

72 SG/12/CS2 B

Original: Inglés  
Enero de 2004

## INFORME DE LA REUNIÓN DE LA COMISIÓN DE NORMAS BIOLÓGICAS DE LA OIE

París, 28–30 de enero de 2004

La Comisión de Normas Biológicas de la OIE se reunió en la sede de la OIE del 28 al 30 de enero de 2004. El Dr Bernard Vallat, Director General de la OIE, dio la bienvenida a los Miembros de la Comisión, el Prof. Steven Edwards, Presidente, el Dr Beverly Schmitt, Vicepresidente y el Dr Anatoly Golovko, Secretario General, así como al Dr Peter Wright, otro participante, y al Dr Adama Diallo, que representaba al Centro Colaborador de la OIE para el Diagnóstico de las Enfermedades Animales por el método ELISA<sup>1</sup> y las Técnicas Moleculares, IAEA<sup>2</sup>, Viena, Austria.

El Dr Vallat resumió las actividades de la Comisión para el 2004, que incluyen la evaluación de las actividades de los Centros Colaboradores y de los Laboratorios de Referencia, y hacer progresar la Resolución sobre la validación y la certificación de las pruebas de diagnóstico para las enfermedades infecciosas animales. El Dr Vallat insistió en la propuesta de “hermanar” algunos laboratorios de las regiones del sur de África y de otros Países Miembros en vías de desarrollo de otras partes del mundo con Laboratorios de Referencia de la OIE de los países desarrollados.

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

### 1. Laboratorios de Referencia y Centros Colaboradores de la OIE

#### 1.1. Nuevas solicitudes para obtener el estatus de Centro Colaborador y de Laboratorio de Referencia:

*Centro Colaborador de la OIE para Entrenamiento Veterinario, Epidemiología, Seguridad Sanitaria de los Alimentos y Bienestar Animal*

El Centro Colaborador de la OIE para Epidemiología y Organización de los Servicios Veterinarios para países en vías de desarrollo, ha solicitado que su denominación sea cambiada por Centro Colaborador de la OIE para Entrenamiento Veterinario, Epidemiología, Seguridad Sanitaria de los Alimentos y Bienestar Animal. Estas nuevas actividades han de ser incorporadas a los cometidos existentes en el Centro Colaborador. La Comisión aceptó esta propuesta.

*Centro Colaborador de la OIE para Nuevas Enfermedades y Enfermedades Emergentes*

A raíz de las garantías recibidas del Delegado de Australia, la Comisión convino en apoyar el establecimiento de un Centro Colaborador de la OIE para las Nuevas Enfermedades y Enfermedades Emergentes, en el Australian Animal Health Laboratory (AAHL) de Geelong. Sigue existiendo una preocupación en lo que respecta a la dificultad de enviar muestras que puedan contener virus de la fiebre aftosa al Centro Colaborador.

1 ELISA: ensayo inmunoenzimático

2 IAEA: Agencia Internacional de Energía Atómica

La Comisión recomienda que se acepten las nuevas solicitudes siguientes para obtener el estatus de Laboratorio de Referencia de la OIE:

*Laboratorio de Referencia de la OIE para la Aplicación de los Métodos PCR<sup>3</sup> para el Diagnóstico de las Enfermedades Virales en Medicina Veterinaria*

National Veterinary Institute, 751 89 Uppsala, SUECIA.  
Tel.: (+46.18) 67.18.67; Fax: (+46.18) 67.46.69; Correo electrónico: sandor.belak@sva.se  
Experto de referencia nombrado: Prof. Sándor Belak.

*Brucelosis*

Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA) e Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), Av. Alexander Fleming 1653, 1640 Martínez, Pcia. de Buenos Aires, ARGENTINA (Se trata de un nombramiento conjunto— el experto nombrado enviará a la OIE un informe anual conjunto que abarque las actividades de los laboratorios SENASA e INTA.)  
Tel: (54.11) 48.36.19.92; Fax: (54.11) 48.36.19.92; Correo electrónico: ananicola@infovia.com.ar  
Experto de referencia nombrado: Dr A.M. Nicola

## **1.2. Actualización de la lista de los Laboratorios de Referencia**

Se han notificado a la OIE los siguientes cambios de expertos en los Laboratorios de Referencia de la OIE. La Comisión recomienda su aceptación:

*Perineumonía contagiosa bovina*

El Dr F. Poumarat reemplazará al Dr J.L. Martel en la AFSSA<sup>4</sup> Lyon, Francia.

*Influenza aviar altamente patógena y enfermedad de Newcastle*

El Dr Paul W. Selleck reemplazará al Dr Tony Della-Porta en el AAHL, Geelong, Australia.

*Brucelosis*

La Sra Judith Stack reemplazará al Dr Alastair MacMillan en el Veterinary Laboratories Agency (VLA), Weybridge, Reino Unido.

*Encefalopatía espongiiforme bovina y prurigo lumbar*

El Dr Danny Matthews reemplazará al Dr Martin Jeffrey en el VLA, Weybridge, Reino Unido.

*Encefalopatía espongiiforme bovina y prurigo lumbar*

El Dr Prof. A. Zurbriggen reemplazará al Prof. M. Vandeveldel en el Institute of Animal Neurology, Universidad de Berna, Suiza.

Como continuación al último informe, el Delegado de Francia confirmó que el experto de referencia en el nuevo Laboratorio de Referencia propuesto para la tripanosomosis, en el CIRAD-EMVT<sup>5</sup>, Montpellier, sería el Dr Marc Desquesnes.

La Comisión aprobó una solicitud del Federal Institute for Risk Assessment, Berlín, Alemania, para que se le suprima de la lista de Laboratorios de Referencia para la brucelosis.

## **1.3. Informe anual de los Laboratorios de Referencia para el 2003**

Se recibieron informes de 117/123 Laboratorios de Referencia y 11/11 Centros Colaboradores para los animales terrestres. La Comisión comentó una vez más la impresionante gama de actividades de los Laboratorios de Referencia hacia los objetivos de la OIE y el continuo apoyo al trabajo de la Comisión de Normas aportado por los expertos individuales. Se facilitará el conjunto completo de informes a los Países

---

3 PCR: Reacción en cadena por la polimerasa

4 AFSSA: Agencia francesa de seguridad sanitaria de los alimentos

5 CIRAD-EMVT: Departamento de Cría de Ganado y Medicina Veterinaria del Centro de Cooperación Internacional de Investigaciones Agronómicas para el Desarrollo

Miembros y a todos los Laboratorios de Referencia y Centros Colaboradores. Las actividades internacionales relativas al trabajo de la OIE están resumidas a continuación:

#### Laboratorios de Referencia

Actividades generales	Porcentaje de Laboratorios que llevan a cabo estas actividades
1a) Realización de pruebas de diagnóstico	97%
1b) Identificación de los agentes	80%
2 Producción, análisis y distribución de reactivos de diagnóstico	77%
3 Investigación	81%
<b>Actividades específicas de la OIE</b>	
1 Armonización /estandarización internacional de los métodos	41%
2 Preparación y suministro de normas de referencia internacionales	40%
3 Recopilación, análisis y divulgación de datos epizootiológicos	36%
4 Facilitación de pericia por expertos	58%
5 Facilitación de formación científica y técnica	52%
6 Organización de reuniones científicas internacionales	14%
7 Participación en estudios científicos internacionales colaborativos	56%
8 Presentaciones y publicaciones	70%

#### Centros colaboradores

Actividades generales	Porcentaje de Centros Colaboradores que llevan a cabo estas actividades
1 Actividades como centro de investigación, pericia, estandarización y divulgación de técnicas en los campos de su competencia	90%
2 Armonización internacional de las normativas	70%
3 Facilitación de pericia por expertos	30%
<b>Actividades específicas de la OIE</b>	
1 Facilitación de formación científica y técnica	100%
2 Organización de reuniones científicas internacionales	40%
3 Coordinación de estudios científicos y técnicos	70%
4 Publicaciones/divulgación de información	70%

## 2. Normalización internacional de las pruebas de diagnóstico y las vacunas

### 2.1. Programas de normalización de la OIE para las pruebas de diagnóstico

#### ENFERMEDADES DE LA LISTA A

*Influenza aviar altamente patógena*— Coordinador: Dr B. Panigrahy, National Veterinary Services Laboratories, Ames, Estados Unidos de América

Los Laboratorios de Referencia de la OIE para la influenza aviar altamente patógena se han lanzado conjuntamente en un programa para elaborar sueros de referencia internacionales que se utilizarán en la prueba IDGA<sup>6</sup> para el diagnóstico de esta enfermedad, así como para ponerse de acuerdo sobre un protocolo armonizado.

#### ENFERMEDADES DE LA LISTA B

*Brucelosis porcina* – Coordinador: Dr K. Nielsen, Canadian Food Inspection Agency, Nepean, Canadá

El Dr Nielsen ha enviado datos preliminares sobre los posibles sueros de referencia para la brucelosis porcina.

6 IDGA: inmunodifusión en gel de agar

La Comisión señaló que la elaboración de Normas Internacionales Prescriptas sobre Diagnóstico de la OIE para la EEB es una empresa difícil pero importante. El Laboratorio de Referencia de la OIE en el Reino Unido ha propuesto evaluar las nuevas pruebas mediante el uso de los paneles de tejidos existentes.

### **3. Lista de las pruebas prescritas y de sustitución**

#### **3.1. ELISA indirecta para el diagnóstico de la peste bovina**

La Comisión recibió documentos justificativos adicionales relativos a las características de rendimiento analítico y de diagnóstico de la prueba ELISA indirecta (I-ELISA) para la detección de anticuerpos bovinos contra el virus de la peste bovina. Esta prueba utiliza una proteína N recombinante como antígeno. Además de la información procedente de los inventores de la prueba, se recibió documentación adicional de la División Conjunta FAO<sup>7</sup>/IAEA de la IAEA. En este último caso, se compararon independientemente las características de rendimiento de diagnóstico de varias pruebas ELISA en grupos determinados de animales de referencia, en África.

Se observó, a partir de los grupos de datos combinados, que todas las pruebas ELISA eran capaces de detectar la presencia de anticuerpos bovinos contra los linajes I y II del virus de la peste bovina, así como contra el virus de vacuna de cultivos de tejidos. Sin embargo, se indicó que la eficacia de detección variaba de una prueba a otra y afectaba las estimaciones de sensibilidad de diagnóstico. La prueba I-ELISA presentaba siempre un alto nivel de sensibilidad de diagnóstico en estos estudios.

También se indicó que la reactividad cruzada con el virus de la peste de pequeños rumiantes planteaba un posible problema para estas pruebas ELISA, independientemente de si la prueba se destinaba a la detección de anticuerpos contra los antígenos N o H del virus. El grado de reactividad cruzada dependía mucho de los valores umbrales de diagnóstico elegidos. Para la prueba ELISA indirecta, la especificidad inmunológica del conjugado también tenía un efecto considerable sobre la reactividad cruzada detectada. Cuanto más amplia la gama de isotipos de anticuerpos detectados, más negativa era la influencia sobre la especificidad de diagnóstico de esta prueba. Se demostró que las estimaciones de la especificidad de diagnóstico de la prueba I-ELISA mediante el uso de un conjugado con una amplia especificidad variaban mucho según la población analizada.

La Comisión convino en que se podía utilizar la prueba ELISA indirecta como prueba de detección de alta sensibilidad. Sin embargo, las tasas de falsos positivos variarán según la población analizada. Se recomienda utilizar una prueba de alta especificidad de diagnóstico para confirmar los resultados positivos de la prueba ELISA indirecta.

La Comisión recomienda que se referencie esta prueba en el capítulo sobre la peste bovina del *Manual de Pruebas de Diagnóstico y Vacunas para los Animales Terrestres* (el *Manual Terrestre*).

#### **3.2. ELISA para detectar la presencia de encefalitis/artritis caprina y maedi-visna**

El Laboratorio de Referencia de la OIE en la AFSSA, Sophia Antipolis, había enviado un protocolo sobre el que estaban de acuerdo para la prueba ELISA para detectar la presencia de encefalitis/artritis caprina y de maedi-visna, con una oferta de una compañía francesa para preparar sueros de referencia. La Comisión propone designar al ELISA como prueba prescrita para el comercio para el diagnóstico de la encefalitis/artritis caprina y del maedi-visna (véase en el [Anexo III](#) los cambios propuestos en la lista de pruebas prescritas y de sustitución). El protocolo propuesto para la prueba ELISA figura en el [Anexo IV](#). Se ha incluido este texto en el proyecto de capítulo para la quinta edición del *Manual Terrestre*. En caso de que el Comité Internacional lo adopte, se añadirá la mención “prueba prescrita para el comercio internacional” en la versión web del *Manual Terrestre*.

---

7 FAO: Organización de Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

### 3.3 FPA<sup>8</sup> para determinar la presencia de anticuerpos contra las cepas lisas de *Brucella* en las ovejas y las cabras

El Canadian Food Inspection Agency's Animal Diseases Research Institute de Nepean, Ontario, envió un dossier de validación en apoyo de una solicitud para designar la FPA como prueba prescrita para la detección de la presencia de anticuerpos contra las cepas lisas de *Brucella* en las ovejas y las cabras. La Comisión solicitará los consejos de los otros expertos de la OIE sobre este tema.

En el 1998, la Comisión designó la prueba FPA para la detección de la presencia de anticuerpos de suero de bovino contra *Brucella abortus* como prueba de sustitución para el diagnóstico de la brucelosis bovina y no como prueba prescrita, porque en aquel momento no se disponía fácilmente del material y de los reactivos necesarios para realizar la prueba. Dado que desde el 1998, la prueba está fácilmente disponible, la Comisión propone que se designe la misma como prueba prescrita para detectar la presencia de brucelosis bovina (véase [Anexo III](#)).

## 4. Informe de la Segunda Reunión del Grupo Ad hoc sobre las pruebas de detección de las proteínas no estructurales para el diagnóstico de la fiebre aftosa

El Grupo Ad hoc convino en que se aceptase la prueba ELISA indirecta del Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, OPS<sup>9</sup>/OMS<sup>10</sup> (PANAFTOSA) como prueba de referencia completamente validada para ser utilizada con fines de comparación para otras pruebas de detección de las proteínas no estructurales, para el diagnóstico de la fiebre aftosa. La prueba I-ELISA, utilizada como prueba de detección, con la técnica de western blot EITB<sup>11</sup>, que se usa como prueba de confirmación, figura descrita actualmente en el capítulo sobre la fiebre aftosa del *Manual Terrestre*. La Comisión ruega al Grupo Ad hoc que continúe su trabajo respecto a la elaboración de sueros estándar de referencia para los cerdos y las ovejas, y recopile datos de validación sobre las pruebas de detección de las proteínas no estructurales en estas especies. También se indicó la necesidad de llevar a cabo más investigaciones sobre los estados portadores en relación con la vacunación. El informe de la reunión del Grupo Ad hoc figura en el [Anexo V](#).

## 5. Manual de Pruebas de Diagnóstico y Vacunas para los Animales Terrestres de la OIE (mamíferos, pájaros y abejas)

La Comisión indicó que el programa de elaboración de la quinta edición del *Manual Terrestre* se desarrolla como estaba previsto. Se prevé que se imprimirá la versión en inglés a finales de la primavera del 2004. Se están preparando las versiones en francés y español que estarán disponibles más tarde (verano del 2004). Se celebró una teleconferencia entre la Comisión y el Dr James Pearson, editor asesor.

## 6. Validación y certificación de las pruebas de diagnóstico

La Comisión hizo referencia al informe de la Segunda reunión de expertos de la OIE/FAO/IAEA sobre el tema "Validación y Certificación por la OIE de las Pruebas de Diagnóstico para las Enfermedades Infecciosas Animales", que se celebró en Viena, Austria, del 9 al 12 de diciembre del 2003. Se presentará al Comité Internacional de la OIE, en mayo de 2004, el programa de validación y registro propuesto, elaborado de acuerdo con la Resolución No. XXIX, adoptada por el Comité Internacional de la OIE en mayo de 2003 (véase [Anexo VI](#)). La Comisión solicitará que el Centro Colaborador de la OIE para el Diagnóstico de las Enfermedades Animales por el método ELISA y las Técnicas Moleculares, IAEA, Viena, Austria, realice un estudio sobre los métodos de inactivación del suero.

La OIE elaborará directrices para acompañar el modelo de validación y procedimientos de operación estándar (SOP) internos. La Comisión consideró que el plazo propuesto para realizar las evaluaciones podría ser demasiado optimista. Esto debería estimarse mediante algunos estudios pilotos en una serie limitada de pruebas.

---

8 FPA: Prueba de polarización en fluorescencia

9 OPS: Organización Panamericana de la Salud

10 OMS: Organización Mundial de la Salud

11 EITB: Prueba de inmunoelectrotransferencia

## **7. Coordinación con otras Comisiones y Grupos**

- **COMISIÓN CIENTÍFICA PARA LAS ENFERMEDADES ANIMALES**

### **7.1. Grupo de expertos de la OIE sobre los casos “atípicos” de encefalopatía espongiforme bovina**

La Comisión examinó el informe de la reunión del Grupo de expertos de la OIE sobre los casos “atípicos” de encefalopatía espongiforme bovina (véase Anexo VII) y subrayó la necesidad de llevar a cabo más investigaciones sobre los casos “atípicos” de EEB. En especial, se necesita aclarar los procedimientos más apropiados que deben utilizarse para identificar las características de la “cepa” del agente. Esta cuestión también es pertinente para las “cepas” de prurigo lumbar.

- **COMISIÓN DE NORMAS SANITARIAS PARA LOS ANIMALES TERRESTRES**

### **7.2. Seguimiento del tema de la perineumonía contagiosa bovina y la rabia**

La Comisión indicó que la Comisión de Normas Sanitarias para los Animales Terrestres de la OIE propuso cambios en ciertos Artículos de los capítulos del *Código Sanitario para los Animales Terrestres* sobre la perineumonía contagiosa bovina y la rabia, como se solicitó en la última reunión.

## **8. Otros asuntos**

### **8.1. Informe del Panel de vigilancia de expertos para la gripe equina**

La Comisión recibió un informe detallado de la Dra. J. Mumford (experto de la OIE en gripe equina) con las recomendaciones provisionales del panel de vigilancia para la gripe equina. La conclusión del panel fue que el linaje americano y el europeo de cepas de gripe equina A H3N8 utilizados para la preparación de vacunas deberían actualizarse en un futuro próximo. Sin embargo, esta decisión se debería tomar con cuantas pruebas justificativas sean posibles. Hoy en día, este tipo de pruebas son escasas, particularmente con respecto a la identidad de las cepas que circulan actualmente en el continente americano. Se decidió, por lo tanto, que se trataría de obtener más datos en las próximas semanas, a fin de publicar una recomendación plenamente sustentada, en abril.

La Comisión examinará cualquier informe complementario del panel por correspondencia, para emitir una recomendación final al Comité Internacional.

### **8.2. Conferencias organizadas por IABs<sup>12</sup>**

La IABs está planeando celebrar varias conferencias científicas en colaboración con el Centro Colaborador de la OIE para el Diagnóstico de las Enfermedades de los Animales y la Evaluación de Vacunas en las Américas, Ames, Iowa, Estados Unidos de América. La Comisión apoya las Conferencias propuestas y sugiere que debería participar activamente en su organización, específicamente en el Comité Ejecutivo o en el Comité Directivo. Así, además de que el Dr James Pearson represente a la OIE, la Comisión propone que la Dra. Beverly Schmitt, Vicepresidente, colabore en la organización de la conferencia titulada Vacunas Marcadores y Diagnóstico, que se celebrará en abril de 2005, en Ames. La Comisión examinará los programas y otros temas conexos durante su reunión de septiembre.

### **8.3. Taller de expertos de la OMS/FAO/OIE sobre el uso de agentes antimicrobianos excepto en medicina humana y la resistencia a estos agentes**

La Comisión de Normas Biológicas examinó el resultado del primer taller de expertos de la OMS/FAO/OIE sobre el uso excepto en medicina humana de los agentes antimicrobianos y la resistencia a estos agentes, que se celebró en Ginebra, Suiza, del 1 al 5 de diciembre del 2003. La Comisión aceptó la elección de expertos propuesta por la OIE para participar en el segundo Taller, que se celebrará en Oslo, Noruega, del 15 al 18 de marzo de 2004. El resultado del Taller de Oslo ayudará al Grupo Ad hoc de la OIE sobre la resistencia a los agentes antimicrobianos a proseguir su trabajo en este importante campo.

---

12 IABs: Asociación Internacional de Productos Biológicos

#### **8.4. Transporte de patógenos**

El Dr James Pearson, editor asesor del *Manual Terrestre*, convino en preparar un documento para someterlo al Subcomité de Expertos en Transporte de Mercaderías Peligrosas de Naciones Unidas (UNSCETDG), que detalle la solicitud de la OIE de enmendar la lista de sustancias infecciosas cuyo envío está prohibido según el código de Naciones Unidas 3373 (especímenes para diagnóstico). El UNSCETDG examinará el documento en julio de 2004. La OIE también solicitará un estatus de observador en esta reunión. El Dr Pearson ha actualizado el capítulo sobre los métodos de muestreo para la quinta edición del *Manual Terrestre* a fin de reflejar las normativas actuales que gobiernan el transporte de especímenes a los laboratorios. Estas normativas cambiarán entre las ediciones del *Manual Terrestre* y se aconseja a los lectores que consulten el espacio web para acceder a la versión más reciente.

#### **8.5. Cursillo de formación sobre el diagnóstico de las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET), VLA Weybridge, noviembre de 2003**

El Laboratorio de Referencia de la OIE para las EET, en VLA, Weybridge, organizó un cursillo de formación para los Países Miembros de la OIE en noviembre de 2003, sobre los métodos de diagnóstico. El cursillo ha sido muy exitoso y la Comisión señaló el considerable conjunto de apuntes del cursillo entregado a los participantes. Hubo problemas respecto a la organización de los viajes de algunos participantes, y la Comisión solicita que la OIE facilite este aspecto para cualquier cursillo futuro y examine la posibilidad de financiar los gastos de los participantes provenientes de países en vías de desarrollo para que puedan asistir a dichos cursillos.

#### **8.6. Cuarto Plan Estratégico de la OIE para los años 2005–2010**

La Comisión tomó nota del Cuarto Plan Estratégico.

#### **8.7. Propuesta del WAVLD<sup>13</sup> para establecer un Comité de Análisis y Evaluación de los Laboratorios de Diagnóstico**

La Comisión apoya una propuesta del WAVLD para establecer un Comité de Valoración y Evaluación de los Laboratorios de Diagnóstico, con la condición de que todo análisis y evaluación deberá realizarse según la *Norma de Gestión y Requisitos Técnicos de la OIE para los Laboratorios que Realizan Pruebas para Detectar las Enfermedades Infecciosas Animales* en su conjunto, y no sólo cualquier subconjunto de requisitos. La Comisión alienta a la OIE a proseguir esta actividad, ya que mejorará significativamente los laboratorios veterinarios de diagnóstico a escala mundial.

#### **8.8. Libro sobre la rabia en Europa**

La Comisión recibió una solicitud del Dr Anthony Fooks, VLA Weybridge, para que la OIE publique un libro titulado “La rabia en Europa y en la cuenca del Mediterráneo”, que ha sido editado y preparado por el Dr Fooks y su predecesor, el Dr Arthur King. La Comisión examinó el índice de materias y recomendó que la OIE patrocine su publicación. Se podrían proporcionar ejemplares del libro a todos los participantes en la Conferencia Europea sobre la Rabia, que se celebrará en Kiev, Ucrania, en diciembre de 2004, bajo el copatrocinio de la OIE, la OMS, la Unión Europea y la AFSSA.

#### **8.9. Grupo asesor internacional sobre la bioseguridad veterinaria**

La Comisión examinó una propuesta recibida del Grupo Asesor Internacional sobre Bioseguridad Veterinaria para preparar un manual acerca de la bioseguridad veterinaria bajo la égida de la OIE y la FAO. La Comisión aprobó el concepto de elaborar un documento de este tipo. Existe una necesidad real de establecer normas para la bioseguridad de los laboratorios veterinarios. La Comisión propone que el Director General de la OIE reúna un Grupo Ad hoc de expertos en este campo para tratar esta cuestión y ayudar a redactar un proyecto de manual. Se deberá someter el proyecto de manual para su escrutinio por la Comisión de Normas Biológicas antes de su adopción.

---

13 WAVLD: Asociación Mundial de los Veterinarios Especialistas de los Laboratorios de Diagnóstico

#### **8.10. Pruebas para detectar la presencia de anticuerpos contra la arteritis equina**

Un laboratorio señaló que las pruebas de neutralización para detectar la presencia de arteritis equina daban una proporción elevada de sueros citotóxicos que interferían con la prueba estándar de neutralización del virus. Este fenómeno parece estar asociado con los anticuerpos anticelulares generados por ciertas vacunas equinas. El Laboratorio de Referencia de la OIE aconsejó que el problema podría resolverse en gran parte mediante el uso de monocapas preformadas de células, en la prueba. Este procedimiento figura en el proyecto de capítulo del *Manual Terrestre*.

#### **8.11. Fechas de la próxima reunión de la Comisión de Normas Biológicas**

La próxima reunión de la Comisión de Normas Biológicas se celebrará del 31 de agosto al 2 de septiembre del 2004.

---

.../Anexos

## REUNIÓN DE LA COMISIÓN DE NORMAS BIOLÓGICAS DE LA OIE

París, 28–30 de enero de 2004

---

### Orden del día

1. Laboratorios de Referencia y Centros Colaboradores de la OIE
  2. Normalización internacional de las pruebas de diagnóstico y las vacunas
  3. Lista de las pruebas prescritas y de sustitución
  4. Informe de la Segunda Reunión del Grupo Ad hoc sobre las Pruebas de Detección de las Proteínas No Estructurales para el Diagnóstico de la Fiebre Aftosa
  5. *Manual de Pruebas de Diagnóstico y Vacunas para los Animales Terrestres* de la OIE (*mamíferos, pájaros y abejas*)
  6. Procedimientos específicos para la validación y aprobación por la OIE de las pruebas de diagnóstico
  7. Coordinación con las otras Comisiones
  8. Otros asuntos
-



REUNIÓN DE LA COMISIÓN DE NORMAS BIOLÓGICAS DE LA OIE  
París, 28–30 de enero de 2004

---

Lista de los participantes

**MIEMBROS**

---

**Prof. Steven Edwards** (*Presidente*)

VLA Weybridge  
New Haw, Addlestone  
Surrey KT15 3NB  
REINO UNIDO  
Tel.: (44-1932) 34.11.11  
Fax: (44-1932) 34.70.46  
Email: s.edwards@vla.defra.gsi.gov.uk

**Dr Beverly Schmitt**

(*Vicepresidente*)  
National Veterinary Services Laboratories,  
Diagnostic Virology Laboratory, P.O. Box  
844, Ames  
IA 50010  
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA  
Tel.: (1-515) 663.75.51  
Fax: (1-515) 663.73.48  
Email: beverly.j.schmitt@aphis.usda.gov

**Dr Anatoly Golovko**

(*Secretario General*)  
State Scientific-Control Institute  
Biotechnology and  
Microorganisms Strains,  
30 Donezkaya St., Kiev 03151  
UCRANIA  
Tel.: (380-44) 243.83.31  
Fax: (380-44) 243.70.65  
Email: golovko@biocontrol.kiev.ua

**OTRO PARTICIPANTE**

---

**Dr Peter Wright**

Canadian Food Inspection Agency, National Centre for  
Foreign Animal Disease, 1015 Arlington Street  
Winnipeg, Manitoba R3E 3M4  
CANADA  
Tel.: (1-204) 789.20.09  
Fax: (1-204) 789.20.38  
Email: pwright@inspection.gc.ca

**CENTRO COLABORADOR DE LA OIE**

---

**Dr Adama Diallo**

FAO/IAEA Centre for ELISA and Molecular Techniques in  
Animal Disease Diagnosis International Atomic Energy  
Agency, Wagramerstrasse 5  
P.O. Box 100, A-1400 Vienna  
AUSTRIA  
Tel.: (43-1) 2600.28355  
Fax: (43-1) 2600.28222  
Email: a.diallo@iaea.org

**OFICINA CENTRAL DE LA OIE**

---

**Dr Bernard Vallat**

Director General  
12 rue de Prony  
75017 Paris  
FRANCIA  
Tel.: (33-1) 44.15.18.88  
Fax: (33-1) 42.67.09.87  
Email: a.schudel@oie.int

**Dr Alejandro Schudel**

Jefe del Departamento Científico y Técnico  
Email: a.schudel@oie.int

**Dr Dewan Sibartie**

Jefe adjunto del Departamento Científico y Técnico  
Email: d.sibartie@oie.int

**Ms Sara Linnane**

Secretaria de Redacción del Departamento Científico y  
Técnico  
Email: s.linnane@oie.int

---



**MANUAL DE PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO Y VACUNAS PARA LOS ANIMALES TERRESTRES DE LA OIE (MAMÍFEROS, PÁJAROS Y ABEJAS)**

**Cambios propuestos en la Lista de las pruebas prescritas y de sustitución**

No. Ref.	Enfermedad	Pruebas prescritas	Pruebas de sustitución
B103	Brucelosis bovina	BBAT, FdC, ELISA, <u>FPA</u>	[FPA]
B153, B161	Artritis/encephalitis caprina y maedi-visna	IDGA, <u>ELISA</u> ,	[ELISA]

- IDGA = Inmunodifusión en gel de agar  
 BBAT = Prueba del antígeno de *Brucella* tamponado  
 FdC = Fijación del complemento  
 ELISA = Ensayo inmunoenzimático  
 FPA = Prueba de polarización en fluorescencia

Texto con doble subrayado = nueva propuesta.

Texto de tamaño reducido entre corchetes = supresión propuesta.

---



## PROTOCOLO ESTÁNDAR PARA LA NUEVA PRUEBA PRESCRITA PROPUESTA PARA LA DETECCIÓN DE LA PRESENCIA DE ARTRITIS/ENCEFALITIS CAPRINA Y DE MAEDI VISNA

### Procedimientos generales

La prueba inmunoenzimática (ELISA) tiene una alta sensibilidad y una buena especificidad. Es fácil de realizar en los laboratorios que disponen del material (un espectrofotómetro) y de los reactivos necesarios. La prueba ELISA es adecuada para realizar análisis a gran escala y especialmente para el diagnóstico veterinario, ya que es una técnica fiable para demostrar la presencia de anticuerpos contra los lentivirus de los pequeños rumiantes (SRLVs) en las ovejas y las cabras. Esta prueba requiere un antígeno bastante puro.

Se ha descrito la producción de antígenos para ser utilizados en las pruebas ELISA. La preparación antigénica debe contener por lo menos uno de los principales antígenos de los SRLVs, es decir, la envoltura (gp135 = proteína de superficie [SU] y gp44 = proteína transmembrana [TM]) y la cápside (p25) (3). Estos antígenos pueden estar presentes en una preparación del virus entero o producidos como proteínas recombinantes o péptidos sintéticos (1, 2, 4–6). Así, se ha producido en *E. coli* el antígeno de la proteína de fusión recombinante que consiste en el producto del gen *gag* fusionado con la glutatión S-transferasa. Los antígenos recombinantes producidos en *Escherichia coli* proporcionan una fuente fiable de antígeno para la distribución y estandarización internacionales. Los antígenos recombinantes o los péptidos sintéticos se han utilizado en las pruebas ELISA indirectas (I-ELISAs).

Se han utilizado anticuerpos monoclonales específicos, que definen los epítomos de las proteínas de superficie, en una prueba ELISA de competición (C-ELISA) para detectar la presencia de SRLVs para capturar los antígenos de superficie de la envoltura (1): la prueba C-ELISA resuelve el problema de la pureza del antígeno, ya que la especificidad de esta prueba depende únicamente del anticuerpo monoclonal utilizado.

Para la prueba I-ELISA, los pocillos de la microplaca se tapizan con antígeno. Se añaden las muestras de suero diluidas a los pocillos y éstas reaccionan con los antígenos fijados al soporte sólido. Se elimina el material no fijado mediante un lavado, después de un tiempo de incubación adecuado. El conjugado (por ejemplo, Ig anti-rumiante marcada con peroxidasa de rábano) reacciona con los anticuerpos específicos unidos al antígeno. Se elimina el conjugado que no haya reaccionado mediante un lavado, después de un tiempo de incubación adecuado. Se añade el sustrato de la enzima. La tasa de conversión del sustrato es proporcional a la cantidad de anticuerpos unidos. Se detiene la reacción después de un tiempo adecuado y se mide la cantidad de color espectrofotométricamente.

Para la prueba C-ELISA, los sueros muestra que contienen anticuerpos anti-SRLV inhiben la unión del anticuerpo monoclonal marcado con una enzima al antígeno del SRLV que tapiza los pocillos de plástico. La fijación del conjugado, que consiste en el anticuerpo monoclonal marcado con la enzima, se detecta al añadir el sustrato de la enzima y se cuantifica mediante el revelado posterior del producto coloreado. Un revelado de color fuerte indica la presencia de poco o ningún bloqueo de la fijación del anticuerpo monoclonal marcado con la enzima y, por lo tanto, la ausencia de anticuerpos contra el SRLV en los sueros muestra. A la inversa, un revelado de color débil, debido a la inhibición de la unión del anticuerpo monoclonal marcado con la enzima al antígeno en la fase sólida, indica la presencia de anticuerpos contra el SRLV en los sueros muestra.

- **Materiales y reactivos**

Placas de microtitulación con 96 pocillos de fondo plano, recién o previamente tapizados con antígeno de SRLV; lector de microplacas (espectrofotómetro; filtros de 405, 450, 490 y 620 nm); incubador con atmósfera húmeda a 37°C; pipetas con 1, 8 y 12 canales con puntas de plástico desechables; un agitador de microplacas (opcional); heladera; congelador.

Sueros control positivo y negativo; conjugado (por ejemplo: anti-inmunoglobulina de rumiante marcada con peroxidasa); diluyente concentrado diez veces (por ejemplo: PBS/Tween); agua destilada; solución de lavado 10X; sustrato o cromógeno (por ejemplo: ABTS [2,2'-azino-di (3 etil-benzotiazolina sulfonato)] o TMB [3,3',5,5'- tetrametilbencidina]); solución de parada (por ejemplo: detergente, ácido sulfúrico).

- **ELISA indirecta: protocolo para la prueba<sup>1</sup>**

- i) Diluir las muestras de suero, incluidos los sueros control, hasta obtener la dilución apropiada (por ejemplo: 1/20) y distribuir 0,1–0,2 ml por pocillo (por duplicado si se trata de una prueba ELISA bifásica). Los sueros control son sueros positivos y negativos proporcionados por el fabricante y un suero de referencia positivo interno del laboratorio para poder comparar los títulos entre las diferentes pruebas.

---

<sup>1</sup> Ejemplos: (1) ELITEST MVV de Hyphen Biomed., París, FRANCIA; (2) CHEKIT MVV de INTERVET, Angers, FRANCIA; (3) ELISA VISNA/MAEDI de Institut POURQUIER, Montpellier, FRANCIA.

- ii) Cubrir la placa con una tapa e incubar a temperatura ambiente o a 37°C durante 30–90 minutos. Vaciar el contenido y lavar tres veces con la solución de lavado a temperatura ambiente.
- iii) Añadir la dilución apropiada de conjugado recién preparado a los pocillos (0,1 ml por pocillo). Cubrir cada placa e incubar como en la etapa ii. Lavar de nuevo tres veces.
- iv) Añadir 0,1 ml de solución de sustrato cromógeno recién preparada o lista para el uso a cada pocillo (por ejemplo: ABTS en tampón de citrato fosfato, pH 5,0, y solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% [0,1 µl/ml]).
- v) Agitar la placa; después de la incubación, detener la reacción al añadir solución de parada a cada pocillo (por ejemplo: 0,1 ml de ácido sulfúrico).
- vi) Leer la absorbancia de cada pocillo con el lector de microplaca a 405 nm (ABTS) o 450-620 nm (TMB). Se utilizarán los valores de absorbancia para calcular los resultados.

#### Interpretación de los resultados

En los kits comerciales, se proporcionan interpretaciones y criterios de validación.

Por ejemplo: calcular la absorbancia media (Ab) del suero muestra, del suero control positivo (Ab<sub>pos</sub>) y del suero control negativo (Ab<sub>neg</sub>), y para cada suero calcular el porcentaje:

$$\frac{Ab - Ab_{neg}}{Ab_{pos} - Ab_{neg}} \times 100$$

Interpretar los resultados de la siguiente manera:

Ab <30%	suero negativo
Ab 30–40%	suero dudoso
Ab >40%	suero positivo

#### • ELISA de competición: protocolo para la prueba<sup>2</sup>

- i) Añadir 0,05 ml de suero sin diluir y de control positivo/negativo a la placa tapizada con antígeno.
- ii) Incubar 1 hora a temperatura ambiente.
- iii) Vaciar la placa y lavarla tres veces con la solución de lavado.
- iv) Añadir 0,05 ml de conjugado anticuerpo-peroxidasa diluido a cada pocillo. Mezclar bien e incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente.
- v) Después de los 30 minutos de incubación, vaciar la placa y repetir el proceso de lavado descrito en la etapa iv.
- vi) Añadir 0,05 ml de solución sustrato (por ejemplo: TMB) a cada pocillo. Mezclar y cubrir la placa con papel de aluminio. Dejarla incubar durante 20 minutos a temperatura ambiente. No vaciar los pocillos.
- vii) Añadir 0,05 ml de solución de parada a cada pocillo. Mezclar. No vaciar los pocillos.
- viii) Inmediatamente después de añadir la solución de parada, se deberá leer la placa en un lector de placas (620 nm).
- ix) Interpretación de los resultados:

Ejemplo: Cálculo:  $100 - [(D.O. \text{ de la muestra} \times 100) / (D.O. \text{ media del control negativo})] = \% \text{ inhibición}$ .

Si una muestra problema causa una inhibición  $\geq 35\%$ , es positiva; si una muestra problema causa una inhibición  $< 35\%$ , es negativa.

#### Referencias

1. HERRMANN L.M., CHEEVERS W.P., MCGUIRE T.C., ADAMS D.S., HUTTON M.M., GAVIN W.G. & KNOWLES D.P. (2003). Competitive-inhibition enzyme-linked immunosorbent assay for detection of serum antibodies to caprine arthritis-encephalitis virus: diagnostic tool for successful eradication. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **10**, 267–271.

---

2 Ejemplo: CAEV cELISA from VMRD, Inc., Pullman, Estados Unidos de América

2. KNOWLES D.P. (1997). Laboratory diagnostic tests for retrovirus infections of small ruminants. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, **13**, 1–11.
  3. PÉPIN M., VITU C., RUSSO P., MORNEX J.F. & PETERHANS E. (1998). Maedi-visna virus infection in sheep: a review. *Vet. Res.*, **29**, 341–367.
  4. ROSATI S., KWANG J., TOLARI F. & KEEN J.E. (1994). A comparison of whole virus and recombinant transmembrane ELISA and immunodiffusion for detection of ovine lentivirus antibodies in Italian sheep flocks. *Vet. Res. Commun.*, **18**, 73–80.
  5. SAMAN E., VAN EYNDE G., LUJAN L., EXTRAMANIA B., HARKISS G., TOLARI F., GONZALEZ L., AMORENA B., WATT N.J. & BADIOLA J.J. (1999). A new sensitive serological assay for detection of lentivirus infections in small ruminants, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **6**, 734–740.
  6. ZANONI R.G., VOGT H.R., POHL B., BÖTTCHER J., BOMMELI W. & PETERHANS E. (1994). An ELISA based on whole virus for the detection of antibodies to small ruminant lentiviruses, *J. Vet. Med. [B.]*, **41**, 662–669.
-



**INFORME DE LA SEGUNDA REUNIÓN DEL GRUPO AD HOC DE LA OIE PARA LA EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS DE DETECCIÓN DE LAS PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA FIEBRE AFTOSA**

**París, 17–19 de septiembre de 2003**

Se celebró una reunión del Grupo Ad hoc de la OIE para la Evaluación de las Pruebas de Detección de las Proteínas No Estructurales para el Diagnóstico de la Fiebre Aftosa en la sede de la OIE en París, del 17 al 19 de septiembre del 2003. El Dr Peter Wright presidió la reunión y actuó como relator.

La lista de los participantes figura en el Anexo I.

## **1. Antecedentes**

El Grupo Ad hoc se reunió por primera vez en la sede de la OIE en París, del 2 al 4 de octubre de 2002. En esta reunión, el Grupo llevó a cabo un examen a fondo de seis inmunoensayos enzimáticos para detectar las proteínas no estructurales (NSP) y examinó los datos de validación disponibles. Las estimaciones de rendimiento del diagnóstico en los bovinos resultaron variar entre estos métodos de prueba. Se generaron, independientemente, conjuntos de datos que incluían bovinos que no habían estado previamente expuestos al virus y bovinos vacunados posteriormente infectados con el virus de la fiebre aftosa. En el caso de la prueba de PANAFTOSA, también se incluyeron un número considerable de datos provenientes de estudios sobre el terreno durante el proceso de validación (características de rendimiento, extensión de los criterios de validación, evaluación de la interferencia de la vacuna, etc). La disparidad entre los resultados subrayó la necesidad de establecer un método de prueba como método de referencia completamente validado. Este método se utilizaría después para elaborar y caracterizar los sueros de referencia estándar para la calibración de las demás pruebas y apoyar la definición de las características de rendimiento mínimas necesarias para diferentes propósitos. Además, se identificó la necesidad de elaborar paneles de sueros bovinos definidos que podrían utilizarse para evaluar y comparar las características de rendimiento de los diversos métodos de prueba.

La normalización y validación de un sistema de detección de las proteínas no estructurales para los bovinos se consideró como lo más prioritario. Una vez acabado este proyecto, se continuará con un ejercicio similar para las ovejas y luego los cerdos.

Se seleccionó la prueba ELISA indirecta<sup>1</sup> (I-ELISA) de PANAFTOSA como mejor candidato para ser el método de referencia, ya que se ha utilizado ampliamente en varios laboratorios sudamericanos y que existen cuantiosos datos sobre sus características de rendimiento en los bovinos. Esta prueba I-ELISA, utilizada como prueba de detección, con la técnica de western blot EITB<sup>2</sup> que se utiliza como prueba de confirmación, figura actualmente en el capítulo sobre la fiebre aftosa del *Manual de Pruebas de Diagnóstico y Vacunas para los Animales Terrestres* de la OIE (*Manual Terrestre*).

Al final de la primera reunión, el Grupo convino en trabajar para terminar un dossier de validación para las pruebas I-ELISA/EITB (descritas anteriormente) y empezar la selección y caracterización de los sueros candidatos para elaborar sueros de referencia estándar y paneles de evaluación.

---

1 ELISA: ensayo inmunoenzimático

2 EITB : prueba de inmunoelectrotransferencia

## 2. Segunda reunión

El Grupo Ad hoc se reunió por segunda vez en la sede de la OIE en París, del 17 al 19 de septiembre de 2003. Esta reunión tenía como objetivo; 1) finalizar los datos y análisis necesarios para el dossier de validación, 2) definir e incorporar sueros de referencia estándar en el protocolo del método, y 3) examinar los progresos realizados en el establecimiento de paneles de evaluación. El Grupo también examinó y revisó el capítulo del *Manual Terrestre* para reflejar las mejoras técnicas de las pruebas de detección de las proteínas no estructurales.

## 3. Dossier de validación

Se examinó un proyecto preliminar del dossier de validación. Se examinaron y tabularon los datos sobre las características de rendimiento analítico y de diagnóstico. Además, se ampliaron los datos de repetibilidad y reproductibilidad. Se finalizará un dossier completo antes de la próxima reunión (enero de 2004) de la Comisión de Normas Biológicas.

## 4. ¿Vacunas convencionales o vacunas de alta potencia?

La mayoría de los datos disponibles relativos a la aparición de estados portadores y seroconversión se basan en dosis convencionales de vacuna. Se necesita llevar a cabo más estudios para determinar si el uso de vacunas de alta potencia modifica los estados portadores y las estimaciones de especificidad de diagnóstico (DSn) en los animales vacunados.

## 5. Método de prueba de referencia

Se examinó el sistema I-ELISA/EITB de PANAFIOSA prestando especial atención a los detalles técnicos y mejoras relativos a la incorporación de nuevos reactivos de referencia estándar y procesos de control de calidad internos. Una descripción revisada de este método aparecerá en la edición del 2004 del *Manual Terrestre*.

## 6. Sueros de referencia estándar

Se examinaron las curvas dosis-respuesta de los sueros candidatos mediante el método de referencia y otras pruebas disponibles, y se seleccionaron gamas de dilución para los sueros de referencia estándar fuertemente y débilmente positivos. Los estándares fuertemente y débilmente positivos representarán los puntos superiores e inferiores en la porción lineal de la curva dosis-respuesta. Las diluciones primarias del suero positivo seleccionado, se prepararán con un suero negativo (mezcla), que también servirá de suero de referencia estándar negativo. La preparación y el análisis de los sueros de referencia estándar bovinos está en curso.

## 7. Valor umbral/valor límite

En el protocolo actual, el estatus positivo o negativo de una muestra problema se interpreta con respecto a la reactividad de un suero de referencia de control de valor límite, que se incluye en cada ensayo. En esencia, este suero representa un valor límite "fluctuante", porque su reactividad en la prueba varía dentro de una gama de valores. Para atenerse a las directrices de la OIE, se recomienda que se utilicen los nuevos sueros de referencia estándar fuertemente positivos para normalizar los datos de las muestras control y problema y expresar los resultados en términos de porcentaje de positividad. Una vez que se hayan incorporado los sueros de referencia estándar al método, se realizará la conversión para la normalización con relación al suero fuertemente positivo.

## 8. Paneles de evaluación

Se han identificado sueros candidatos iniciales para los paneles de evaluación. Estos sueros provienen de estudios experimentales realizados en bovinos, ovejas y cerdos. Incluyen animales no vacunados, infectados, así como animales vacunados a los que se ha administrado el virus posteriormente. Se caracterizarán estos sueros en la prueba de referencia y se conservarán para futura referencia y comparaciones. La adquisición de sueros como estos en cantidades suficientes para ser útiles en los paneles de evaluación será un reto difícil. La tarea de crear estos paneles, que incluyan sueros que representen las diversas situaciones experimentales y en el terreno ha empezado

en PANAFTOSA, en Pirbright y en el Centro Colaborador de la OIE para el Diagnóstico de las Enfermedades Animales por el método ELISA y las Técnicas Moleculares, en la IAEA<sup>3</sup> en Viena, Austria, y necesitará una cooperación internacional para la aportación de sueros definidos.

## **9. Adecuación al objetivo**

El Grupo opina que la prueba ELISA de referencia, como prueba de detección, y la prueba EITB, como prueba de confirmación, tienen un potencial claro para el monitoreo de la aparición y la recuperación de los brotes de fiebre aftosa en poblaciones vacunadas o que no han sido expuestas previamente al virus. Se han realizado excelentes progresos en el ámbito de la estandarización y validación de las pruebas I-ELISA y EITB para los bovinos. Se han recopilado suficientes datos para elaborar estrategias específicas de aplicación, muestreo e interpretación, especialmente con respecto a la declaración del estatus libre de fiebre aftosa.

## **10. Trabajo futuro**

Se debería realizar un monitoreo de las modificaciones de la prueba de referencia con respecto a la incorporación de nuevos sueros de referencia estándar, procedimientos de control interno, y expresión de los datos, así como actualizar los datos de repetibilidad y reproductibilidad.

Se debería iniciar la caracterización y la elaboración de sueros de referencia estándar para las ovejas y los cerdos.

Se deben realizar aún más estudios para determinar si el uso de vacunas de alta potencia modifica el estado portador y las estimaciones de DS<sub>n</sub> en los animales vacunados.

La elaboración de paneles de evaluación deberá proseguirse para todas las especies. La composición, aplicación e interpretación de estos paneles deben definirse con respecto a la evaluación comparativa de diferentes métodos de prueba y a la evaluación de la capacidad entre los laboratorios.

Para el sistema bovino, el Grupo debería tratar de obtener pericia adicional para la elaboración de estrategias de implementación de estos métodos de prueba. Esto incluiría varias situaciones de aplicación, desde el brote hasta la vigilancia.

Se propone que el Grupo Ad hoc se reúna dentro del año para examinar los progresos realizados en los temas previamente mencionados y transmitirlos a la Comisión de Normas Biológicas de la OIE.

---

---

3 IAEA: Agencia Internacional de Energía Atómica

**SEGUNDA REUNIÓN DEL GRUPO AD HOC DE LA OIE PARA LA EVALUACIÓN  
DE LAS PRUEBAS DE DETECCIÓN DE LAS PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES  
PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA FIEBRE AFTOSA**

-----  
**Lista de los participantes**

**MIEMBROS**

---

**Dr Peter Wright**

Canadian Food Inspection Agency  
National Centre for Foreign Animal Disease, 1015 Arlington  
Street  
Winnipeg, Manitoba R3E 3M4  
CANADA  
Tel.: (1-204) 789.20.09  
Fax: (1-204) 789.20.38  
E-mail: pwright@inspection.gc.ca

**Dr Adama Diallo**

FAO/IAEA Centre for ELISA and Molecular Techniques in  
Animal Disease Diagnosis International Atomic Energy  
Agency Wagramerstrasse 5, P.O. Box 100,  
A-1400 Vienna  
AUSTRIA  
Tel.: (43-1) 2600.26049  
Fax: (43-1) 2600.28222  
E-mail: a.diallo@iaea.org

**Dr Richard Jacobson**

4675 Goodpasture Loop #126, Eugene  
Oregon OR 97401  
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA  
E-mail: rhj1@cornell.edu

**Dr Kris De Clercq (ausente)**

Department of Virology, Section Epizootic Diseases, CODA-  
CERVA-VAR  
Groeselenberg 99, B-1180 Ukkel  
BÉLGICA  
Tel.: (32-2) 37.90.512  
Fax: (32-2) 37.90.666  
E-mail: kris.de.clercq@var.fgov.be

**Dr Emiliana Brocchi**

Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e  
dell'Emilia Romagna  
'B. Ubertini', Via A. Bianchi n° 9  
25124 Brescia  
ITALIA  
Tel.: (390-30) 229.03.10  
Fax: (390-30) 229.03.77  
E-mail: ebrocchi@bs.izs.it

**Dr Ingrid Bergmann**

Centro Panamericano de Fiebre Aftosa, OPS/OMS, Av.  
Presidente Kennedy 7778  
Sao Bento, Duque de Caxias  
ZC 20054-40, Rio de Janeiro  
BRASIL  
Tel.: (55-21) 36.61.90.00  
Fax: (55.21) 36.61.90.01  
E-mail: ibergerman@panaftosa.ops-oms.org

**Dr John Anderson**

Institute for Animal Health, Ash Road, Pirbright, Woking,  
Surrey GU24 0NF  
REINO UNIDO  
Tel: (44-1483) 23.24.41  
Fax: (44-1483) 23.24.48  
E-mail: john.anderson@bbsrc.ac.uk

**OFICINA CENTRAL DE LA OIE**

---

**Dr Bernard Vallat**

Director General  
12 rue de Prony  
75017 Paris  
FRANCIA  
Tel: 33 - (0)1 44 15 18 88  
Fax: 33 - (0)1 42 67 09 87  
E-mail: oie@oie.int

**Dr Alejandro Schudel**

Jefe del Departamento Científico y Técnico  
E-mail: a.schudel@oie.int

**Dr Dewan Sibartie**

Jefe adjunto del Departamento Científico y Técnico  
E-mail: d.sibartie@oie.int

## INFORME DE LA SEGUNDA REUNIÓN DE EXPERTOS DE LA FAO/IAEA/OIE SOBRE EL TEMA

### ”Directrices de la OIE para la Validación y Certificación de las Pruebas de Diagnóstico para las Enfermedades Infecciosas Animales”

9–12 de diciembre de 2003, Viena, Austria

Los principales objetivos de la Oficina Internacional de Epizootias (OIE), la Organización Mundial de Sanidad Animal, son:

- recopilar, analizar y divulgar información científica veterinaria,
- asegurar la transparencia de la situación mundial de las enfermedades animales y zoonosis,
- proporcionar pericia y alentar la solidaridad internacional en materia de lucha contra las enfermedades de los animales,
- proporcionar mejores garantías respecto a la seguridad de los alimentos de origen animal y promover el bienestar animal mediante un enfoque basado en la ciencia,
- dentro de su mandato en el marco del Acuerdo OMC/MSF, proteger el comercio internacional mediante la publicación de normas sanitarias
- mejorar el marco legal y los recursos de los Servicios Veterinarios Nacionales

Hasta ahora, la OIE ha considerado el uso de las pruebas de diagnóstico de las enfermedades de los animales principalmente en relación con el comercio. Por consiguiente, clasifica las pruebas de diagnóstico de las enfermedades animales como pruebas prescritas o de sustitución. Las pruebas prescritas son las exigidas por el *Código Sanitario para los Animales Terrestres* para el examen de los animales y productos de origen animal para el comercio internacional, mientras que las pruebas de sustitución son las que podrían utilizarse para fines de importación/exportación por acuerdo bilateral. El Comité Internacional de la OIE otorga estas calificaciones a las pruebas por recomendación de la Comisión de Normas Biológicas, antes denominada Comisión de Normas. Se ha concedido el estatus de prueba prescrita o de sustitución a algunas de las pruebas más antiguas por razones históricas, mientras que las pruebas más recientes se clasificaron después del análisis de un dossier. Desgraciadamente, en el procedimiento actual de clasificación de las pruebas por la OIE, no existe una indicación clara de los requisitos de datos para el dossier que se presenta a la OIE para su evaluación.

En el *Manual de Pruebas de Diagnóstico y Vacunas para los Animales Terrestres* de la OIE (el *Manual Terrestre*), se describen las técnicas de diagnóstico con las pruebas asociadas para cada enfermedad. Algunas pruebas no están clasificadas como pruebas prescritas o de sustitución. Sin embargo, a no ser que se indique lo contrario, se supone que todas están validadas, es decir que son capaces de producir resultados que permiten deducir correctamente el estado de infección/exposición de los animales. El objetivo de la implementación de la prueba no es, sin embargo, únicamente predecir el estado de infección del animal con fines comerciales. Existen muchas más razones para llevar a cabo el examen, incluidas: monitoreo serológico, demostración del estatus libre de infección, estimación de la prevalencia de infección para la evaluación de riesgos, etc. Por lo tanto, la validación de una prueba debería ser un proceso que demuestre la adecuación de esa prueba a un uso determinado. El procedimiento actual que utiliza la OIE para la calificación de las pruebas no tiene en cuenta los diversos objetivos de los exámenes de laboratorio para detectar la presencia de enfermedades animales. Ni siquiera para fines comerciales, existen directrices que especifiquen lo que se necesita en un dossier de prueba que se presenta a la OIE para su evaluación. La OIE ha recibido solicitudes de muchos Países Miembros y también de fabricantes de pruebas comerciales para que proporcione directrices claras y un reconocimiento mucho más amplio de las pruebas de diagnóstico como adecuadas a determinados propósitos, no sólo para el comercio.

Teniendo en cuenta la necesidad de mejorar el sistema actual para la adopción de una prueba por la OIE, la OIE y el Programa Conjunto FAO/IAEA, que opera como Centro Colaborador de la OIE para el Diagnóstico de las Enfermedades Animales por el método ELISA y las Técnicas Moleculares, organizaron una Reunión de Expertos en noviembre de 2002 para examinar el proceso de validación de las pruebas y los procedimientos necesarios para guiar la certificación de las pruebas de diagnóstico de las enfermedades animales por la OIE. Esta reunión identificó seis objetivos distintos para los que se implementan las pruebas de diagnóstico de las enfermedades de los animales. Sus

conclusiones fueron adoptadas por una Resolución en la Sesión General de la OIE en mayo de 2003: Resolución No. XXIX. Esta resolución indica claramente la adopción de la adecuación a determinados objetivos en el proceso de validación de las pruebas y la necesidad de redactar directrices claras y de proporcionar un modelo estándar para ser utilizado en la preparación de un dossier para la evaluación de una prueba.

La Reunión de Expertos, que se celebró en Viena, Austria, del 9 al 12 de diciembre del 2003, fue organizada por la OIE, la FAO y la IAEA para tratar las cuestiones detalladas en la Resolución de la OIE. El resultado principal esperado de esta reunión es la elaboración y el establecimiento de un modelo que guiará la elaboración de un dossier de validación de una prueba para su presentación a la OIE. El resultado sería que el uso de pruebas validadas según su adecuación al objetivo diera una mayor confianza en la gestión de las enfermedades animales, en general, y también, específicamente, en el comercio de animales y de productos de origen animal.

Los expertos que participaron en esta reunión provenían de organizaciones internacionales, instituciones públicas, y también de compañías privadas, lo que es importante. Las conclusiones y recomendaciones de la reunión conciernen tres cuestiones principales tratadas por los expertos:

- 1) El modelo estándar que se deberá usar al validar y presentar una prueba a la OIE para su evaluación,
- 2) El procedimiento utilizado para evaluar los datos presentados a la OIE, y
- 3) El establecimiento de colecciones de material de referencia.

Las recomendaciones de los expertos figuran adjuntas a este documento en los Anexos I, IIa, IIb y III, sucesivamente y se han enviado al Director General de la OIE para su consideración.

---

**ANEXO I****Modelo de validación de las pruebas de la OIE**

ASUNTO	DETALLES SOLICITADOS	EJEMPLO o DESCRIPCIÓN
<b>1. Antecedentes</b>		
1.1. Método de prueba	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfermedad</li> <li>▪ Tipo de método</li> <li>▪ Sustancia analizable considerada</li> <li>▪ Especie y espécimen</li> <li>▪ Nombre del kit (si procede)</li> </ul>	
1.2. Propósito(s) deseado(s) de la prueba	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estatus libre de la población (declaración)</li> <li>▪ Estatus libre del animal (comercio)</li> <li>▪ Erradicación/control</li> <li>▪ Investigación de los signos clínicos</li> <li>▪ Estimación de la prevalencia (análisis de riesgo)</li> <li>▪ Estado inmunitario</li> </ul>	
1.3. Candidato	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nombre e información de contacto completa</li> <li>▪ Título del puesto en la organización</li> <li>▪ Tipo de organización (es decir, comercial, institucional o gubernamental)</li> </ul>	
1.4. Contacto científico	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nombre e información de contacto completa</li> <li>▪ Título del puesto en la organización</li> </ul>	
1.5. Estatus de acreditación o certificación del laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Norma de Calidad de la OIE, serie ISO/IEC 17025, ISO/IEC 9000, GLP/GMP, etc.</li> </ul>	
1.6. Propiedad intelectual	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acuerdos de confidencialidad, consideraciones en materia de propiedad</li> </ul>	
<b>2. Método de prueba</b>		
2.1. Protocolo	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El protocolo del método de prueba debe incluir: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Introducción <ul style="list-style-type: none"> <li>- Método de prueba</li> <li>- Adecuación al(a los) propósito(s) deseado(s)</li> <li>- Definiciones</li> </ul> </li> <li>- Material e instrumental</li> <li>- Reactivos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Productos químicos</li> <li>- Productos biológicos</li> </ul> </li> <li>- Preparación para la prueba <ul style="list-style-type: none"> <li>- Preparación de la muestra</li> <li>- Preparación de los reactivos</li> <li>- Preparación del material e instrumental</li> <li>- Preparación del personal de laboratorio</li> </ul> </li> <li>- Rendimiento de la prueba <ul style="list-style-type: none"> <li>- Protocolo para la prueba</li> </ul> </li> <li>- Interpretación de los resultados <ul style="list-style-type: none"> <li>- Controles de la prueba</li> <li>- Resultados de la prueba</li> </ul> </li> <li>- Referencias</li> <li>- Anexos</li> </ul> </li> </ul>	- Véase ejemplo de protocolo (Anexo I)
2.2. Configuración del kit (si es comercial)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Muestras por kit</li> <li>▪ Capacidad de producción (teórica y real)</li> </ul>	

3. Validación – Etapa I	Características analíticas	
3.1. Calibración	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Curva dosis-respuesta               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Especificar la porción lineal operativa</li> </ul> </li> <li>▪ Calibración mediante el uso de reactivos de referencia               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Internacionales, es decir OIE, OMS, FAO, etc.</li> <li>o</li> <li>- Internos, es decir selección de reactivos de referencia fuertemente positivos, débilmente positivos y negativos a partir de la curva dosis-respuesta</li> </ul> </li> </ul>	(Actualizar glosario)
3.2. Repetibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Datos de repetibilidad               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mínimo de tres muestras internas que representen la actividad dentro de la porción lineal de la prueba, es decir desde fuertemente positivo hasta negativo (de acuerdo con la Sección 3.1 anterior)</li> <li>- Dentro de un ensayo– analizar cada muestra por cuadruplicado</li> <li>- Entre diferentes ensayos – mínimo de 20 ensayos (en total), 2 operadores o más, de preferencia en distintos días (nota – todos los ensayos deben ser independientes los unos de los otros)</li> <li>- Entre las diferentes series – repetir lo anteriormente especificado para cada uno de 3 grupos de producción (series o lotes) de kit, cuando proceda</li> </ul> </li> </ul> <p>Los datos deberían incluir promedios, desviaciones estándar (SD), Límites de control superior (UCL)/Límites de control inferior (LCL) para los valores brutos y normalizados de la prueba</p>	(Actualizar glosario)
3.3. Especificidad analítica	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Reactividad cruzada, datos de vecinos próximos               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Documentar la reactividad cruzada mediante la comparación de muestras de animales infectados por organismos con manifestaciones clínicas similares y organismos estrechamente relacionados desde el punto de vista genético</li> </ul> </li> <li>▪ Datos relativos a la especificidad para un tipo/grupo               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Documentación que afirme la especificidad para un serotipo o grupo</li> </ul> </li> </ul>	(Actualizar glosario)
3.4. Sensibilidad analítica	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Especifique el estándar de comparación (es decir, el método de prueba actualmente aceptado)</li> <li>▪ La comparación puede incluir:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Titulaciones a punto final</li> <li>- Momento de detección más precoz después de la exposición</li> <li>- Duración de la detección después de la exposición (si procede)</li> </ul> </li> </ul>	(Actualizar glosario)
4. Validación - Etapa II	Características de diagnóstico	
4.1. Animales de referencia		
<p>4.1.1. Animales de referencia negativos</p> <p>(Nota: negativo se refiere a la ausencia de exposición al agente en cuestión o de infección por éste)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descripción completa               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad, sexo, raza, etc.</li> <li>- Estado inmunitario</li> <li>- Conexión con la población diana deseada</li> <li>- Criterios de selección, incluidos los datos históricos, epidemiológicos y/o clínicos</li> <li>- Pruebas patognomónicas y/o pruebas de sustitución utilizadas para definir el estado de los animales o la prevalencia dentro de la población</li> <li>- Plan y protocolos de muestreo</li> </ul> </li> </ul>	

<p><b>4.1.2. Animales de referencia positivos</b></p> <p>(Nota: positivo se refiere a una exposición al agente en cuestión o a la infección por este agente conocidas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descripción completa <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad, sexo, raza, etc.</li> <li>- Estado inmunitario</li> <li>- Conexión con la población diana deseada</li> <li>- Criterios de selección, incluidos los datos históricos, epidemiológicos y/o clínicos</li> <li>- Pruebas patognomónicas y/o pruebas de sustitución utilizadas para definir el estado de los animales o la prevalencia dentro de la población</li> <li>- Plan y protocolos de muestreo</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>4.1.3. Animales experimentales</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descripción completa <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad, sexo, raza, etc.</li> <li>- Estado inmunitario</li> <li>- Conexión con la población diana deseada</li> </ul> </li> <li>▪ Exposición <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inóculo – fuente, dosis, etc</li> <li>- Tipo de exposición – inoculación, aerosol, contacto, etc.</li> <li>- Plan y protocolos de muestreo</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>4.2. Determinación del valor umbral</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descripción completa del método utilizado <ul style="list-style-type: none"> <li>- empírico, características operativas relativas (ROC), valor promedio <math>\pm</math> SD, etc</li> <li>- estadísticas descriptivas, gráficos de distribución de la frecuencia, etc</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>4.3. Estimaciones del rendimiento</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Según los recursos disponibles, pueden utilizarse uno o todos los métodos descritos a continuación para generar estimaciones del rendimiento</li> <li>▪ Independientemente del método elegido, el(los) método(s) estándar de comparación debería(n) emplearse en paralelo para todas las muestras, es decir los métodos de prueba actualmente utilizados</li> </ul>	
<p><b>4.3.1. Estimaciones de la sensibilidad y especificidad de diagnóstico– con animales de referencia determinados</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Método convencional que utiliza animales de referencia (véase 4.1.1 y 4.1.2) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si se supone una sensibilidad y especificidad mínimas de un 75% con un error admisible de <math>\pm</math> 5% en las estimaciones, con un nivel de confianza del 95%, el número de animales de referencia necesarios es igual a 300 para cada población</li> <li>- Se deben seleccionar los animales individualmente a partir de poblaciones de referencia negativas y positivas</li> <li>- Incluir un cuadro 2x2, cálculos de la sensibilidad y especificidad de diagnóstico que incluyan el error y la confianza</li> <li>- Incluir los mismos cálculos para otras pruebas si se comparan con la prueba en cuestión</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>4.4.2. Estimaciones de la sensibilidad y especificidad de diagnóstico – sin animales de referencia determinados</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descripción completa del modelo utilizado <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inferencia Bayesiana, análisis de la clase latente, etc.</li> <li>- Describir la lógica, las probabilidades a priori, los datos justificativos</li> <li>- Criterios de selección de la población, incluidas las estimaciones de la prevalencia</li> </ul> </li> <li>▪ Los otros métodos de prueba evaluados también deberían incluir el método estándar de comparación</li> <li>▪ Mediante el uso de las mejores probabilidades a priori (priors) disponibles, elegir poblaciones para la prueba que tengan prevalencias apropiadas y seleccionar animales en números suficientes para generar estimaciones de la sensibilidad y especificidad con un error admisible de <math>\pm</math> 5%, con un nivel de confianza del 95%</li> </ul>	

<p><b>4.4.3. Concordancia entre las diferentes pruebas</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descripción completa de los métodos de prueba que se comparan             <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Pruebas presuntivas o pruebas de confirmación?</li> <li>- Conexión de las sustancias analizables</li> <li>- Posibles sesgos</li> </ul> </li> <li>▪ Descripción completa de las muestras analizadas             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Las fuentes de muestras pueden incluir animales experimentales de los que se toman muestras consecutivamente a lo largo del tiempo</li> <li>- También pueden incluir animales o rebaños definidos por su reactividad en pruebas de confirmación o en pruebas presuntivas múltiples y de los que se toman muestras a lo largo de un período de tiempo</li> </ul> </li> <li>▪ Describa las medidas de concordancia y explicaciones de los resultados que no estén en concordancia</li> </ul>	
<p><b>5. Validación – Etapa III</b></p>	<p><b>Reproductibilidad</b></p>	
<p><b>5.1. Selección del laboratorio</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Criterios de selección de los laboratorios candidatos             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ubicación, es decir, país</li> <li>- Estatus, es decir, regional, nacional, provincial/ estatal</li> <li>- Nivel de pericia, familiaridad con la tecnología</li> <li>- Estatus de acreditación</li> </ul> </li> <li>▪ Número de laboratorios incluidos             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un mínimo de tres laboratorios, también debería incluirse un Laboratorio de Referencia de la OIE, de ser posible</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>5.2. Panel de evaluación</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descripción del panel para la prueba             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Criterios de selección, número de muestras (un mínimo de 20)</li> <li>- Volumen de la muestra, número de repeticiones admisible</li> <li>- Composición del panel, es decir, número de réplicas, gama de concentraciones/ reactividades de la sustancia analizable</li> <li>- Requisitos de procesamiento de las muestras, es decir extracciones, adición de componentes conocidos (spiking), diluciones en serie, agentes de conservación, esterilización</li> <li>- Codificación de las muestras desconocidas (a ciegas)</li> <li>- Frecuencia de los análisis</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>5.4. Reproducibilidad</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descripción del tipo de datos/ interpretación             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cualitativos (de categorías)</li> <li>- Datos cuantitativos o semi-cuantitativos</li> <li>- ¿Dilución única o titulación?</li> </ul> </li> <li>▪ Descripción del tipo de análisis</li> <li>▪ Límites predeterminados, consenso, gráficos de Youden</li> <li>▪ Estadísticas descriptivas             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incluir promedio, SD, gama de resultados</li> <li>- Deberían incluirse controles, así como muestras desconocidas</li> <li>- Deberían incluirse el número y la proporción de ensayos aceptados/ rechazados</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>6. Validación – Etapa IV</b></p>	<p><b>Uso actual en otros laboratorios</b></p>	
<p><b>6.1. Laboratorios</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Proporcionar la lista de los laboratorios donde se utiliza actualmente esta prueba             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ubicación, es decir, país</li> <li>- Estatus, es decir, regional, nacional, provincial/ estatal</li> <li>- Estatus de acreditación</li> </ul> </li> </ul>	

<b>6.2. Aplicaciones de la prueba</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Para cada laboratorio <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indicar el propósito de la prueba, véase la Sección 1.2</li> <li>- Integración con otras pruebas</li> <li>- Estatus de la prueba, es decir, prueba oficial, suplementaria, etc</li> <li>- Capacidad de tratamiento, es decir, diaria, mensual, anual</li> <li>- Tiempo de ejecución</li> </ul> </li> </ul>	
<b>6.3. Reactivos de referencia internacionales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Elaborar una lista del tipo y disponibilidad de los reactivos de referencia internacionales <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fuente</li> <li>- Reactivos de referencia negativos, débilmente/fuertemente positivos</li> <li>- Otros productos biológicos clave, por ejemplo, antígenos, anticuerpos, etc</li> </ul> </li> </ul>	
<b>6.4. Programas de comparación entre laboratorios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Describir los programas que incluyen comparaciones entre laboratorios mediante el uso de este método de prueba <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nacionales, internacionales</li> </ul> </li> <li>▪ Describir la elegibilidad y el número de laboratorios que participen</li> </ul>	
<b>6.5. Reconocimiento internacional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Elaborar una lista de los laboratorios de referencia reconocidos a nivel internacional responsables de este método de prueba y/o productos biológicos</li> <li>▪ Elaborar una lista de las normas internacionales que contengan este método de prueba</li> <li>▪ Elaborar una lista de los programas internacionales que empleen este método de prueba</li> </ul>	



**ANEXO Ila****Guía para el Examen de los Dossiers de Validación de las Pruebas Presentados a la OIE para Obtener el Estatus de “Prueba Registrada”**

- 1. Objetivo: Establecer un Registro de Pruebas Reconocidas adecuadas a uno o más propósitos como lo resume el Modelo de Validación de la OIE adjunto (Anexo I)**
  - 1.1. Los países miembros de la OIE necesitan pruebas conocidas como validadas de acuerdo con los criterios de la OIE. Las exigencias de los países conciernen:
    - 1.1.1. La mejora de la calidad de las pruebas
    - 1.1.2. La obtención de una mayor garantía de que clasifican correctamente el estado sanitario de los animales
    - 1.1.3. El aumento de la confianza en las pruebas
  - 1.2. Para los fabricantes de pruebas, este proceso proporcionará:
    - 1.2.1. Una mayor transparencia y claridad del proceso de validación
    - 1.2.2. Ventajas de comercialización para la prueba
- 2. Esto se realizaría mediante la presentación de un dossier de datos e información sobre la prueba recopilados en respuesta al Modelo de Validación de la OIE. Las pruebas examinadas para su validación serían principalmente las relativas a las enfermedades de las Listas A y B de la OIE y otras que la Comisión de Normas Biológicas juzgue convenientes (Véase Anexo IIB adjunto que muestra un organigrama y programa del proceso de examen)**
  - 2.1. ¿Quién presenta el dossier?
    - 2.1.1. Cualquier compañía, institución, laboratorios académicos, gobierno – básicamente cualquiera.
  - 2.2. ¿Qué se presenta?
    - 2.2.1. Un dossier, basado en el Modelo de Validación de la OIE que especifique la información necesaria para el examen.
    - 2.2.2. El solicitante establecerá específicamente los propósitos para los que se considera adecuada la prueba.
- 3. Evaluación del dossier por un panel de examen**
  - 3.1. Examen mediante el uso del Modelo de Validación de las Pruebas de la OIE que contiene información específica, relacionada con la validación de una prueba. Esto constituiría un dossier.
  - 3.2. ¿Quién realiza la evaluación?
    - 3.2.1. Un panel de expertos nombrados por la Comisión de Normas Biológicas de la OIE.
      - 3.2.1.1. A partir de Laboratorios de Referencia de la OIE y otros expertos conocidos.
  - 3.3. Composición del panel de examen
    - 3.3.1. Presidente y por lo menos otro revisor.
    - 3.3.2. El presidente es el punto de contacto para el solicitante.
    - 3.3.3. Los nombres de los revisores están a disposición de los solicitantes.
    - 3.3.4. Es imperativo evitar los conflictos de interés.
      - 3.3.4.1. Como parte de la presentación, el solicitante tiene derecho a indicar qué revisores deberían ser excluidos antes del nombramiento del panel de examen.
      - 3.3.4.2. Se solicita que los revisores establezcan una lista de posibles conflictos de interés.

#### **4. Administración y seguimiento del proceso de examen**

- 4.1. Responsabilidad de la OIE
- 4.2. Presentación por vía electrónica; es decir, un sistema sin papel.
  - 4.2.1. Presentación en soporte papel, únicamente en casos excepcionales.
- 4.3. Una vez que la OIE reciba el dossier, el proceso de examen seguirá un programa estricto (véase Anexo IIb).

#### **5. Características del examen**

- 5.1. El examen debe ser competente, minucioso, transparente, justo, no sesgado, reproducible y libre de conflictos de interés.
- 5.2. Lo guiarán los Procedimientos Estándar de Operación que especificarán exactamente lo que se examinará.
- 5.3. El informe será confidencial para la OIE y el solicitante.
- 5.4. Se necesita elaborar un marco para informar de los resultados, a fin de conseguir uniformidad en el proceso de transmisión de los mismos.

#### **6. Eventualidades**

- 6.1. Durante el proceso de examen:
  - 6.1.1. Si surge un conflicto de opiniones acerca del dossier presentado entre los revisores, lo resolverá la OIE, a través de la Comisión de Normas Biológicas.
  - 6.1.2. Las preguntas del revisor se dirigirán directamente al solicitante a través del presidente del panel de examen .
  - 6.1.3. No se admitirán datos adicionales provenientes del solicitante durante el proceso de examen, excepto a solicitud específica del(de los) revisor(es).
  - 6.1.4. Derecho de apelación
    - 6.1.4.1. Únicamente si lo apoyan pruebas, incluidos datos adicionales.
    - 6.1.4.2. La decisión final la toma la OIE (Director General/Comité Internacional).

#### **7. Una prueba aprobada por la OIE se incluirá en el Registro de Pruebas Validadas de la OIE, que designará el(los) propósito(s) al(a los) que la prueba es adecuada.**

#### **8. Control de Cambios para las pruebas previamente inscritas en el registro**

- 8.1. El fabricante/laboratorio debe notificar a la OIE los cambios que puedan afectar el rendimiento de la prueba.
- 8.2. Se necesitarán datos de validación suplementarios.
- 8.3. El control del grupo (series/lotos) control debe especificarse en el modelo original (presentación del dossier) y no está incluido en el Control de Cambios

#### **9. Renovación del registro y evaluación de la prueba después de su reconocimiento**

- 9.1. Anualmente, la OIE solicitará una firma del solicitante especificando que la prueba sigue siendo viable y debería ser conservada en el registro.
- 9.2. Cada 5 años, la OIE se servirá de expertos para asegurarse de que la prueba sigue siendo de punta para la detección de la presencia de una enfermedad/condición y los propósitos determinados.
- 9.3. Si las personas que revelan que la prueba ya no funciona adecuadamente presentan pruebas externas que apoyen su afirmación, la OIE examinará las pruebas mediante expertos.

#### **10. Registro de las pruebas que existen actualmente en la lista para las enfermedades A/B, incluidas las Pruebas Prescritas y de Sustitución, así como las pruebas “Estándar” (excluidos los kits) de amplio uso.**

- 10.1 La OIE las examinará a lo largo del tiempo.

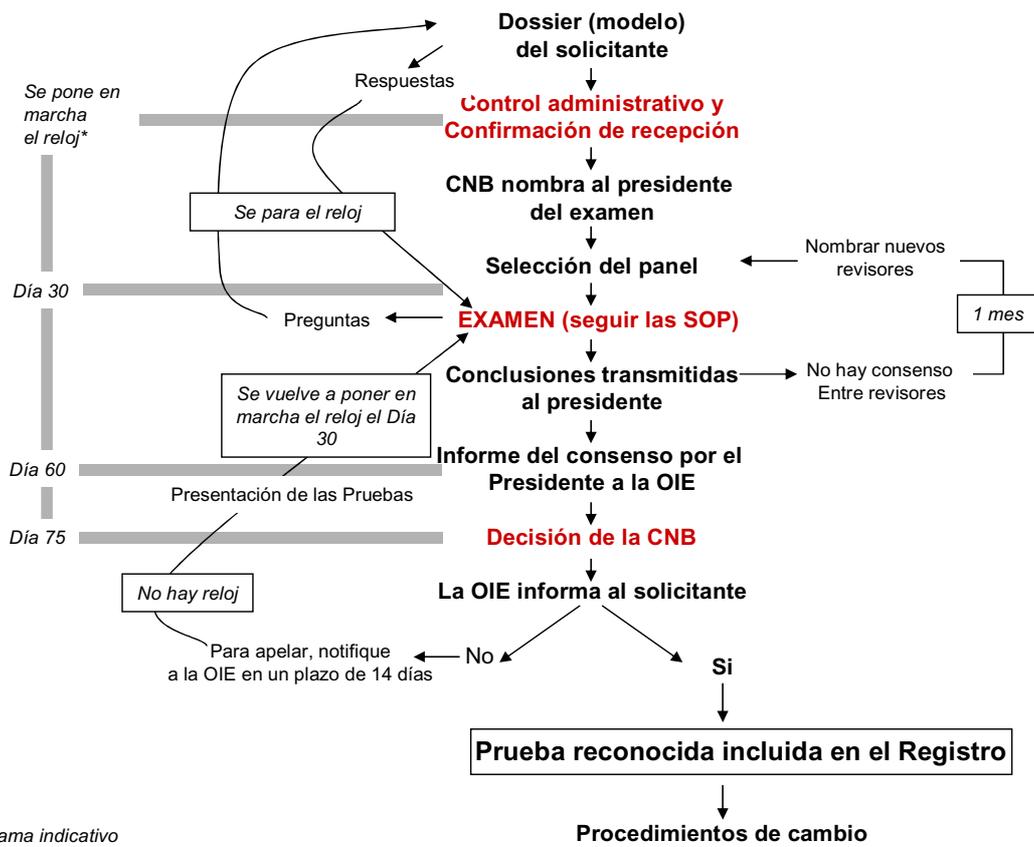
## 11 El registro consistirá en un sistema basado en una tarifa

- 11.1 Los expertos convienen en cobrar una tarifa para el registro de una prueba.
- 11.1 Se prevé que se necesitarán unas 15 horas por revisor para un examen de experto de un dossier.
- 11.3. Se pagará a cada revisor una tarifa por consulta técnica, determinada por la OIE.
- 11.4. La OIE incurrirá en gastos de administración del programa que deberán recuperarse.
- 11.5. La OIE efectuará un estudio del coste que servirá de base para los gastos en que se incurra para registrar una prueba.
- 11.6. Teniendo en cuenta que los mercados para la mayoría de los kits de pruebas para detectar la presencia de enfermedades animales son pequeños, los fabricantes sugieren que los gastos de registro estén dentro de unos límites aceptables. Si los gastos son elevados, es probable que ello sea un factor disuasivo para la presentación de dossiers: las compañías/instituciones deben ver una relación positiva entre el coste y el beneficio del registro.
- 11.7. Se deben tener en cuenta los costes relativos al uso de los Paneles de Especímenes para la evaluación de las pruebas.

## 12. Glosario

- 12.1. Se convino en que un glosario ampliado de términos debería ponerse a disposición de los solicitantes para ayudarles a conseguir las características estipuladas en la anterior sección 5.1
  - 12.2. Términos que deben añadirse al glosario:
    - 12.2.1. Panel de examen
    - 12.2.2. Presidente del panel
    - 12.2.3. Fórmulas para apoyar las definiciones de sensibilidad de diagnóstico (Dse), especificidad de diagnóstico (Dsp), sensibilidad analítica, especificidad analítica, o por lo menos referencias cruzadas
    - 12.2.4. Registro
    - 12.2.5. Reconocimiento (para aceptación o registro)
    - 12.2.6. Variación
-

### ANEXO IIb: Proceso para el registro de una Prueba de Diagnóstico Validada



**ANEXO III****Laboratorios de Referencia y Reactivos de Referencia Estándar****A. Pruebas basadas en anticuerpos****I) Antisueros de referencia estándar de la OIE**

Se proporcionan estos sueros para la “calibración” de las pruebas de diagnóstico en un intento de estandarizar la sensibilidad analítica de diferentes pruebas y el rendimiento de las pruebas en los diferentes laboratorios. No se proporcionarán en grandes cantidades, pero se utilizarán para la elaboración de estándares secundarios. La selección y las características de los sueros estándar fuertemente positivos, débilmente positivos y negativos ya están descritas en el folleto titulado *Norma de Calidad y Directrices de la OIE para los Laboratorios Veterinarios: Enfermedades Infecciosas*. La selección de sueros de referencia estándar por la OIE se basará en las características de rendimiento en la(s) prueba(s) prescrita(s). El antisuero fuertemente positivo debería componerse de una mezcla de sueros positivos, de ser posible recolectados en diferentes regiones geográficas. Debería haber por lo menos 3 litros de cada suero. El suero débilmente positivo podrá prepararse como dilución del suero fuertemente positivo, pero la dilución deberá realizarse en el suero negativo. El suero negativo debería ser un suero de animal adulto y debería ser una mezcla. Las mezclas de sueros irradiados disponibles en el comercio pueden usarse después de un examen adecuado para detectar la presencia de actividad no específica. Los detalles de la preparación, del marcado y del almacenamiento de los frascos están descritos en el folleto anteriormente mencionado.

Los sueros de referencia estándar deberían ser irradiados para que puedan ponerse a disposición de todos los países sin más procedimientos de inactivación que puedan afectar el rendimiento de los sueros. Cuando los laboratorios no puedan llevar a cabo la irradiación, se deberá buscar una fuente central para irradiar los sueros en conjunto. Se deberán determinar los protocolos exactos basándose en la opinión de expertos respecto al proceso de irradiación.

**Recomendaciones:**

- i) La OIE debería adoptar un papel de coordinador en la producción de sueros de referencia estándar que incluyera las actividades en curso de otros Organismos regionales e internacionales.
- ii) Aunque los sueros para diferentes enfermedades no planteen los mismos problemas de seguridad sanitaria, todos los estándares de referencia de la OIE deberían ser irradiados debido al riesgo de agentes adventicios.
- iii) Para asegurar que los sueros de referencia estándar no contienen materias infecciosas, en el folleto sobre Norma de Calidad y Directrices de la OIE se recomienda irradiarlos a una dosis de 25–30 kilo Gray. Sin embargo, esta dosis parece afectar el rendimiento de los sueros. Por lo tanto, deberían efectuarse urgentemente experimentos para determinar el nivel óptimo de irradiación que permita la inactivación de los patógenos a la vez que se mantiene la reactividad del suero.
- iv) La OIE debería llevar a cabo una evaluación completa de los procedimientos de inactivación alternativos que estén comúnmente aceptados por otras autoridades.
- v) La Comisión de Normas Biológicas debe preparar una lista de enfermedades prioritarias para la preparación de los reactivos estándar de referencia.
- vi) Se debería calcular una estimación completa del coste para la preparación de cinco estándares de referencia a fin de facilitar las negociaciones para la financiación. Su selección debería basarse en la lista de prioridades preparada por la Comisión de Normas Biológicas. Su preparación, almacenamiento y distribución deberán delegarse a los laboratorios después de una oferta pública para permitir la participación de Laboratorios que no sean los de Referencia. Se está consciente de que en algunos casos, esto puede implicar subcontratar ya que los laboratorios que presten servicios a terceros pueden carecer de los recursos que se requieren para llevar a cabo los análisis necesarios.
- vii) Los fabricantes de pruebas deberían pagar por los reactivos de referencia internacionales resultantes.

## II) Panel de evaluación de las pruebas

El objetivo del Panel de Evaluación de las Pruebas es confirmar las afirmaciones del fabricante. De ninguna manera puede considerarse que se trate de un panel de revalidación completa, pero debería seleccionarse para proporcionar una indicación general de que la prueba funciona a un nivel similar al descrito en el Dossier de Validación.

La evaluación de la prueba mediante el uso del panel de sueros decidirá si la prueba es “adecuada al propósito” basándose en el Modelo y Dossier.

El panel de sueros de evaluación de la prueba tendrá que concebirse para una enfermedad específica por un grupo de expertos apropiados. Se considera que se deberían incluir los siguientes tipos de sueros genéricos **cuando proceda**:

- Análisis de sangre en serie de animales infectados
- Sueros específicos de un serotipo/de una cepa
- Especificidad para el grupo
- Organismos con reactividad cruzada/ relacionados
- Diferentes especies/razas/edades
- Vacunados/ vacunados de manera múltiple
- Vacunados/desafiados con el virus
- Sueros recolectados sobre el terreno

Los paneles de sueros de evaluación se conservarán en los Laboratorios de Referencia, y los Fabricantes podrán enviar kits para su validación por técnicos del Centro de Referencia, o hacer una visita a dicho Centro para llevar a cabo la validación.

### **Recomendaciones:**

- i) Se debería identificar un grupo de expertos en las enfermedades prioritarias para determinar la composición de los paneles de sueros para la evaluación de las pruebas
- ii) La OIE debería buscar fondos para la preparación de estos paneles
- iii) Los Laboratorios de Referencia cobrarán a los fabricantes por la evaluación de las pruebas mediante el uso de los paneles.
- iv) Los fabricantes sólo deberían ser remitidos a los Laboratorios de Referencia para el examen mediante el Panel de Evaluación de las Pruebas después de una evaluación satisfactoria de su Modelo y Dossier por los revisores de la OIE (véanse Anexos IIa y IIb).

## B. Métodos no serológicos

### **Recomendación:**

Cuando se establezcan las futuras prioridades, la Comisión de Normas Biológicas debería tener en cuenta la identificación de reactivos estándar de referencia adecuados para ser utilizados en métodos no serológicos. Esto puede incluir convocar una reunión de expertos apropiados.

---

## **GRUPO DE EXPERTOS DE LA OIE PARA LA EVALUACIÓN DE LOS CASOS “ATÍPICOS” DE ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME BOVINA**

(Actas de la reunión)

**París, 4 de diciembre de 2003**

La reunión del Grupo de Expertos para la Evaluación de los Casos “Atípicos” de Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) se celebró en la sede de la OIE el 4 de diciembre de 2003.

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

El Dr Bernard Vallat, Director General de la OIE, dio la bienvenida al Grupo de Expertos y al Prof. Vincenzo Caporale, Presidente de la Comisión Científica para las Enfermedades de los Animales de la OIE (Comisión Científica, antes denominada Comisión para la Fiebre Aftosa y Otras Epizootias), y les agradeció su participación.

El Dr Vallat explicó brevemente el objetivo de la reunión e indicó a los expertos que los temas principales que se debían examinar serían la definición de los casos de EEB, la revisión de los procedimientos de diagnóstico de la EEB utilizados por los Laboratorios de Referencia de la OIE, la necesidad de establecer una estrecha colaboración entre los Laboratorios de Referencia de la OIE para la EEB y los laboratorios nacionales, la interpretación de los nuevos datos sobre los casos “atípicos” de EEB y la importancia de los resultados para la lucha contra la EEB, la vigilancia de esta enfermedad y el comercio internacional.

El Prof. Caporale presidió la reunión y el Dr Danny Matthews fue designado relator.

### **Definición de los casos de EEB**

El Grupo de Expertos recomendó que se debería hacer progresar el proyecto de documento sobre la definición de los casos de EEB preparado por el Laboratorio de Referencia del Reino Unido, en consulta con otros Laboratorios de Referencia representados en la reunión. Se someterá después este documento para su consideración y posible adopción por la Comisión Científica para las Enfermedades de los Animales y por la Comisión de Normas Sanitarias para los Animales Terrestres de la OIE.

### **Colaboración entre los Laboratorios de Referencia de la OIE**

El Grupo de Expertos recomendó que se reforzaran las relaciones existentes entre los Laboratorios de Referencia de la OIE, con miras a asegurar que se comparta la información y pericia, y para que se apliquen los conocimientos de manera uniforme en todo el mundo. Las discusiones preliminares sobre las futuras colaboraciones y posibles reuniones conjuntas ya se han celebrado.

Los expertos convinieron en la necesidad de que los Laboratorios de Referencia Nacionales consultasen a los Laboratorios de Referencia de la OIE antes de publicar descubrimientos importantes que influyeran en la definición de los casos de EEB y que tengan posibles consecuencias con respecto a la protección de la salud animal y humana y al comercio internacional.

### **Interpretación de nuevos datos de Japón e Italia**

El Grupo de Expertos repasó los datos sobre los casos “atípicos” declarados por Japón e Italia. El Grupo no estimó que los datos provenientes de los respectivos países revelasen una relación entre los casos japoneses e italianos. A la vez que se reconocía que las observaciones transmitidas no se habían descrito anteriormente en los casos de EEB, investigaciones complementarias ya planificadas o en curso deberían aclarar su significación. Por lo tanto, se deberán esperar los resultados de este tipo de investigaciones e interpretarlos antes de que se pueda confirmar la existencia de fenotipos alternativos. Esto necesitará no sólo la confirmación de la transmisibilidad, sino también una investigación de los otros factores que puedan influenciar el fenotipo patológico, aunque el agente infeccioso pueda ser común. El Grupo también subrayó que aunque los datos reflejasen la existencia de fenotipos o cepas alternativos de EEB, esto no

significaba necesariamente que fuesen nuevos. Podrían haber existido siempre sin ser reconocidos en presencia de una epidemia abrumadora que pareciese tener un único fenotipo, y especialmente en caso de que no se aplicasen los procedimientos de diagnóstico actuales en el contexto de una vigilancia activa.

### **Importancia de los resultados para la lucha contra la enfermedad, la vigilancia y el comercio internacional**

El Grupo de Expertos no creyó que las pruebas disponibles justificasen cambios en las metodologías actuales de lucha contra la enfermedad o en las medidas adoptadas para proteger la salud humana. No había fundamento para sugerir que hubiese cambiado el riesgo para la salud animal o humana. Investigaciones complementarias relativas a la caracterización de los aislados proporcionarían más información para este debate. Tampoco hubo argumentos para efectuar cambios en las reglas de comercio internacional.

Con respecto a la vigilancia, se necesitan llevar a cabo más investigaciones sobre las consecuencias de los resultados positivos de las pruebas, pero el grupo reconoció que la investigación científica estaba frecuentemente comprometida debido a la falta de tejidos cerebrales disponibles de cada animal. Reconoció los límites prácticos, especialmente en los mataderos, que dificultan estos estudios. No obstante, depender sólo del tronco cerebral impide el reconocimiento de una lesión patológica del tipo identificado en Italia, donde los patrones de vacuolación e inmunotinción difieren de los anteriormente reconocidos para la EEB. Por lo tanto, siempre que sea posible, se deberá intentar asegurar el acceso a todo el cerebro de los animales positivos.

---

Anexos

**GRUPO DE EXPERTOS DE LA OIE SOBRE LOS CASOS “ATÍPICOS”  
DE ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME BOVINA**

**4 de diciembre de 2003**

-----

**Orden del día**

1. Definición de un caso de EEB y procedimiento básico estándar
2. Tecnologías y reactivos
3. Opinión de expertos sobre los casos “atípicos” de EEB señalados en Japón e Italia

\_\_\_\_\_

Anexo II

**GRUPO DE EXPERTOS DE LA OIE SOBRE LOS CASOS “ATÍPICOS” DE ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME BOVINA**

**4 de diciembre de 2003**

**Lista de los participantes**

**MIEMBROS**

---

**Dr Cristina Casalone**

Centro Encefalopatie Animali - CEA -  
Istituto Zooprofilattico Sperimentale del  
Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta  
Via Bologna 148, I-10154 Torino  
ITALIA  
Tel: (39011) 2686 341  
E-mail: cristina.casalone@izsto.it

**Dr Pierluigi Acutis**

Centro Encefalopatie Animali - CEA -  
Istituto Zooprofilattico Sperimentale del  
Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta  
Via Bologna 148  
I-10154 Torino  
ITALIA

**Prof. Vincenzo Caporale**

*(Presidente de la Comisión Científica para  
las Enfermedades de los Animales de la OIE)*  
Director  
Istituto Zooprofilattico Sperimentale  
dell'Abruzzo e del Molise 'G. Caporale'  
Via Campo Boario, 64100 Teramo  
ITALIA  
Tel: (39.0861) 33 22 33  
Fax: (39.0861) 33 22 51  
E-mail: caporale@izs.it

**Dr Takashi Yokoyama**

Prion Diseases Research Unit  
National Institute of Animal Health  
National Agricultural Research Organization  
3-1-5 Kannondai, Tsukuba  
Ibaraki 305-0856  
JAPÓN  
Tel: (81.298) 38.77.57  
Fax: (81.298) 38.79.07  
E-mail: tyoko@affrc.go.jp

**Dr Yoshio Yamakawa**

Dept. of Biochemistry and Cell Biology  
National Institute of Infectious Diseases  
1-23-1 Toyama, Shinnjuku-ku  
Tokyo 162-8640  
JAPÓN  
Tel: 81-3-5285-1111(ext.2127)  
Fax: 81-3-5285-1157  
E-mail: yamakawa@nih.go.jp

**Dr Torsten Seuberlich**

NeuroCenter, Reference Laboratory for  
Spongiform Encephalopathies in Animals,  
University of Bern  
Department of clinical veterinary medicine  
Bremgartenstrasse 109a, 3012 Bern  
SUIZA  
Tel: (41.31) 631.22.06  
Fax: (41.31) 631.25.38  
E-mail: torsten.seuberlich@itn.unibe.ch

**Dr S. MacDiarmid**

*(Secretario General de la Comisión  
de Normas Sanitarias para los Animales  
Terrestres de la OIE)*  
Principal Adviser, Zoonoses and Animal Health,  
Programme Development Group,  
New Zealand Food Safety Authority  
P.O. Box 2835, Wellington  
NUEVA ZELANDA  
Tel: (64-4) 463 2648  
Fax: (64-4) 463 2530  
E-mail: stuart.macdiarmid@nzfsa.govt.nz

**Dr Danny Matthews**

Veterinary Laboratories Agency  
TSE Programme Manager  
Woodham Lane  
New Haw, Addlestone  
Surrey KT15 3NB  
REINO UNIDO  
Tel: (44.1932) 35 95 12  
Fax: (44.1932) 35 49 29  
E-mail: d.matthews@vla.defra.gsi.gov.uk

**Dr Marion M. Simmons**

Head of Neuropathology  
Neuropathology Section  
VLA Weybridge, Addlestone  
Surrey KT15 3NB  
REINO UNIDO  
Tel: 44 (0) 1932 35 75 64  
Fax: 44 (0) 1932 35 78 05  
E-mail: m.m.simmons@vla.defra.gsi.gov.uk

**Prof. Steven Edwards**

*(Presidente de la Comisión de Normas  
Biológicas de la OIE) (Ausente)*  
VLA Weybridge  
New Haw, Addlestone  
Surrey KT15 3NB  
REINO UNIDO  
Tel.: (44-1932) 34.11.11  
Fax: (44-1932) 34.70.46  
Email: s.edwards@vla.defra.gsi.gov.uk

**OFICINA CENTRAL DE LA OIE**

---

**Dr Bernard Vallat**

Director General  
12 rue de Prony  
75017 Paris  
FRANCIA  
Tel: 33 - (0)1 44 15 18 88  
Fax: 33 - (0)1 42 67 09 87  
E-mail: oie@oie.int

**Dr Alejandro Schudel**

Jefe del Departamento Científico y Técnico  
E-mail: a.schudel@oie.int

**Dr Dewan Sibartie**

Jefe adjunto del Departamento Científico y Técnico  
E-mail: d.sibartie@oie.int

---

© **Office International des Epizooties (OIE), 2004**

El presente documento fue preparado por especialistas a solicitud de la OIE. Excepto en el caso de su adopción por el Comité Internacional de la OIE, lo expresado refleja únicamente las opiniones de dichos especialistas. Este documento no podrá ser reproducido, bajo ninguna forma, sin la autorización previa y por escrito de la OIE.

Todas las publicaciones de la OIE (Organización mundial de sanidad animal) están protegidas por un Copyright internacional. Extractos pueden copiarse, reproducirse, adaptarse o publicarse en publicaciones periódicas, documentos, libros o medios electrónicos, y en cualquier otro medio destinado al público, con intención informativa, didáctica o comercial, siempre y cuando se obtenga previamente una autorización escrita por parte de la OIE.

Las designaciones y nombres utilizados y la presentación de los datos que figuran en esta publicación no constituyen de ningún modo el reflejo de cualquier opinión por parte de la OIE sobre el estatuto legal de los países, territorios, ciudades o zonas ni de sus autoridades, fronteras o limitaciones territoriales.

La responsabilidad de las opiniones profesadas en los artículos firmados incumbe exclusivamente a sus autores. La mención de empresas particulares o de productos manufacturados, sean o no patentados, no implica de ningún modo que éstos se beneficien del apoyo o de la recomendación de la OIE, en comparación con otros similares que no hayan sido mencionados.