidad insignificante de reciclaje);
- una redacción adecuada para establecer claramente que, si existió un caso indígena de la forma clásica de la EEB en un animal nacido hace ocho años o menos en un país o zona ya reconocido con un riesgo insignificante de EEB, el Miembro puede mantener su estatus mientras que una investigación confirme que la probabilidad de reciclaje de los agentes de la EEB se mantiene insignificante en la población bovina (apartado 2.b.ii.);

c. los Artículos 11.4.6. a 11.4.19 (recomendaciones para el comercio de mercancías) teniendo en cuenta las propuestas efectuadas por el Grupo *ad hoc* sobre EEB, reunido en agosto de 2016;

d. el Artículo 11.4.1. (mercancías seguras) teniendo en cuenta las propuestas efectuadas por el Grupo *ad hoc* sobre EEB, reunido en agosto de 2016, además de los conocimientos científicos recientes;

- e. el Artículo 11.4.14. (mercancías que no deben comercializarse) teniendo en cuenta las propuestas efectuadas por el Grupo *ad hoc* sobre EEB, reunido en agosto de 2016, la opinión de la Comisión Científica sobre dicha propuesta, además de los conocimientos científicos recientes;
- f. el Artículo 11.4.20. (Vigilancia de la EEB).

2. Finalizar la revisión del Capítulo 1.8. (cuestionario sobre la EEB):

- a. Tratar todos los temas que quedaron pendientes a partir de los comentarios sobre el proyecto de cuestionario. En particular:
  - Determinar si la evaluación del riesgo de EEB debe realizarla el Miembro solicitante o el Grupo *ad hoc* sobre la evaluación del estatus de riesgo de EEB de los Miembros. Esto modificará el tipo, la cantidad y el nivel de detalle de los datos y la información que se debe incluir en el cuestionario.
  - Aclarar el reconocimiento del estatus de riesgo de EEB de los compartimentos.
  - Acordar los pasos a seguir después de que se haya elegido una vía para lograr el estatus de riesgo insignificante y la forma de reflejarlo en el cuestionario. ¿Se deberá aportar información sobre las medidas específicas de mitigación del riesgo tras seleccionar la primer vía (es decir, las prácticas de la industria pecuaria)?
  - Acordar si la prohibición de alimentar rumiantes con harinas de rumiantes es obligatoria independientemente de que la legislación del país la haya contemplado o no.
- b. Debatir si se necesita un artículo sobre conclusiones.
- c. Garantizar la plena conformidad entre el cuestionario y el proyecto de Capítulo 11.4.

3. Tratar cualquier asunto pendiente, entre ellos:

- a. Revisar las definiciones de harinas de carne y huesos (HCH) y chicharrones en los Capítulos 1.8. y 11.4. y evaluar si se deben proponer definiciones actualizadas o si las definiciones revisadas se aplicarán únicamente a estos dos capítulos o a todo el *Código Terrestre* (es decir, revisión del Glosario).
  - b. Evaluar el impacto de los requisitos revisados propuestos para la categorización del estatus de riesgo de EEB en los países o zonas con un estatus de riesgo de EEB ya reconocido.
  - c. Revisar la forma en apoyo a la reconfirmación anual del estatus de riesgo de EEB.
  - d. Garantizar la plena conformidad entre la forma de reconfirmación y el proyecto de Capítulo 11.4.
  - e. Estudiar una solicitud de la Asociación Europea de Productos del Suero (*European Serum Products Association*).
- Si el Grupo no logra completar su mandato durante este encuentro, se solicitará a los expertos contribuciones ulteriores, incluyendo por teleconferencia, si resulta necesario.

---

Anexo II

**REUNIÓN DEL GRUPO *AD HOC* DE LA OIE  
SOBRE LA VIGILANCIA Y LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE EEB  
París, 18-21 de marzo de 2019**

---

**Orden del día**

1. Bienvenida.
  2. Adopción del orden del día y designación del presidente y del redactor del informe.
  3. EEB atípica.
  4. Definiciones de harina de carne y huesos, y chicharrones.
  5. Revisión del Capítulo 11.4. del *Código Terrestre*.
  6. Revisión del Capítulo 1.8. del *Código Terrestre*
  7. Impacto de los requisitos revisados propuestos para la categorización del estatus de riesgo de EEB en los países o zonas con un estatus de riesgo de EEB ya reconocido.
  8. Recomendaciones para la consideración por parte de la OIE.
  9. Mantenimiento en la lista del estatus de riesgo insignificante o controlado de EEB.
  10. Finalización y adopción del informe.
-

**REUNIÓN DEL GRUPO AD HOC DE LA OIE  
SOBRE LA VIGILANCIA Y LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE EEB  
París, 18-21 de marzo de 2019**

—————  
**Lista de participantes**

**MIEMBROS**

---

**Dr. Stephen Cobb**  
Manager (New Organisms)  
Environmental Protection Agency  
NUEVA ZELANDA  
Tel.: +64 474 55 22  
[stephen.cobb@epa.govt.nz](mailto:stephen.cobb@epa.govt.nz)

**Dra. Alicia Cloete**  
State Veterinarian  
Sub-Directorate: Disease Control  
Department of Animal Health  
Department of Agriculture, Forestry and Fisheries  
SUDÁFRICA  
Tel.: 012 319 7518  
[AliciaC@daff.gov.za](mailto:AliciaC@daff.gov.za)

**Dr. Eric Thévenard**  
Jefe de unidad  
Comisión Europea  
BÉLGICA  
Tel.: +32 2 296 99 66  
[Eric.Thevenard@ec.europa.eu](mailto:Eric.Thevenard@ec.europa.eu)

**Dr. Toshiyuki Tsutsui**  
(invitado, pero no pudo asistir)  
Director  
Department of Planning and General Administration  
National Institute of Animal Health  
National Agriculture and Food Research Organization  
JAPÓN  
Tel.: +81-29-838-7704  
[tsutsui@affrc.go.jp](mailto:tsutsui@affrc.go.jp)

**Dr. Noel Murray**  
Senior Advisor on Risk Analysis  
Canadian Food Inspection Agency  
CANADÁ  
Tel.: +1 613 773 5904  
[noel.murray@canada.ca](mailto:noel.murray@canada.ca)

**Dra. Ximena Melón**  
Directora de Comercio Exterior Animal  
Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agraolimentaria (SENASA)  
ARGENTINA  
Tel.: +54 11 41 21 5425  
[xmilon@senasa.gob.ar](mailto:xmilon@senasa.gob.ar)

**Dr. Ángel Ortiz-Pelaez**  
Senior Scientific Officer  
Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)  
ITALIA  
Tel.: +39 0521 036 640  
[angel.ortizpelaez@efsa.europa.eu](mailto:angel.ortizpelaez@efsa.europa.eu)

**Representantes de las comisiones especializadas**

---

**Dr. Baptiste Dunga**  
(mediante teleconferencia)  
Miembro de la Comisión Científica  
CEO - Onderstepoort Biological Products  
SUDÁFRICA  
Tel.: +27 (0)12 522 1607  
[Batya@obpvaccines.co.za](mailto:Batya@obpvaccines.co.za)

**Dr. Bernardo Todeschini**  
Miembro de la Comisión del Código  
Federal Superintendent of Agriculture for Rio Grande do Sul - Ministry of Agriculture, Livestock and Food Supply  
BRASIL  
Tel.: +598 2 4101676  
[bernardo.todeschini@agricultura.gov.br](mailto:bernardo.todeschini@agricultura.gov.br)

**SEDE DE LA OIE**

---

**Dr. Neo J. Mapitse**  
Jefe del Departamento de Estatus  
[n.mapitse@oie.int](mailto:n.mapitse@oie.int)

**Dra. Morgane Dominguez**  
Oficial de proyecto  
Departamento de Estatus  
[m.dominguez@oie.int](mailto:m.dominguez@oie.int)

**Dra. Fernanda Mejía-Salazar**  
Comisionada  
Departamento de Estatus  
[f.mejia-salazar@oie.int](mailto:f.mejia-salazar@oie.int)

**Dr. Francisco D'Alessio**  
Jefe adjunto  
Departamento de Normas  
[f.dalessio@oie.int](mailto:f.dalessio@oie.int)

**Dr. Kiyokazu Murai**  
Comisionado  
Departamento de Normas  
[k.murai@oie.int](mailto:k.murai@oie.int)

Anexo IV**Encefalopatía espongiforme bovina (EEB) atípica  
- riesgo de reciclaje en la población bovina y su potencial zoonótico -**

Grupo *ad hoc* de la OIE sobre la vigilancia y la evaluación del riesgo de EEB – marzo de 2019

Esta presentación de la literatura pertinente fue elaborada por el Dr. N. Murray en nombre del Grupo *ad hoc* de la OIE sobre la vigilancia y la evaluación del riesgo de encefalopatía espongiforme bovina (EEB) y fue editada y validada por el presente Grupo *ad hoc*. Su objetivo es recabar la literatura científica actual, con el fin de acompañar la evaluación del riesgo de reciclaje de la forma atípica de EEB en una población bovina y su potencial zoonótico y obtener una revisión, basada en el riesgo, de las disposiciones relativas a la EEB atípica descritas en los Artículos 11.4.2. y 11.4.3. del *Código Sanitario para los Animales Terrestres*.

**I. Implicaciones para la población bovina de un país (riesgo de reciclaje)**

La forma atípica de la EEB es una enfermedad neurológica de los bovinos causada por proteínas anormales o priones (PrP), conformada de manera distinta que su forma clásica (EEB-C). Se reconocen dos fenotipos de la forma atípica de la EEB, designados tipo H (EEB-H) o tipo L (EEB-L), basados en las características de inmunoelectrotransferencia del PrP no glicosilado tras digestión de la proteinasa K (Casalone *et al.*, 2004, Biacabe *et al.*, 2004). Los dos fenotipos son transmisibles a los bovinos tras inoculación intracerebral (Lombardi *et al.*, 2008; Fukuda *et al.*, 2009; Konold *et al.*, 2012; Balkema-Buschmann *et al.*, 2011; Okada *et al.*, 2011).

Como se debatiera en un informe anterior del Grupo *ad hoc* de la OIE sobre EEB (agosto de 2016), los datos epidemiológicos de Europa, Brasil, Canadá, Israel, Japón y Estados Unidos de América (EE. UU.) respaldan la afirmación según la cual la EEB atípica es susceptible de aparecer de forma espontánea, a una tasa muy baja, en todas las poblaciones bovinas.

Simmons *et al.* (2017) destacaron que, en los modelos experimentales de inoculación en bovinos, los periodos de incubación de la EEB- H y la EEB-L eran similares o más cortos que aquellos observados en la EEB-C (Balkema-Buschmann, Ziegler, *et al.*, 2011; Fukuda *et al.*, 2009; Konold *et al.*, 2012; Lombardi *et al.*, 2008). A partir de los datos combinados de 110 casos atípicos de 2001 a 2019, cuya edad es conocida, provenientes de la Unión Europea (UE) y los Miembros de la OIE fuera de la UE, la mayoría de los casos (>91,7 %) se detectaron en animales de ocho años o más<sup>10</sup> (Comisión Europea, 2016; EFSA 2016, 2017, 2018). El caso más joven notificado hasta la fecha tenía casi 67 meses de edad (5,6 años) (Organización Mundial de Sanidad Animal, 2019).

En trabajos de investigación publicados recientemente, Okada *et al.*, 2017, confirmaron que el prion de la EEB de tipo L se puede transmitir por vía oral. De 16 terneros inoculados con distintas cantidades de material cerebral infeccioso, solo un animal, que había recibido una dosis alta (50 gramos), desarrolló signos clínicos tras un lento periodo de incubación de 88 meses (7,3 años). El resto de los terneros (uno recibió la misma dosis y 15 recibieron dosis más bajas) no mostraron signos clínicos y los resultados fueron negativos a la prueba de inmunoelectrotransferencia (Western blot) y a los análisis de inmunohistoquímica 51-94 meses después de la inoculación. Si bien este estudio es limitado, sus resultados sugieren una baja probabilidad de transmisión oral del agente de la EEB-L en los terneros. Además, a partir de la curva dosis-efecto estimada por Wells *et al.* (2007), para un nivel comparable de infectividad por EEB-C, el periodo de incubación correspondiente sería de aproximadamente 55 meses, lo que indica que la EEB-C tendría un poder infeccioso más alto.

Por el contrario, no existe ningún informe documentando una transmisión oral exitosa de la EEB-H en bovinos. Reportes iniciales de Dudas *et al.* en 2014 basados en RT-QuIC dejaron entrever la posibilidad de una transmisión oral tras la administración de una dosis muy alta (100 gramos de material cerebral), aunque el individuo no mostró signos clínicos y los hallazgos de las pruebas estándar moleculares o inmunohistoquímicas fueron todas negativas. Las investigaciones continúan con la intención de esclarecer dichos hallazgos.

Si bien perdura una cierta incertidumbre con respecto al origen de la EEB-C, numerosos estudios que implican un paso en serie de la EEB-H y de la EEB-L en ratones transgénicos y *wild-type* revelaron su potencial para suscitar la emergencia de un fenotipo similar a la EEB clásica (Baron *et al.*, 2011; Torres *et al.*, 2011; Bencsik *et al.*, 2013) o a otras nuevas cepas (Masujin *et al.*, 2016). Si una o las dos cepas atípicas generaron o no la aparición de la EEB-C permanece especulativo; sin embargo, las similitudes entre la encefalopatía transmisible del visón, notificada por

<sup>10</sup> Datos recolectados de 110 casos atípicos: 49 casos de EEB-H, 58 casos de EEB-L y 3 de EEB atípica de tipo desconocido. La edad media en el momento del diagnóstico era de 11,6 años (de 5,5 a 18 años). El 78,2 % tenía entre 10 y 15 años.

primera vez en EE. UU. en 1947 (Hartsough and Burger, 1965), y la EEB-L indican que la encefalopatía transmisible del visón pudo haber sido un indicador pronóstico de la presencia de la EEB-L en la población bovina en países como EE. UU., Canadá, Alemania, Finlandia y Rusia donde los brotes de encefalopatía transmisible del visón de 2001 a 2019 se habían notificado algunas décadas antes de que la EEB-C se reconociera por primera vez en el Reino Unido en 1986 (Hadlow and Karstad, 1968; Marsh *et al.*, 1991; McKenzie *et al.*, 1996; Baron *et al.*, 2007; Comoy *et al.*, 2013). Si bien se suponía que la encefalopatía transmisible del visón había aparecido inicialmente tras haber alimentado a los visones con canales de ovejas infectadas con prurigo lumbar, los estudios de inoculación oral no confirmaron esta hipótesis (Marsh *et al.*, 1991). Es importante saber que, en un brote notificado en EE. UU. en 1985, los visones nunca habían sido alimentados con productos de origen ovino; en cambio, habían sido alimentados con productos derivados de ganado lechero muerto o enfermo (March *et al.*, 1991). De la misma forma, en un brote en Canadá en 1963, se notificó que los visones se habían alimentado con productos derivados de bovinos, pero no de ovino (Hadlow and Karstad, 1968).

Aunque, como se discutiera anteriormente, el paso de la EEB-H o la EEB-L se haya propuesto como una explicación posible para el origen de la EEB-C, la transformación de la EEB-L o la EEB-H en la EEB-C todavía no se ha observado en estudios de transmisión en bovinos. Dicho esto, es posible que, en comparación con distintos modelos en roedores, se haya llevado a cabo un número insuficiente de pasajes.

Cabe señalar que ovinos y caprinos son susceptibles a la EEB-L tras una inoculación intracerebral, sin compromiso linfático en la mayoría de los individuos (Simmons *et al.*, 2016; Gielbert *et al.*, 2018; Vallino-Costassa *et al.*, 2018). Como ha sido discutido por Houston y Androletti (2018), aparentemente, la EEB-C aumenta su virulencia en humanos si primero pasa por ovinos. En todo caso, queda por determinar si sucede lo mismo o no con las cepas atípicas.

### **Conclusiones sobre la transmisibilidad de la forma atípica de la EEB en bovinos**

Dado que el ganado bovino se infecta por vía oral, al menos para la EEB-L, es razonable concluir que la EEB atípica es potencialmente capaz de reciclarse en una población bovina si los bovinos están expuestos a piensos contaminados. Además, a partir de reportes de EEB atípica en numerosos países que no han tenido EEB-C, parece probable que la EEB atípica pueda surgir como una enfermedad espontánea en cualquier país, aunque con una muy baja incidencia en los bovinos de más edad. En presencia de las prácticas de la industria pecuarias que facilitarían el reciclaje de los priones en la cadena alimenticia bovina, es probable que pueda existir cierto nivel de exposición y transmisión. Por lo tanto, puesto que se puede considerar razonablemente que la EEB atípica está asociada a un determinado nivel de riesgo para cualquier país con ganado bovino, es conveniente evitar el reciclaje de ambas cepas, clásica y atípica, en bovinos y en las otras poblaciones de ruminantes.

## **II. Potencial zoonótico**

### Estudios experimentales

Existen grandes desafíos a la hora de demostrar la transmisión zoonótica de las cepas atípicas de la EEB en casos de exposición natural a partir de los siguientes estudios experimentales:

- Modelos *in vivo* incluyendo primates no humanos (macacos y lémures) (Comoy *et al.*, 2008; Ono *et al.*, 2011; Mestre-Frances *et al.*, 2012), ratones transgénicos humanizados que sobreexpresan la PrP humana o la expresan a niveles fisiológicos normales (Béringue *et al.*, 2007; Béringue *et al.*, 2008; Kong *et al.*, 2008; Wilson *et al.*, 2012)
  - vías artificiales para las pruebas de provocación, como la inoculación intracerebral;
  - fuertes dosis de material infeccioso administradas por vía parenteral u oral.
- Modelos *in vitro* incluyendo las reacciones a la PMCA (amplificación cíclica de las proteínas mal plegadas) en los que se utilizan como sustrato tejidos cerebrales de seres humanos o de ratones transgénicos con PrP<sup>c</sup> (Barria *et al.*, 2014a; Barria *et al.*, 2014b);

Además, no todos los estudios están de acuerdo, por ejemplo:

- Los resultados de la PMCA sugieren que la forma atípica de EEB representa un riesgo zoonótico inferior al de la EEB-C, puesto que ni la EEB-L ni la EEB-H produjeron PrP<sup>res</sup> humanas detectables cuando los homogenados de tejidos cerebrales de humanos o ratones transgénicos representantes de los genotipos de proteína priones humanas (codon 129 MM y VV) se utilizaron como sustratos. Por el contrario, tanto la EEB-C como la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (vCJD) permitieron una conversión con éxito de la PrP<sup>c</sup> de humanos en PrP<sup>res</sup> en un codon 129 (alelos M) (Barria *et al.*, 2014a; Barria *et al.*, 2014b).
- A través de la utilización de ratones transgénicos “humanizados” (tg650) sobreexpresando la PrP humana, la EEB-H no pudo ser transmitida, lo que indica la existencia de una barrera de transmisión sólida, mientras que el riesgo zoonótico potencial de la EEB-L era más alto que el de la EEB-C, con índices de alcance al primer paso del 100% y del 30%, respectivamente. Una tasa de incidencia del 100% se obtuvo solo durante el tercer paso para la EEB-C (Béringue *et al.*, 2008).
- Los primeros resultados obtenidos utilizando ratones transgénicos con niveles fisiológicos de la PrP humana representante de los tres genotipos asociados a la susceptibilidad humana a la EST (codon 129 MM, MV, VV) sugirieron la existencia de una barrera de transmisión significativa entre la EEB-L o la EEB-H y los humanos (Wilson *et al.*, 2012). Sin embargo, en los pasos subsiguientes en ratones transgénicos “bovinizados” (Bov6), se observó que ciertos ratones originalmente inoculados con la EEB-L se encontraron bajos niveles de infectividad en sus cerebros (Wilson *et al.*, 2013). Es interesante observar que, en un estudio anterior, la EEB-C no se transmitió a las mismas líneas de ratones transgénicos humanizados (Bishop *et al.*, 2006), mientras que la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (vCJD) se transmitió con éxito a las tres líneas. Esto revela, probablemente, que la barrera de especie entre los bovinos y el humano es fuerte para la EEB-C, pero que la barrera de transmisión de humano a humano se debilita considerablemente, una vez que se supera esta barrera. Vale observar que uno de los límites importantes de estos estudios es la duración de vida de los ratones, que es mucho más corta que el periodo de incubación en los humanos, que solo tienen una copia de la alela.
- Los estudios que implican una prueba de provocación por vía intracerebral de los primates no humanos (*macacos cynomolgus*) indican que la EEB-L es más virulenta que la EEB-C, con periodos de incubación más cortos (~20 meses vs a 38 meses) (Comoy *et al.*, 2008; Ono *et al.*, 2011). Mientras que un periodo de incubación igual de corto se observó en los *microcebus murinus* tratados por vía oral con la EEB-L (Mestre-Frances *et al.*, 2012), la transmisión de la EEB-C solo se observó tras un paso inicial en los macacos (Bons *et al.*, 2002). Además, este resultado respaldaría el argumento de que la EEB-L es más virulenta que la EEB-C. La EEB-L se habría transmitido a los macacos por vía oral, aunque no parece que exista ninguna comparación directa con la EEB-C (Comoy 2010; BIOHAZ, 2011). Los resultados de estos estudios ya se han publicado oficialmente (Comoy E, pers comm, 2019).

#### Distribución de la EEB atípica en los tejidos de los bovinos

La incertidumbre asociada a la verdadera vía de adquisición de la enfermedad, si existe, limita la implementación de estudios adecuados que investiguen la patogénesis de la EEB atípica y la acumulación, la progresión y la detección de PrP<sup>Sc</sup> y de la infecciosidad en los distintos tejidos. Sin embargo, se realizó un número limitado de estudios (Anexo A de EFSA, 2014). Se detectaron PrP<sup>res</sup> en el sistema nervioso periférico (SNP) de los bovinos inoculados intracerebralmente con EEB-L (Iwamaru *et al.*, 2010) y EEB-H (Okada *et al.*, 2013) cuando eran terneros. Como con la EEB-C, se observó que, en los animales inoculados con EEB-L, las PrP<sup>res</sup> se acumulaba en función del tiempo pasado en los tejidos nerviosos centrales y periféricos, lo que sugiere que la propagación interviene primero en el sistema nervioso central y luego sigue una propagación en el sistema nervioso periférico (Iwamaru *et al.*, 2010). Los niveles de infecciosidad en el sistema nervioso periférico eran aproximadamente 1000 veces más bajos que aquellos del sistema nervioso central. No se detectaron PrP<sup>res</sup> en el tejido linfoide. Una infecciosidad se detectó en el músculo esquelético proveniente de un caso natural de EEB de 14 años, así como de una vaca experimentalmente infectada que se había sometido a una inoculación intracerebral cuando era una ternera (Suardi *et al.*, 2012). En este estudio, la infección no se detectó en el bazo, ni en los ganglios linfáticos cervicales o los riñones, ya sea en las vacas infectadas naturalmente o de manera experimental.

#### Vínculo potencial entre la EEB atípica y la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob

Se notificó que la firma bioquímica de la EEB-L en un macaco inoculado intracerebralmente era similar al subtipo cortical MM2 de la forma esporádica de Creutzfeldt-Jacob (CJ) en el ser humano (Comoy *et al.*, 2013), lo que evoca la posibilidad de que si la EEB-L cruzaba la barrera de especies en el humano, podía tener la misma representación que la enfermedad de CJ esporádica. En un estudio que implica ratones transgénicos “humanizados”, Kong *et al.*, 2008 también notificaron similitudes entre la EEB-L y la forma esporádica de CJ, sin poder distinguir el perfil

electroforético de la EEB-L y el de PrP<sup>res</sup> de tipo 2 de pacientes con la enfermedad de CJ. La posibilidad de que existiera un vínculo causal entre las dos enfermedades fue investigada por Jaumain *et al.*, 2016, que compararon las características fenotípicas de los aislados de la EEB-L con aquellos de los casos humanos representativos de la enfermedad esporádica y humana de CJ. Si bien no se encontraron las pruebas de un vínculo etiológico, advirtieron que una forma desconocida de la enfermedad de CJ podía surgir de una transferencia accidental de EEB-L a los seres humanos.

### **Conclusiones sobre el potencial zoonótico de la forma atípica de la EEB**

Habida cuenta de los elementos obtenidos hasta la fecha, las incertidumbres y dificultades asociadas al hecho de sacar conclusiones a partir de estudios que implican modelos sustituto como primates no humanos, ratones transgénicos y técnicas moleculares, es posible esbozar algunas conclusiones tentativas que informan los potenciales riesgos zoonóticos:

- Mientras que la EEB-L representa un riesgo zoonótico potencialmente mayor que la EEB-C, el riesgo asociado a la EEB-H parece ser menor.
- Como para la EEB-C, es probable que la EEB-H y la EEB-L se limiten principalmente al sistema nervioso central, y que el sistema nervioso periférico esté implicado a niveles sensiblemente más bajos y en una etapa más tardía del proceso de la enfermedad.
- Es muy poco probable que los tejidos linfoides y otros tejidos fuera del sistema nervioso central y sistema nervioso periférico estén implicados en la patogénesis de la EEB-H y la EEB-L.
- Sería razonable suponer, con base en las pocas pruebas disponibles hasta la fecha, que la distribución de la EEB atípica es similar a la EEB clásica, con excepción del íleon distal y las amígdalas.
- La posible exposición humana a la EEB atípica sería por vía oral, lo que es poco probable que se repita a escala individual, dado que la EEB atípica es una enfermedad rara que puede aparecer de forma espontánea en los bovinos de más edad.
- Si la EEB atípica lograra romper la barrera de la especie, podría surgir una forma de enfermedad de CJ, con la posibilidad de que, más tarde, la barrera de transmisión de humano a humano se debilitara considerablemente.
- Si bien puede considerarse extremadamente baja la probabilidad de una exposición humana a la forma atípica de la EEB asociada a la ruptura de la barrera de la especie, serían graves las consecuencias como las observadas con la EEB-C, si la exposición trae como resultado la infección.

A esta altura, sería prematuro sacar una conclusión que no sea aquella que estima que la EEB atípica presenta un riesgo zoonótico potencial que, aunque sea distinto según las cepas atípicas, justifica sin embargo el examen de las medidas destinadas a prevenir el reciclaje en la población bovina, con el fin de proteger tanto el suministro alimentario de los humanos como la cadena alimenticia de los rumiantes.

## Referencias

- Balkema-Buschmann A, Ziegler U, McIntyre L, Keller M, Hoffmann C, Rogers R, Hills B and Groschup MH. Experimental challenge of cattle with German atypical bovine spongiform encephalopathy (BSE) isolates. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2011 Jan; 74(2-4):103-109.
- Baron T, Bencsik A, Biacabe A-G, Morignat E, and Bessen R. Phenotypic similarity of transmissible mink encephalopathy in cattle and L-type bovine spongiform encephalopathy in a mouse model. *Emerging Infectious Diseases*. 2007 Dec; 13(12):1887.
- Baron T, Vulin J, Biacabe A-G, Lakhdar L, Verchere J, Torres J-M, and Bencsik A. Emergence of classical BSE strain properties during serial passages of H-BSE in wild-type mice. *PLoS One*. 2011 Jan; 6(1): e15839.
- Barria MA, Balachandran A, Morita M, Kitamoto T, Barron R, Manson J, Knight, Ironside JW, and Head MW. Molecular barriers to zoonotic transmission of prions. *Emerging Infectious Diseases*. 2014a; 20(1):88.
- Barria MA, Ironside JW and Head MW. Exploring the zoonotic potential of animal prion diseases. *Prion*. 2014b; 8(1):85-91.
- Bencsik A, Leboivre M, Debeer S, Aufauvre C and Baron T. Unique properties of the classical bovine spongiform encephalopathy strain and its emergence from H-type bovine spongiform encephalopathy substantiated by VM transmission studies. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2013 Mar;72(3):211-218.
- Béringue V, Andréoletti O, Le Dur A, Essalmani R, Vilotte JL, Lacroux C, Reine F, Herzog L, Biacabé AG, Baron T, Caramelli M. A bovine prion acquires an epidemic bovine spongiform encephalopathy strain-like phenotype on interspecies transmission. *Journal of Neuroscience*. 2007 Jun; 27(26):6965-6971.
- Béringue V, Herzog L, Reine F, Le Dur A, Casalone C, Vilotte J-L and Laude H. Transmission of atypical bovine prions to mice transgenic for human prion protein. *Emerging Infectious Diseases*. 2008 Dec; 14(12):1898.
- Biacabe AG, Laplanche JL, Ryder S, Baron T. Distinct molecular phenotypes in bovine prion diseases. *EMBO Reports*. 2004 Jan; 5(1):110-115.
- Bishop MT, Hart P, Aitchison L, Baybutt HN, Plinston C, Thomson V, Tuzi NL, Head MW, Ironside JW, Will RG and Manson JC. Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD. *The Lancet Neurology*. 2006 May; 5(5):393-398.
- Bons N, Lehmann S, Nishida N, Mestre-Frances N, Dormont D, Belli P, Delacourte A, Grassi J and Brown P. BSE infection of the small-lived primate *Microcebus murinus*. *Comptes Rendus Biologies*. 2002 Jan;325(1):67-74.
- Casalone C, Zanusso G, Acutis P, Ferrari S, Capucci L, Tagliavini F, Monaco S, Caramelli M. Identification of a second bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: molecular similarities with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004 Mar 2;101(9):3065-3070.
- Comoy EE, Casalone C, Lescoutra-Etcheharay N, Zanusso G, Freire S, Marcé D, Auvré F, Ruchoux MM, Ferrari S, Monaco S, Salès N. Atypical BSE (BASE) transmitted from asymptomatic aging cattle to a primate. *PLoS One*. 2008; 3(8):e3017.
- Comoy E. Transmission studies in primates. Workshop on the epidemiology of human and animal TSEs. 30 April 2010, Torino, Italy.
- Comoy E, Mikol J, Ruchoux M-M, Durand V, Luccantoni-Freire S, Dehen C, Correia E, Casalone C, Richt JA, Greenlee JJ, Torres J-M, Brown P and Deslys J-P. Evaluation of the zoonotic potential of transmissible mink encephalopathy. *Pathogens*. 2013 Sep; 2(3):520-32.
- Dudas S, Gray JG, Clark R and Czub S. Potential detection of oral transmission of H-type atypical BSE in cattle using in vitro conversion. *Prion*. 2014 Apr; 8:105.
- EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Joint scientific opinion on any possible epidemiological or molecular association between TSEs in animals and humans. *EFSA Journal*. 2011 Jan; 9(1):1945.
- European Commission (2016). Report on the monitoring and testing of ruminants for the presence of transmissible spongiform encephalopathies (TSEs) in the EU in 2014.
- EFSA - European Food Safety Authority. Protocol for further laboratory investigations into the distribution of infectivity of atypical BSE. *EFSA Journal* 2014; 12(7):3798. Appendix A.
- EFSA - European Food Safety Authority. The European Union summary report on surveillance for the presence of transmissible spongiform encephalopathies (TSEs) in 2015. *EFSA Journal*. 2016 Nov; 14(12):4643.
- EFSA - European Food Safety Authority. The European Union summary report on surveillance for the presence of transmissible spongiform encephalopathies (TSEs) in 2016. *EFSA Journal*. 2017 Nov; 15(11):e05069.
- EFSA - European Food Safety Authority. The European Union summary report on surveillance for the presence of transmissible spongiform encephalopathies (TSEs) in 2017. *EFSA Journal*. 2018 Nov; 16(11):e05492.
- Fukuda S, Iwamaru Y, Imamura M, Masujin K, Shimizu Y, Matsuura Y, Shu Y, Kurachi M, Kasai K, Murayama Y, Onoe S, Hagiwara K, Sata T, Mohri S, Yokoyama T and Okada H. Intraspecies transmission of L-type-like bovine spongiform encephalopathy detected in Japan. *Microbiology and Immunology*. 2009 Dec; 53(12):704-707.
- Gielbert A, Thorne JK, Plater JM, Thorne L, Griffiths PC, Simmons MM and Cassar CA. Molecular characterisation of atypical BSE prions by mass spectrometry and changes following transmission to sheep and transgenic mouse models. *PLoS One*. 2018; 13(11):e0206505.
- Hadlow W and Karstad L. Transmissible encephalopathy of mink in Ontario. *Canadian Veterinary Journal*. 1968; 9(8):193.
- Hartsough GR, Burger D. Encephalopathy of mink: I. Epizootiologic and clinical observations. *The Journal of Infectious Diseases*. 1965:387-392.
- Houston F and Andreoletti O. The zoonotic potential of animal prion diseases, *Handbook of Clinical Neurology*. 2018; 153:447-462.
- Iwamaru Y, Imamura M, Matsuura Y, Masujin K, Shimizu Y, Shu Y, Kurachi M, Kasai K, Murayama Y, Fukuda S, Onoe S, Hagiwara K, Yamakawa Y, Sata T, Mohri S, Okada H, and Yokoyama T. Accumulation of L-type bovine prions in peripheral nerve tissues. *Emerging Infectious Diseases*. 2010; 16(7):1151-1154.
- Jaumain E, Quadrio I, Herzog L, Reine F, Rezaei H, Andréoletti O, Laude H, Perret-Liaudet A, Haïk S, Béringue V. Absence of evidence for a causal link between bovine spongiform encephalopathy strain variant L-BSE and known forms of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in human PrP transgenic mice. *Journal of Virology*. 2016; 90(23):10867-10874.

- Konold T, Bone GE, Clifford D, Chaplin MJ, Cawthraw S, Stack MJ and Simmons MM. Experimental H-type and L-type bovine spongiform encephalopathy in cattle: observation of two clinical syndromes and diagnostic challenges. *BMC Veterinary Research*. 2012; 8(1):22.
- Kong Q, Zheng M, Casalone C, Qing L, Huang S, Chakraborty B, Wang P, Chen F, Cali I, Corona C, *et al*. Evaluation of the human transmission risk of an atypical bovine spongiform encephalopathy prion strain. *Journal of Virology*. 2008 Apr; 82(7):3697–3701.
- Lombardi G, Casalone C, d'Angelo A, Gelmetti D, Torcoli G, Barbieri I, Corona C, Fasoli E, Farinazzo A, Fiorini M, Gelati M. Intraspecies transmission of BASE induces clinical dullness and amyotrophic changes. *PLoS Pathogens*. 2008; 4(5):e1000075.
- Marsh RF, Bessen RA, Lehmann S, Hartsough GR. Epidemiological and experimental studies on a new incident of transmissible mink encephalopathy. *Journal of General Virology*. 1991; 72(3):589-94.
- Masujin K, Okada H, Miyazawa K, Matsuura Y, Imamura M, Iwamaru Y, Murayama Y, Yokoyama T. Emergence of a novel bovine spongiform encephalopathy (BSE) prion from an atypical H-type BSE. *Scientific reports*. 2016; 6:22753.
- McKenzie D, Bartz JC, Marsh RF. Transmissible mink encephalopathy. In: *Seminars in Virology*. 1996 Jun; 7(3):201-206. Academic Press.
- Mestre-Frances N, Nicot S, Rouland S, Biacabe A-G, Quadrio I, Perret-Liaudet A, Baron T, and Verdier JM. Oral transmission of L-type bovine spongiform encephalopathy in primate model. *Emerging Infectious Diseases*. 2012 Jan; 18(1):142.
- Okada H, Iwamaru Y, Imamura M, Masujin K, Matsuura Y, Shimizu Y, Kasai K, Mohri S, Yokoyama T and Czub S. Experimental H-type bovine spongiform encephalopathy characterized by plaques and glial- and stellate-type prion protein deposits. *Veterinary Research*. 2011; 42(1):79.
- Okada H, Iwamaru Y, Yokoyama T, Mohri S. Immunohistochemical detection of disease-associated prion protein in the peripheral nervous system in experimental H-type bovine spongiform encephalopathy. *Veterinary Pathology*. 2013 Jul; 50(4):659-563.
- Okada H, Iwamaru Y, Imamura M, Miyazawa K, Matsuura Y, Masujin K, Murayama Y, Yokoyama T. Oral transmission of L-Type bovine spongiform encephalopathy agent among cattle. *Emerging Infectious Diseases*. 2017 Feb; 23(2):284.
- Ono F, Tase N, Kurosawa A, Hiyaoka A, Ohya A, Tezuka Y, Wada N, Sato Y, Tobiume M, Hagiwara KI, Yamakawa Y. Atypical L-type bovine spongiform encephalopathy (L-BSE) transmission to cynomolgus macaques, a non-human primate. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2011 Jan; 64(1):81-84.
- Simmons MM, Chaplin MJ, Konold T, Casalone C, Beck KE, Thorne L, Everitt S, Floyd T, Clifford D and Spiropoulos J. L-BSE experimentally transmitted to sheep presents as a unique disease phenotype. *Veterinary Research*. 2016; 47(1):112.
- Suardi S, Vimercati C, Casalone C, Gelmetti D, Corona C, Iulini B, Mazza M, Lombardi G, Moda F, Ruggerone M, Campagnani I. Infectivity in skeletal muscle of cattle with atypical bovine spongiform encephalopathy. *PLoS One*. 2012; 7(2):e31449.
- Torres J-M, Andréoletti O, Lacroux C, Prieto I, Lorenzo P, Larska M, Baron T and Espinosa J-C. Classical bovine spongiform encephalopathy by transmission of H-type prion in homologous prion protein context. *Emerging Infectious Diseases*. 2011; 17(9):1636.
- Vallino Costassa E, D'Angelo A, Mazza M, Meloni D, Baioni E, Maurella C, Colussi S, Martinelli N, Lo Faro M, Berrone E, Favole A, Crociara P, Grifoni S, Gallo M, Lombardi G, Iulini B, Casalone C, Corona C. Clinical, pathological, and molecular features of classical and L-type atypical-BSE in goats. *PLoS One*. 2018; 13(5):e0198037.
- Wells GAH, Konold T, Arnold ME, Austin AR, Hawkins SAC, Stack M, Simmons MM, Lee YH, Gaviera-WidenD, Dawson M and Wilesmith JW. Bovine spongiform encephalopathy: the effect of oral exposure dose on attack rate and incubation period in cattle. *Journal of General Virology*. 2007; 88(4):1363–1373.
- Wilson R, Plinston C, Hunter N, Casalone C, Corona C, Tagliavini F, Suardi S, Ruggerone M, Moda F, Graziano S, Sbriccoli M, Cardone F, Pocchiari M, Ingrosso L, Baron T, Richt J, Andreoletti O, Simmons M, Lockey R., Manson JC and Barron RM. Chronic wasting disease and atypical forms of bovine spongiform encephalopathy and scrapie are not transmissible to mice expressing wild-type levels of human prion protein. *Journal of General Virology*. 2012; 93(7):1624–1629.
- Wilson R, Dobie K, Hunter N, Casalone C, Baron T and Barron RM. Presence of subclinical infection in genotyped human prion protein transgenic mice exposed to atypical bovine spongiform encephalopathy. *Journal of General Virology*. 2013; 94(12):2819–2827.
- World Organisation for Animal Health (OIE). WAHIS Interface. Bovine spongiform encephalopathy, Spain. Consulted 4 March 2019. Available from: [http://www.oie.int/wahis\\_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page\\_refer=MapFullEventReport&reportid=29656](http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page_refer=MapFullEventReport&reportid=29656)

