

Más allá de las
hepatitis víricas:
Coxiella burnetii

3 Noviembre 2021

Dra. Carolina Freyre Carrillo

Hospital Universitario Puerto Real (Cádiz)

Descubrimiento

DESCUBRIMIENTO

Fin década años 30, Australia.



Inoculación ratones:
Rickettsia burnetii



Montana, EEUU: Detección
agente en garrapata,
Rickettsia diaporica

?

Rickettsia

2ª GUERRA MUNDIAL

- Epidemias en los ejércitos que lucharon en Europa.
- Resistencia en los civiles residentes del Mediterráneo.



¿Y en España?

1949: Aislamiento de *Coxiella burnetii* en garrapatas (*Hyalomma* y *Rhipicephalus*)



La bacteria

La bacteria-1

- = *C. burnetii* es una bacteria pequeña (0,2 a 0,4 μ m de ancho y de 0,4 a 1 μ m de largo).
- = Subdivisión Proteobacteria, Familia Coxiellaceae.
- = Los vecinos filogenicos de la bacteria incluyen *Legionellae* spp, *Francisella tularensis* y *Rickettsiella* spp.
- = Son muy pleomórficos.

Distintas Variantes celulares



- **Variante celular pequeña (SCV)** : Extracelular, formas resistencia, es fagocitada primeras fases infección
- **Variante celular grande (LCV)**. Intracelular, metabólicamente activa.

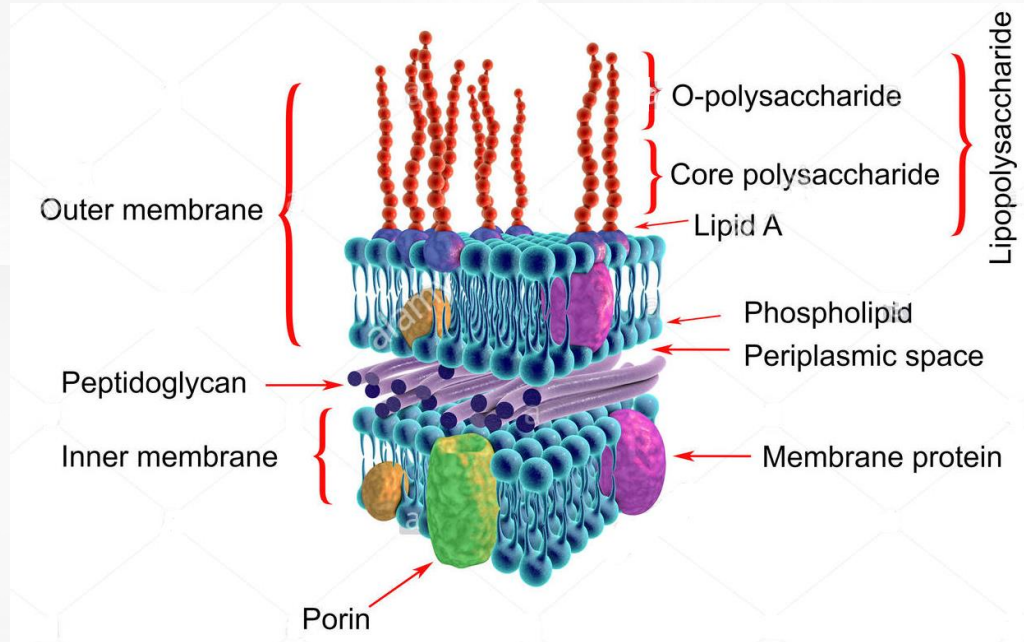


Distintas características antigénicas, morfológicas, metabólicas y distinto grado de resistencia agentes físico-químicos.

La bacteria-2

- ❑ Patógeno intracelular obligado.
- ❑ Gran afinidad por monocitos y macrófagos.
- ❑ En animales gestantes predilección por aparato reproductor (placenta, membrana corioalantoidea).
- ❑ Principal factor virulencia: LPS

LPS



LPS

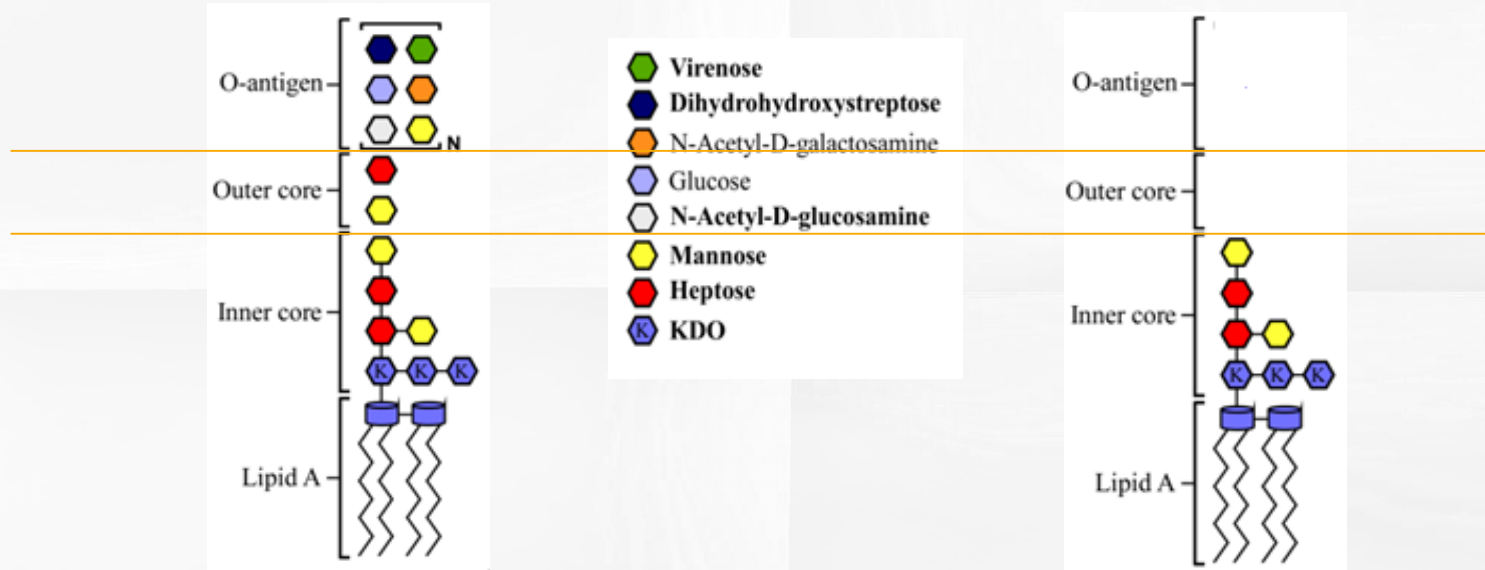
Variación
antigénica

Forma virulenta, fase I, fase crónica

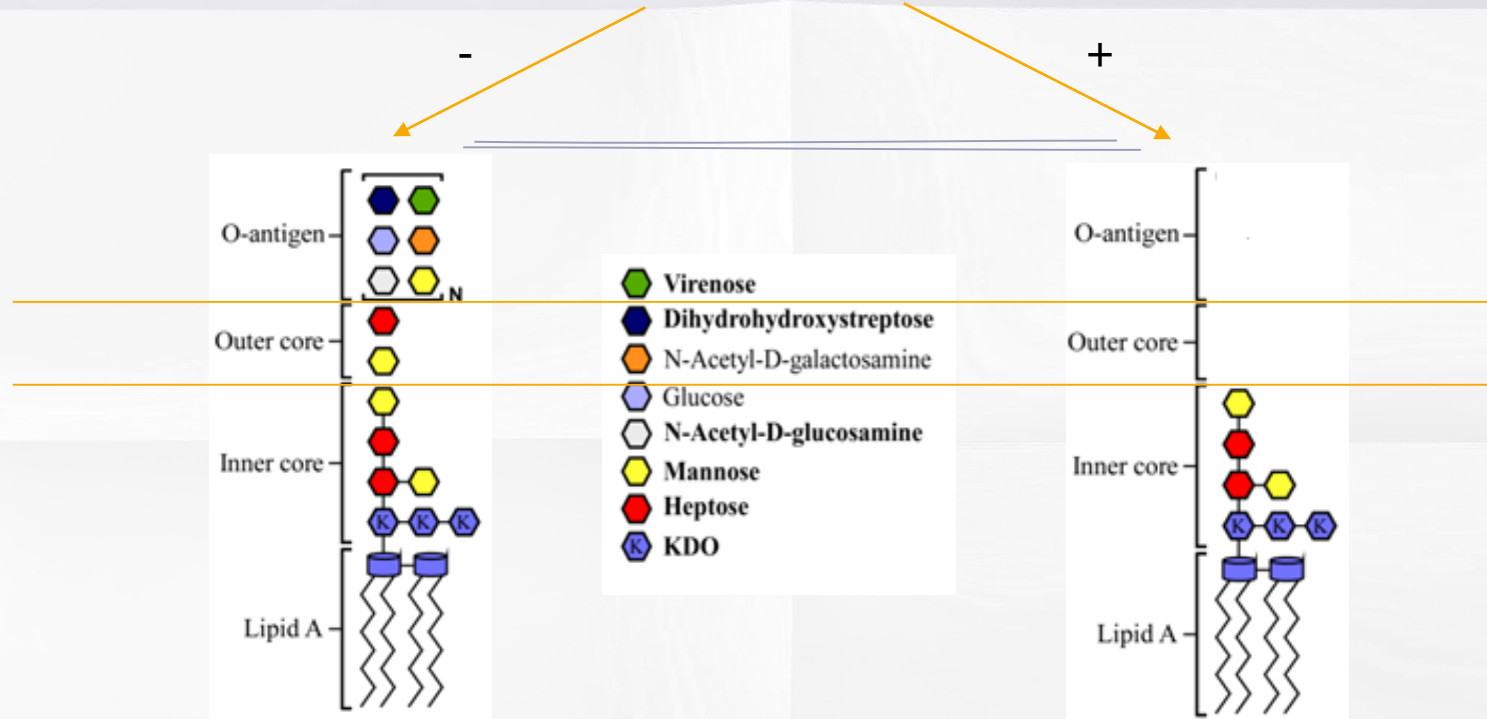
Forma avirulenta, fase II, fase aguda

Fenómeno condicionado por el huésped (“situación ambiental”), necesidades bacterianas.

LPS



Reconocimiento por células dendríticas



Forma virulenta, fase I,
forma crónica

Forma avirulenta, fase II,
forma aguda

Base genética variación LPS I

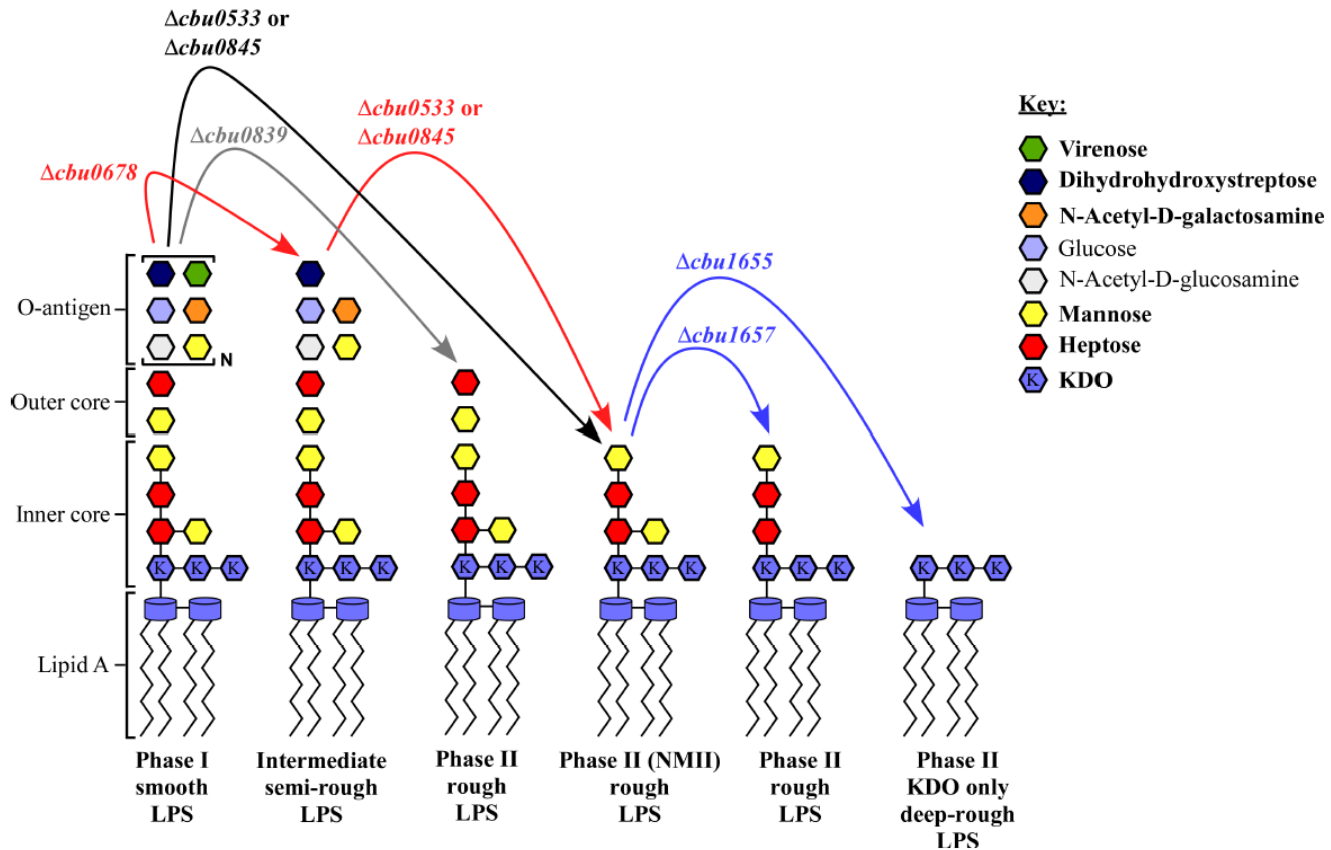
Delección cromosómica (genes implicados adición azúcares al oligosacárido central, síntesis virensa, típico de la fase I)

cbu0533, cbu0678, cbu0839, cbu0845, cbu1655 y
cbu1657

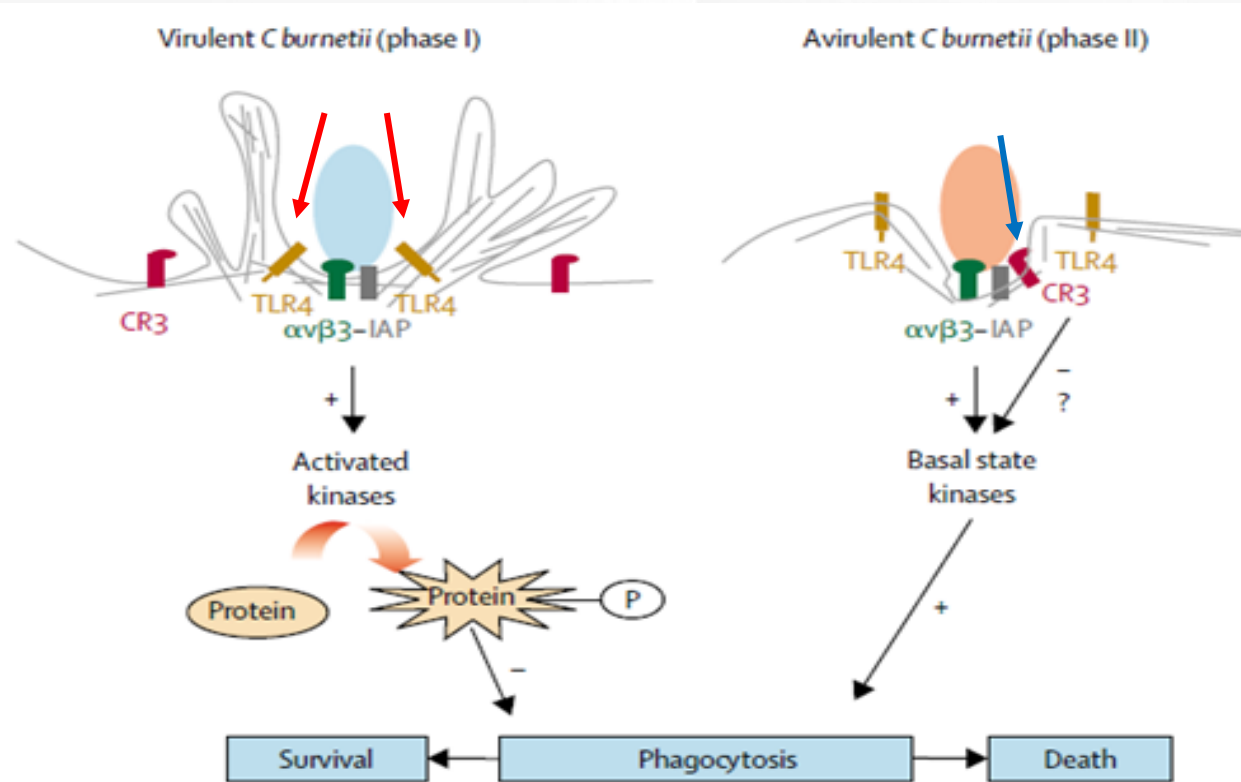


Interrupción genes

LPS fase II



Interacción con macrófagos



Antropozoonosis

- ❖ Diferente prevalencia atendiendo países y regiones.
- ❖ Pérdidas importantes ganadería.
- ❖ Problema salud pública.
- ❖ Formas crónicas complejas y costosas.

Antropozoonosis



Animales domésticos



Garrapatas



Animales silvestres

Reservorios: Bovinos, ovinos, caprinos, felinos (gatos), cánidos (perros, coyotes), equinos, porcinos, camélidos, lagomorfos, roedores, marsupiales, aves, anfibios, reptiles, artrópodos (garrapatas).



Productos del nacimiento contienen la mayor
concentración de bacterias



Vías transmisión

I. Principal vía transmisión

Vía aérea

Inhalación patógenos a través de productos patológicos (leche, orina, heces, derivados placentarios).

Importante contacto directo ganado/tejidos (mayor carga bacteriana y mayor persistencia)

Alta resistencia

- Calor.
- Desecación (meses e incluso años).
- Desinfectantes.

*Arma biológica

- 120 días en estiércol.
- 42 meses en leche a temperatura 4-6°C.
- 12-16 meses en lana conservada 4-6°C.

¿Casos sin factor epidemiológico?





Vía digestiva

Controvertido



Vía interhumana

Excepcional

A través de hemoderivados.
Vía sexual, parto.



Garrapatas

Excepcional

¿Qué papel juegan
las garrapatas?

NO enfermedad transmitida por vectores

Hematofagia

Una de la vías por las que *Coxiella burnetii* circula entre animales.

No especificidad vector

Aislada en más de 40 especies de garrapatas duras, 14 garrapatas blandas, chinches, moscas, ácaros...

Susceptibilidad artrópodos

No todas las garrapatas que se alimentan de un animal infectado se infectan.

Prevalencia de infección por *C. burnetii* en garrapatas en España.

Ref	Primer autor	Año	Comunidad	Nº	Especies (n)	Infección por <i>C. Burnetii</i>
103	Barandika J.	2008	Euskadi	691	<i>Ixodes ricinus</i> (288)	0%
					<i>Haemaphysalis punctata</i> (109)	1 (09%)
					<i>Haemaphysalis inermis</i> (95)	0%
					<i>Haemaphysalis conncina</i> (52)	0%
					<i>Dermacentor reticulatus</i> (97)	0%
					<i>Rhipicephalus bursa</i> (50)	0%
104	Toledo A.	2009	Madrid	1.482	<i>Hyalomma lusitanicum</i>	7,7%
					<i>Dermacentor marginatus</i>	(80/1.039) ^a
					<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	3,4%
					<i>Rhipicephalus pusillus</i>	(15/443) ^b
98	Astobiza I.	2011	Euskadi	340	<i>Ixodes ricinus</i> <i>Ixodes hexagonus</i>	0%
102	Bolaños M	2017	Gran Canaria	377	<i>Rhipicephalus turanicus</i>	3,4% ^b
					<i>Hyalomma lusitanicum</i>	2,4% ^b
					<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	0,3% ^b

¿Qué papel juegan las garrapatas?

- En general, se determinó una prevalencia promedio del 4,8%.
- Difícil diferenciación entre *C. burnetii* y Coxiella-like endosimbiontes (CLEs).
- No detectaron ADN de *Coxiella burnetii* en la mitad de los estudios.
- Países sur Europa prevalencia significativamente mayor (relacionado con la abundancia de diferentes especies de garrapatas en esta región, *Hyalomma* spp. y *Rhipicephalus* spp.)

La aplicación de métodos de detección específicos y la confirmación de resultados positivos son cruciales para determinar el papel de las garrapatas en la transmisión de la fiebre Q.



¿ Incidencia ?

Series de casos de fiebre Q publicados en España.

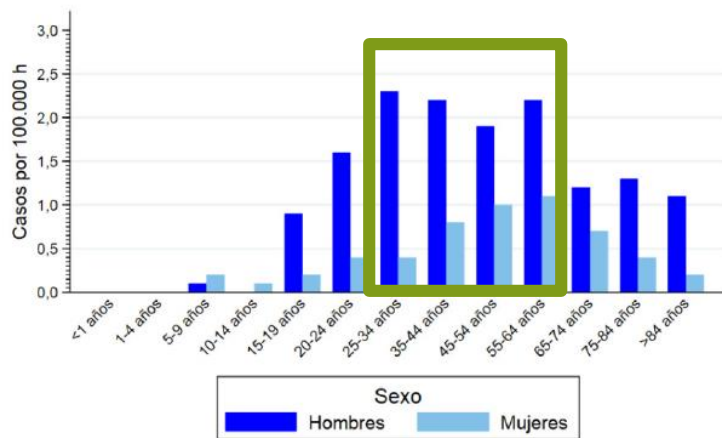
Aspectos epidemiológicos básicos.

Ref	Primer autor	Año	Comunidad (N°)	Contexto (N°)	Técnica/Seroprevalencia
76	Daza RM.	1980	Madrid	Donantes	Microaglutinación: 6,2%
77	Téllez A.	1989	Madrid	Población general Rural (130), Urbana (91)	IFA: 8,8% (urbano)-15,4% (rural)
			Extremadura	Población general (180)	Fijación de complemento 59,3%
78	Cour ML.	1990	Castilla-La Mancha	(86)	32,3%
			Madrid	(577)	27,5-34,5%
79	Ruiz Beltrán R.	1990	Castilla-León	Población general (400)	IFA :50,2% (IgG fase II $\geq$ 1:40)
80	Pascual F.	1992	Canarias (390)	Población general (390)	Fijación de complemento 4,7-13,5% (IgG fase II $\geq$ 1:8)
81	Saz JV.	1993	Castilla León	Población general (298)	IFA: 20,8% (IgG fase II $\geq$ 1:80)
82	Sanzo JM.	1993	Euskadi	Población general (810)	IFA $\geq$ 1/20: 32,35% IFA $\geq$ 1/40:26,4%
83	Pérez Trallero E.	1995	Euskadi	Mataderos (39)	IFA : 91,7%(IgG fase II $\geq$ 1:80)
84	Suárez J.	1996	Castilla-León	Población general (406)	IFA: 60,6% (IgG fase II $\geq$ 1:80)
85	Pascual F.	1998	Cantabria	Población general (595)	IFA: 48,6% (IgG fase II $\geq$ 1:16) IFA: 37,8% (IgG fase II $\geq$ 1:64)
86	Valencia MC.	2000	Aragón	Estudiantes de Veterinaria (480)	Fijación del complemento $\geq$ 1:10 10,02% comienzo de curso 11,02% final de curso
87	Bolaños M.	2003	Canarias	Población general (662)	IFA: 21,5% (IgG fase II $\geq$ 1:80)
88	Cardenosa N.	2006	Cataluña	Población general (216)	IFA: 15% (IgG fase II $\geq$ 1:40)
89	Bartolomé J.	2007	Castilla-La Mancha	Donantes de sangre (863)	IFA: 23% (IgG fase II $\geq$ 1:80)
90	González S.	2014	Castilla-La Mancha	Enfermedad cardiovascular (164)	IFA: 52% (IgG fase II $\geq$ 1:256)
91	González S	2015	Castilla-León	Pacientes hospitalizados (634)	IFA: 14,5% Casos- 6,1% Control (IgG fase I $\geq$ 1:256)

EDO 2015

Figura 4. Vigilancia de Fiebre Q. 2017

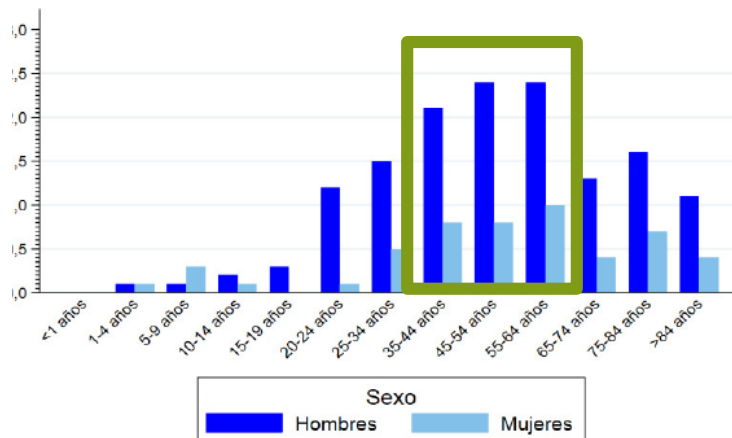
Tasas de incidencia por grupos de edad y sexo



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)

Figura 5. Vigilancia de Fiebre Q. 2018

Tasas de incidencia por grupos de edad y sexo



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)

¿Cómo se presentan
los casos?

Vanesa Alende-Castro et al.
Q fever in Spain: Description of a new series, and systematic review.
PLoS Neglected Tropical Diseases, March 15, 2018

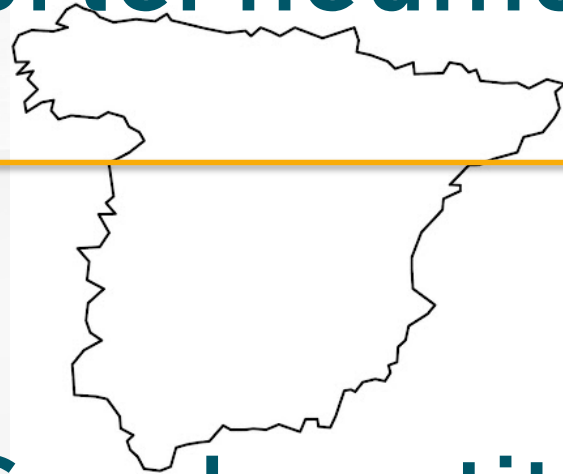


Más 30 artículos
Periodo 38 años: España 1977-2014

Casos
esporádicos

Vanesa Alende-Castro et al.
Q fever in Spain: Description of a new series, and systematic review.
PLOS Neglected Tropical Diseases, March 15, 2018

Norte: neumonía



Sur: hepatitis



Países Bajos

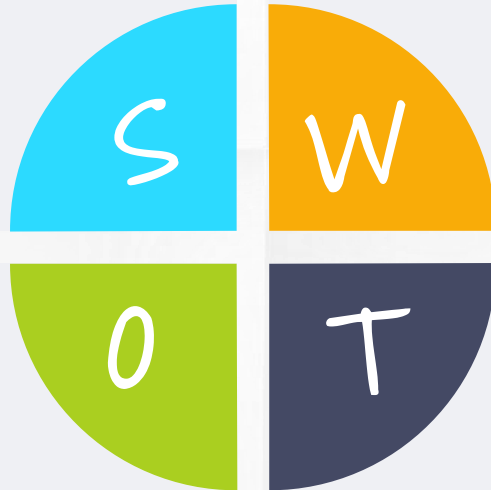
2007-2010

El mayor brote de fiebre Q

Variaciones según...

Factores
climatológicos

Conocimiento
epidemiología país



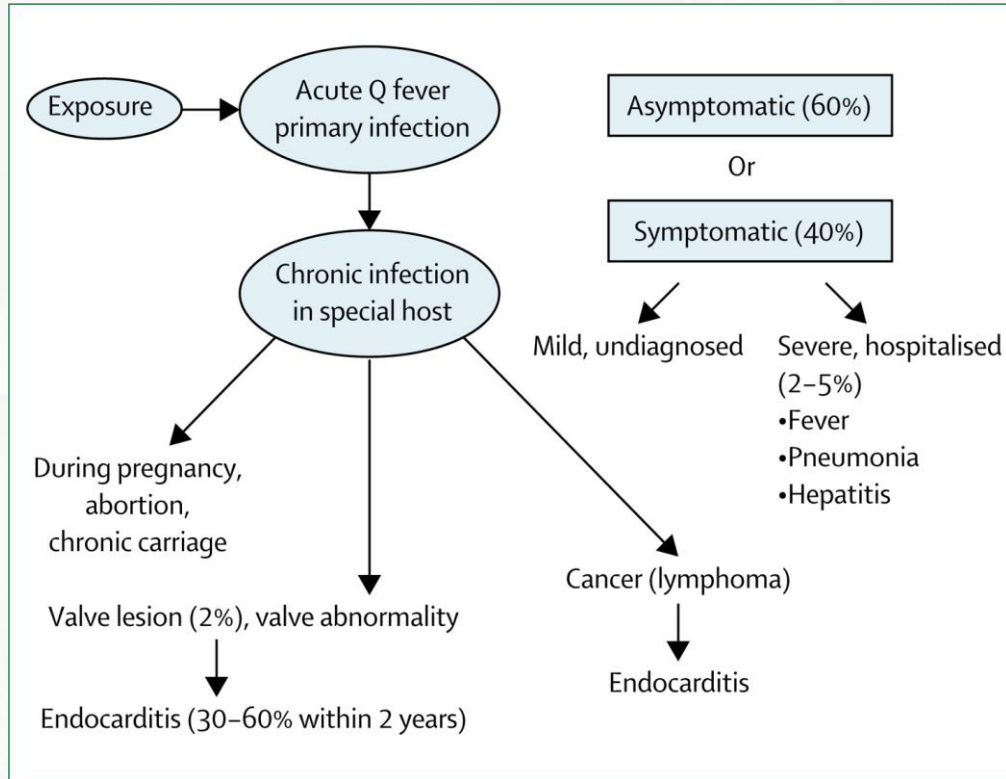
Factores sociales

Diferentes genotipos
Coxiella burnetii (*)

Q fever in Spain: Description of a new series, and systematic review. PLOS Neglected Tropical Diseases, March 15, 2018

(*) David González-Barrio et al. *Coxiella burnetii* Genotypes in Iberian Wildlife. *Microbial Ecology* 2016, volume 72, pages890–897.

Fiebre Q



Fiebre Q

Manifestation	Pneumonia	Hepatitis
Immunosuppression	15%	2%
Fever	82%	98%
Headaches	33%	61%
Myalgias	22%	44%
Thrombocytopenia ($<150 \times 10^9$ cells/L)	9%	48%
ESR (>20 mm/h)	38%	59%

Table 1: Differences in clinical presentation with pneumonia or hepatitis among patients with acute Q fever.^{2,4}



Hepatitis

Hepatitis

- Es más frecuente que la neumonía en países donde la enfermedad es endémica.

(Francia, España, Israel, Portugal).

- Las enzimas hepáticas moderadamente elevadas ($\times 2/3$).
- Puede cursar sin ictericia.

- El dolor de cabeza incluso se propuso en los primeros informes para diferenciar las hepatitis por *C. burnetii* de las hepatitis virales.

Hepatitis

- Otros hallazgos acompañantes son anorexia, vómitos, y a veces diarrea y hepatomegalia dolorosa

- Biopsia hepática típicos granulomas en “rosquilla”.

- Buen pronóstico.





Diagnóstico
laboratorio

Diagnóstico laboratorio

SEROLOGÍA

DETECCIÓN ADN
(2 primeras semanas)

CULTIVO
(nivel seguridad III)

A. PATOLÓGICA
(granuloma
"en rosquilla")

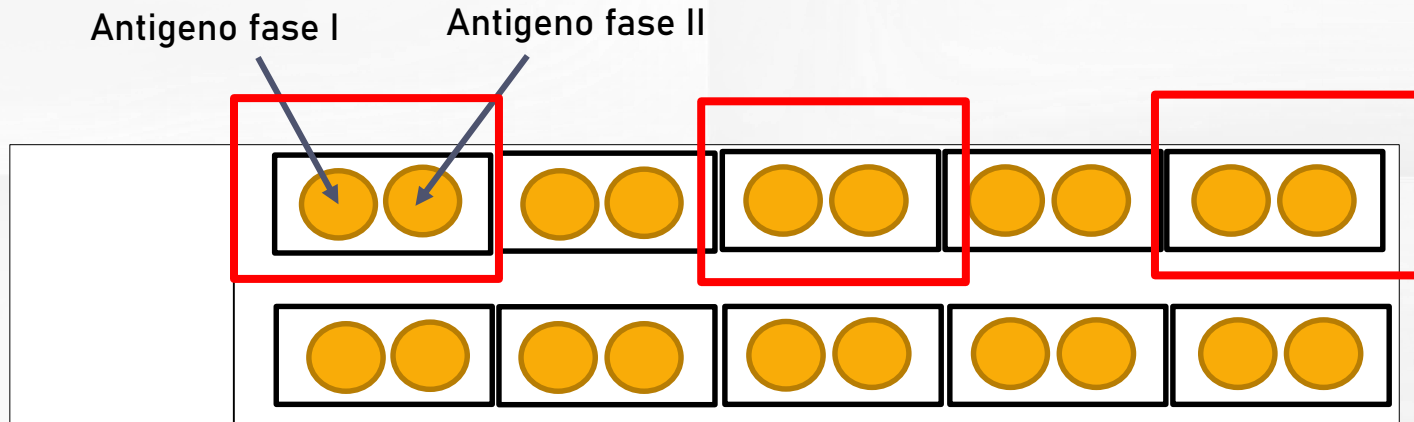


Diagnóstico microbiológico

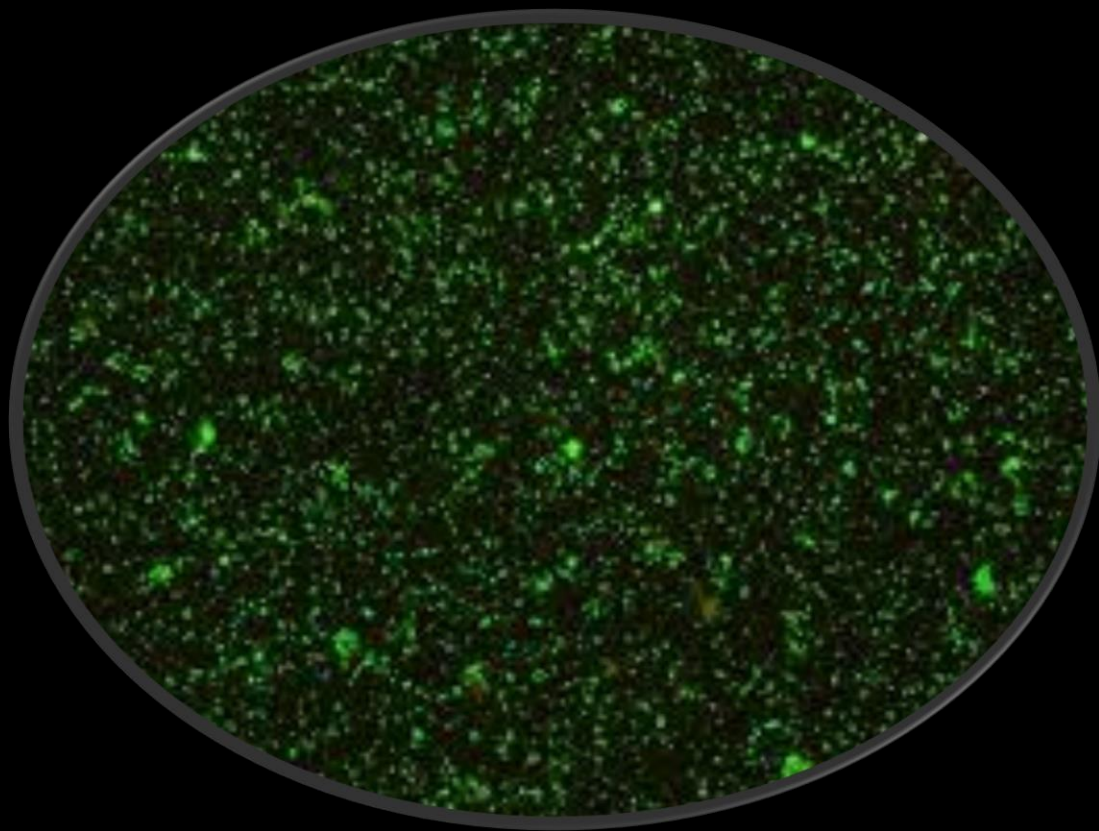


IFI: Inmunofluorescencia indirecta

Serología: IFI (inmunofluorescencia indirecta)



+ Suero (Ac) + Ac^{*}



Serología: IFI (inmunofluorescencia indirecta)

Formas agudas (antígeno fase II):

IgG $\geq 1/128$

IgM $\geq 1/32$

Formas crónicas (antígeno fase I):

IgG $\geq 1/800$

Seroconversión (x4) 2-4 semanas

Problemas



¿Solución?



EIA
(Enzimoinmunoanálisis)
CMIA
(Quimioluminiscencia)

TABLE 3 Phase II IgG: statistical analysis of five commercial ELISA kits compared to IFAT^a

ELISA test phase II IgG	Total no. of tests	No. of IFAT-positive results	% (95% CI)		P (χ^2 test)
			Sensitivity	Specificity	
Virion/Serion	70	38	68.42 (51.35–82.5)	100.00 (89.11–100.00)	3.59E–09
Biomed	68	38	55.26 (38.3–71.38)	100.00 (88.43–100.00)	9.70E–07
Mikrogen	68	38	68.42 (51.35–82.5)	100.00 (88.43–100.00)	8.17E–09
IBL	68	38	76.32 (59.73–88.56)	100.00 (88.43–100.00)	2.65E–10
Abbott	70	38	100.00 (90.75–100.00)	100.00 (89.11–100.00)	5.93E–17

^aThe values for each test are reported as the determined Q fever phase II IgG level versus the IFAT result. 95% CI, 95% confidence interval.

TABLE 4 Phase II IgM: statistical analysis of four commercial ELISA kits compared to IFAT^a

ELISA test phase II IgM	Total no. of tests	No. of IFAT-positive results	% (95% CI)		P (χ^2 test)
			Sensitivity	Specificity	
Virion/Serion	43	29	93.1 (77.23–99.15)	50.00 (23.04–76.96)	1.13E–03
Biomed	43	29	89.66 (72.65–97.81)	64.26 (35.14–87.24)	2.20E–04
Mikrogen	43	29	79.31 (60.26–92.01)	64.26 (35.14–87.24)	4.94E–03
IBL	43	29	75.89 (56.46–89.7)	64.26 (35.14–87.24)	1.07E–02

^aThe values for each test are reported as the determined Q fever phase II IgM level versus the IFAT result. 95% CI, 95% confidence interval.

Diagnóstico mediante PCR



Jothimani Pradeep et al. Diagnosis of Acute Q Fever by Detection of Coxiella burnetii DNA using Real-Time PCR, Employing a Commercial Genesig Easy Kit. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2017 Sep, Vol-11(9): DC10-DC13

Sensibilidad, especificidad, VPN y PPV: 66,67%, 100%, 100% y 98,57%



Young-Rock Jang. Molecular detection of Coxiella burnetii from the formalin-fixed tissues of Q fever patients with acute hepatitis. PLOS ONE, July 3, 2017

Sensibilidad 73%

2 primeras
semanas de
enfermedad



Pierre-Edouard Fournier and Didier Raoult. Comparison of PCR and Serology Assays for Early Diagnosis of Acute Q Fever. Journal of Clinical Microbiology, Volume 41, Issue 11, November 2003, Pages 5094-5098



Fiebre Q crónica

Por un mecanismo indefinido, *C. burnetii* puede establecer una infección persistente que resulta en fiebre Q crónica.

- Casos endocarditis y otras infecciones cardiovasculares.
- Raros, pero alta mortalidad (7-13%) (*).
- Factores riesgo: Valvulopatía, cirugía vascular, prótesis cardíaca/vascular, aneurismas.
- Tratamiento prolongado (doxiciclina e hidroxiclороquina) + serología y ecografía 4-6 meses.

(*) MMWR. Recommendations and Reports : Morbidity and Mortality Weekly report. Recommendations and Reports, 01 Mar 2013, 62(RR-03):1-30

“Tratamiento

Infecciones sintomáticas: Doxiciclina (200 mg/día)- 14 días

Alternativas:

- Minociclina, claritromicina (500 mg dos veces al día)
- Fluoroquinolonas (ofloxacina 200 mg tres veces al día o pefloxacina 400 mg dos veces al día).
- Cotrimoxazol (160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol dos veces diariamente)



Coxiella burnetii, bacteria resistente: persistencia medio ambiente y propagación aérea.



Importante factor epidemiológico: contacto con medio rural o ganado.



Alta sospecha clínica ayudará a un mejor diagnóstico microbiológico.



PCR poco accesible, tiempo muy limitado de eficacia.



Nuevas técnicas ELISA/CMLA, son de gran ayuda pero sin olvidar la IFA como gold standar.
