

Agentes patógenos de interés médico transmitidos por garrapatas

Ana L. García-Pérez

Departamento de Sanidad Animal

NEIKER- Instituto Vasco de Investigación y Desarrollo Agrario

Jornada de Transferencia I+D:
Vectores y agentes patógenos transmitidos
14 abril 2016

Garrapatas que pican a las personas



Estudio de 3059 garrapatas:

- 43,2% *Ixodes ricinus*
- 13,9 % *Rhipicephalus bursa*
- 11,6% *Dermacentor marginatus*
- 10,8% *R. turanicus*
- 10,9% *Hyalomma marginatum*
- 3.5% *Haemaphysalis punctata*
- 3,3% *R. sanguineus*
- 1,9% *D. reticulatus*
- 0,85% *H. lusitanicum*
- 0,16% *I. hexagonus*
- 0,14% *Argas reflexus*
- 0,06% *H. inermis*
- 0,06% *I. canisuga*
- 0,03% *I. ventalloi*
- 0,03% *R. pusillus*



Enfermedades más importantes

- ★ Enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi* s.l.)

Anaplasmosis (*Anaplasma phagocytophilum*)

- ★ Riquetsiosis (Fiebre botonosa, TIBOLA, etc)

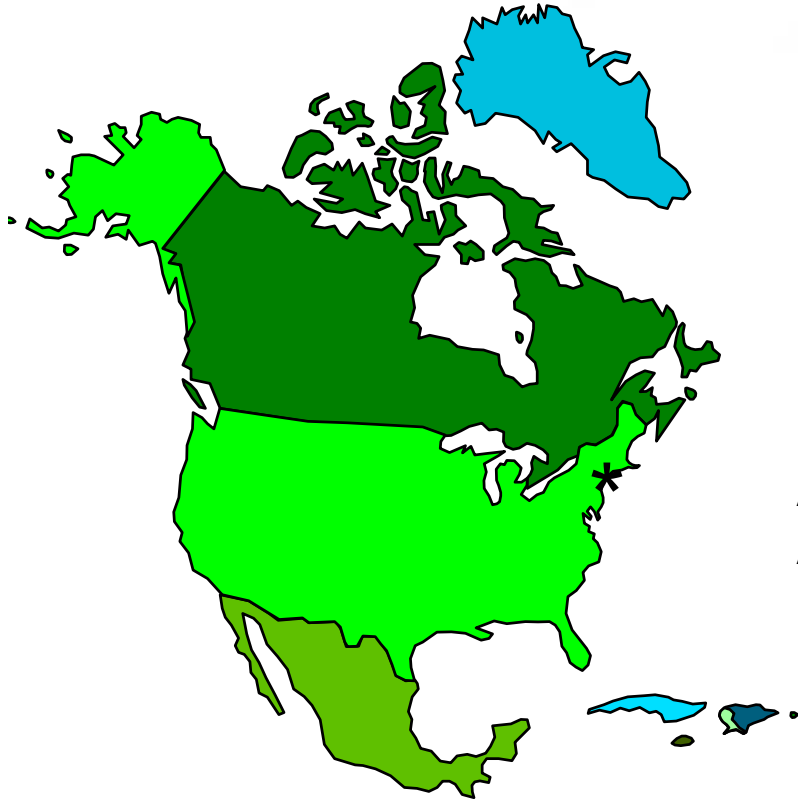
- ★ Encefalitis víricas transmitidas por garrapatas

Piroplasmosis (*Babesia* sp.)

- ★ Tularemia (*Francisella tularensis*)

Nuevos patógenos zoonóticos? (*Neoehrlichia mikurensis*)

Enfermedad de Lyme



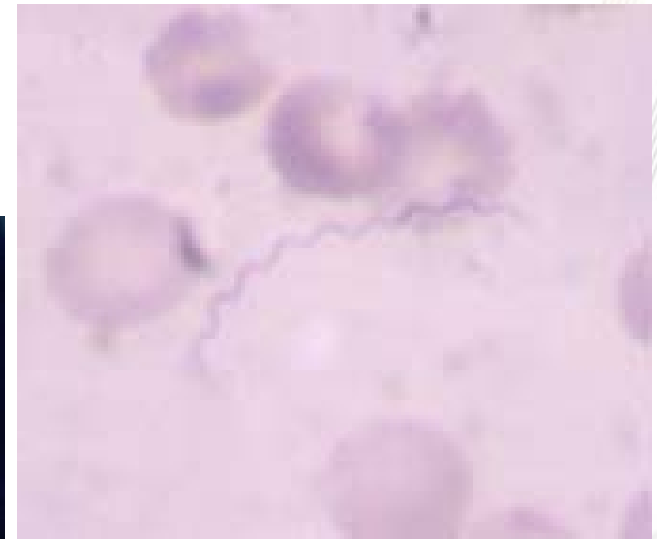
Epidemia de artritis en Lyme (USA) (1975)

Intensos estudios para descubrir su causa

Asociación con garrapatas (1978)

Aislamiento de una bacteria de las garrapatas (1982)

Descubrimiento de *Borrelia burgdorferi* (1984)



Borrelia burgdorferi sensu lato

Genoespecie

Origen del Nombre

Distribución

★ <i>B. burgdorferi sensu stricto</i>	En honor del Dr. Burgdorfer	EEUU, Europa
★ <i>B. garinii</i>	En honor del Dr. Charles Garin	Eurasia, Japón
★ <i>B. afzelii</i>	En honor del Dr. Arvid Afzelius	Eurasia, Japón
<i>B. japonica</i>	Primer aislamiento en Japón	Japón
<i>B. arderansonii</i>	En honor al Dr. John Anderson	EEUU
<i>B. tanukii</i>	A partir de <i>Ixodes tanuki</i>	Japón
<i>B. turdi</i> **	A partir de <i>Ixodes turdus</i>	Japón
<i>B. valaisiana</i>	Valle suizo de Valais	Eurasia
<i>B. lusitaniae</i>	Primer aislamiento en Portugal	Europa, Norte Africa
<i>B. bissettii</i>	En honor a Dra. M.L. Bissett	EEUU, Eslovenia
<i>B. sinica</i>	Primer aislamiento en China	China

Otras especies recientes: *B. finlandensis*

B. chilensis

B. kuentenbachii

B. bavariensis

B. spielmani

Epidemiología

- Única forma de transmisión picadura de garrapatas de especies incluidas en el grupo de *Ixodes* (*I. scapularis*, *I. pacificus*; *I. ricinus*, *I. hexagonus* y *I. persulcatus*)
- Transmisión transestadial
- Transmisión transovárica muy baja
- Reservorios animales competentes (Europa):

Micromamíferos (*Apodemus* sp, *Myodes glareolus*)

Aves, otros?

Síntomas

Picadura



(días)

Lesión en la piel



(semanas-meses)

Problemas cardiológicos, neurológicos
o reumatológicos

- bloqueo cardiaco
- meningitis, neuritis
- artritis (inflamación articular)



eritema migrans



Infección por *B. burgdorferi* en *I. ricinus* en la CAPV

	1992-1993	1995-1997	1998-2000	2003-2005	2006-2008
Nº zonas muestreo	27	10	6	10	6
Técnicas usadas	PCR (<i>osp-A</i>)	Culture PCR (<i>osp-A</i>) RFLP / SEQ	Culture PCR-RLB (16S rRNA) PCR-RLB (5S-23S rRNA)	PCR-RLB (16S rRNA) PCR-RLB (5S-23S rRNA)	PCR-RLB (16S rRNA) PCR-RLB (5S-23S rRNA)
Nº garrapatas adultas	131	64 (23)	98 (36)	288	620
Nº ninfas	2011 (234)	1471 (60)	1298 (49)		1775 (355)

	1992-1993		1995-1997		1998-2000		2003-2005	2006-2008	
	Adults	Nymphs [†]	Adults [†]	Nymphs [†]	Adults [†]	Nymphs [†]	Adults	Adults	Nymphs [†]
<i>B. burgdorferi</i> s.l.	1.5	0.1	9.3	1.5	4.1	1.8	1	2.9	3.5
<i>B. burgdorferi</i> s.s.	0	0	6.3	0.7	2	0.9	0	0.5	0.1
<i>B. garinii</i>	0.7	0.1	1.5	0.5	0	0.6	0.3	0.5	0.3
<i>B. afzelii</i>	0	0	0	0	0	0.1	0.3	0.6	0.6
<i>B. valaisiana</i>	0	0	0	0.1	2	0.9	0	0.5	0.1
<i>B. lusitaniae</i>	0.7	0	1.5	0	0	0	0	1.1	1.9

- Rango de infección en adultos: 1,0% - 9,3%
- Rango de infección en ninfas: 0,1% - 3,5%
- Las especies patógenas *B. afzelii*, *B. garinii* y *B.b.* s.s. están presentes
- Otras cepas recientemente descritas ??

Infección por *B. burgdorferi* en *I. ricinus* en la CAPV

	Densidad <i>I. ricinus</i>	% Infección	Indice de Riesgo	Cepa	Patogenicidad
PV1	1.77	1.90	3.4	<i>B. burgdorferi</i> s.s.	BP
PV2	12.43	1.40	17.4	<i>B. burgdorferi</i> s.s.	NP
PV3	6.69	1.50	10.0	<i>B. burgdorferi</i> s.s.	BP
PV4	1.80	5.60	10.1	<i>B. garinii</i>	P
PV5	4.93	1.00	4.9	<i>B. garinii</i>	BP
PV6	3.20	4.20	13.4	<i>B. garinii</i>	P
PV7	2.25	2.20	5.0	<i>B. valaisiana</i>	NP
PV8	4.00	1.30	5.2	<i>B. lusitaniae</i>	NP

NP no patógena
BP baja patogenicidad
P patógena

(Escudero y cols 2000)

Estudio del papel de los micromamíferos como reservorios

253 micromamíferos :

<i>Apodemus sylvaticus</i> (ratón de campo)	70.0%
<i>Apodemus flavicollis</i> (ratón leonado)	5.0%
<i>Myodes glareolus</i> (topillo rojo)	10.0%
<i>Crocidura russula</i> (musaraña común)	5.0%
<i>Sorex minutus</i> (musaraña enana)	0.5%
<i>Sorex coronatus</i> (musaraña de Millet)	8.0%
<i>Microtus lusitanicus</i> (Topillo lusitánico)	1.0%
<i>Rattus rattus</i> (Rata negra)	0.5%

Resultados positivos:

- 0,5 % *A. sylvaticus* (B.b.s.s.)
- 14,3 % *S. coronatus* (B. afzelii)
- 6,3 % *M. glareolus* (B. afzelii)



Estudios de seroprevalencia en la CAPV

302 individuos: diferentes grupos de riesgo

117 forestalistas

52 veterinarios

18 pastores

27 apicultores

74 recolectores de setas

14 otras actividades

- 35% con anticuerpos (106)
- 11 individuos (10%) con historia previa compatible con Lyme (EM)
- 5 individuos con síntomas neurológicos (5%)
- 37 individuos con síntomas musculo esqueléticos (35%)
- Pastores, apicultores y forestalistas: mayor seroprevalencia

Rickettsia y rickettsiosis

- Distribución mundial. Bacterias Gram negativas
- *G^o Rickettsia*
 - grupo del tifus (Typhus group-TG). Transmisión por piojos y pulgas
 - grupo de las fiebres manchadas (Spotted Fever Group) (>30 especies). Transmisión por garrapatas. 25 especies reconocidas + 11 candidatas + 7 descritas y no reconocidas

Patógenas: *Rickettsia conorii*, *Rickettsia slovaca*,
Rickettsia africae, *Rickettsia mongolitimonae*.....

Poder patógeno no determinado: *R. asiatica*, *R. tamurae*, *R. montanensis*, *R. rhipicephali*, *R. peacockii*,.....

Síntomas en personas

Tras 4-20 días de la picadura

Fiebre alta, cefalea, malestar general, dolores articulares y musculares



Aparición en el lugar de la picadura de una escara negra e indolora. En ocasiones cursa con inflamación e infección

Puede cursar con un exantema en las extremidades. No pica y persiste de 2-3 semanas

Linfadenopatía

Complicaciones neurológicas, cardíacas, digestivas o respiratorias

Rickettsiosis en Europa

R. conorii subsp *conorii*
R. conorii subsp *israelensis*
R. conorii subsp *indica*

MSF – Mediterranean spotted fever group

R. monacensis
R. aeschlimannii

MSF

No se conocen los reservorios

R. helvetica
R. massiliae

MSF – like

R. sibirica mongolitimonae

LAR (Lymphangitis Associated Rickettsiosis)

R. slovaka
R. raoultii

Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA, DEBONEL)
Scalp Eschar and Neck Lymphadenopathy after Tick Bite (SENLAT)

Otros Candidatus



Infección por *Rickettsia* sp. en *I. ricinus* de la CAPV

Nº zonas muestreo

Nº garrapatas adultas

Nº ninfas

Técnicas usadas

2003-2005	2006-2008
10	6
288	620
1775 (355)	
PCR-RLB (<i>ompA</i>) PCR-RLB (<i>gltA</i>)	PCR-RLB (5S-23S rRNA)

	2003-2005	2006-2008	
	Adults	Adults	Nymphs [†]
SFG <i>Rickettsiae</i>	0	1.3	0.5
<i>Rickettsia</i> sp.	0	0.9	0
<i>R. monacensis</i>	0	0.2	0.2
<i>R. helvetica</i>	0	0.2	0.3

Infección por *Rickettsia* sp. en otras especies de garrapatas de la CAPV

	2003-2005		
	N	Positivas	%
Garrapata:			
<i>Rhipicephalus bursa</i>	51	0	0
<i>Dermacentor reticulatus</i>	99	48	49,5
<i>Haemaphysalis concinna</i>	56	0	0
<i>Haemaphysalis inermis</i>	201	0	0
<i>Haemaphysalis punctata</i>	130	0	0

100% de las secuencias correspondientes a *R. raoultii*
(especie asociada a TIBOLA /DEBONEL/ SENLAT)

El **invierno** es la época del año en que el riesgo de transmisión de *R. raoultii* será mayor, coincidiendo con los periodos de máxima actividad de *D. reticulatus*.

Encefalitis víricas transmitidas por garrapatas

- Primera alusión histórica → S. XVIII → islas Aland (Finlandia)
 - Primera descripción médica → 1931 → Austria
 - Primer aislamiento → 1937 → Rusia
- TBEV** → arbovirus → *Flaviviridae* / *Flavivirus*

TBE → Endémica en diferentes regiones de 27 países europeos

- 70-90% de los casos cursa de forma asintomática.
- PI 3-14 días
- Síntomas pseudo-gripales (fatiga, cefalea, dolores músculo-esqueléticos y fiebre)
- 10% afección en SNC (meningitis, meningoencefalitis o meningoencefalomielitis)
- Pronóstico bueno, puede haber secuelas (parálisis, vértigos, problemas sensoriales)

VECTOR

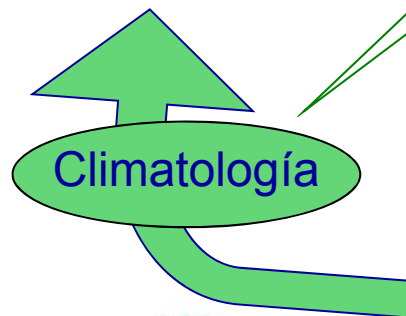
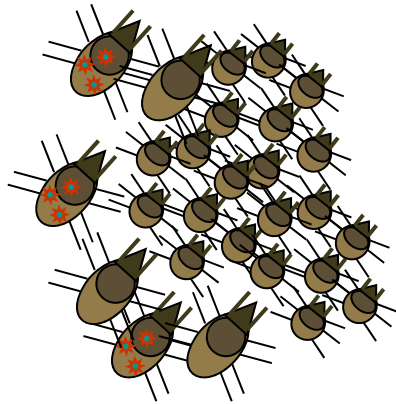
Ixodes ricinus *Ixodes persulcatus*

Transmisión transestadial



Encefalitis vírica transmitida por garrapatas (TBE)

¿Reservorio animal?



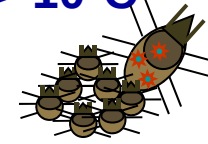
SINCRONIA ESTACIONAL

Primavera

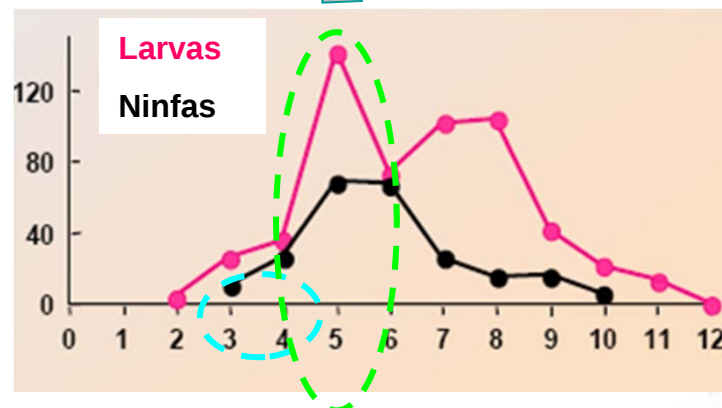


Incremento rápido de la T^a

7°C < 7-10°C > 10°C

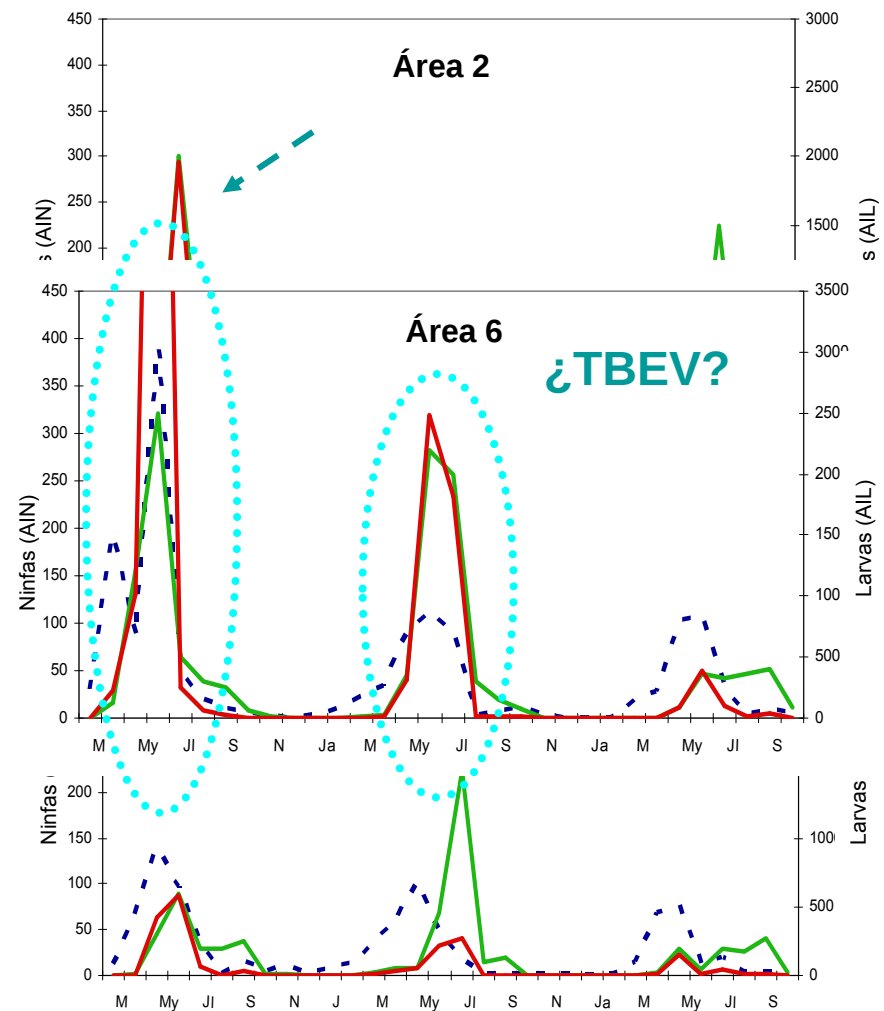
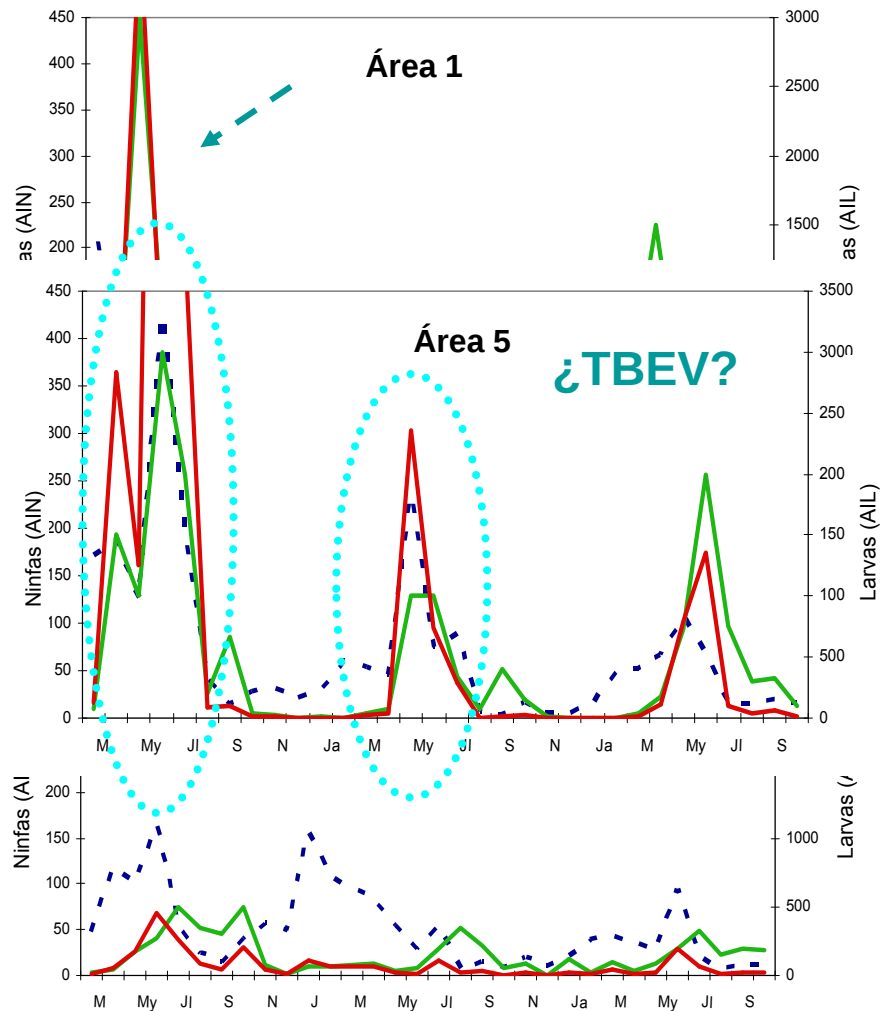


¿¿CAPV??



(Randolph y cols., 2010)

Índice de coincidencia - Larvas / Ninfas



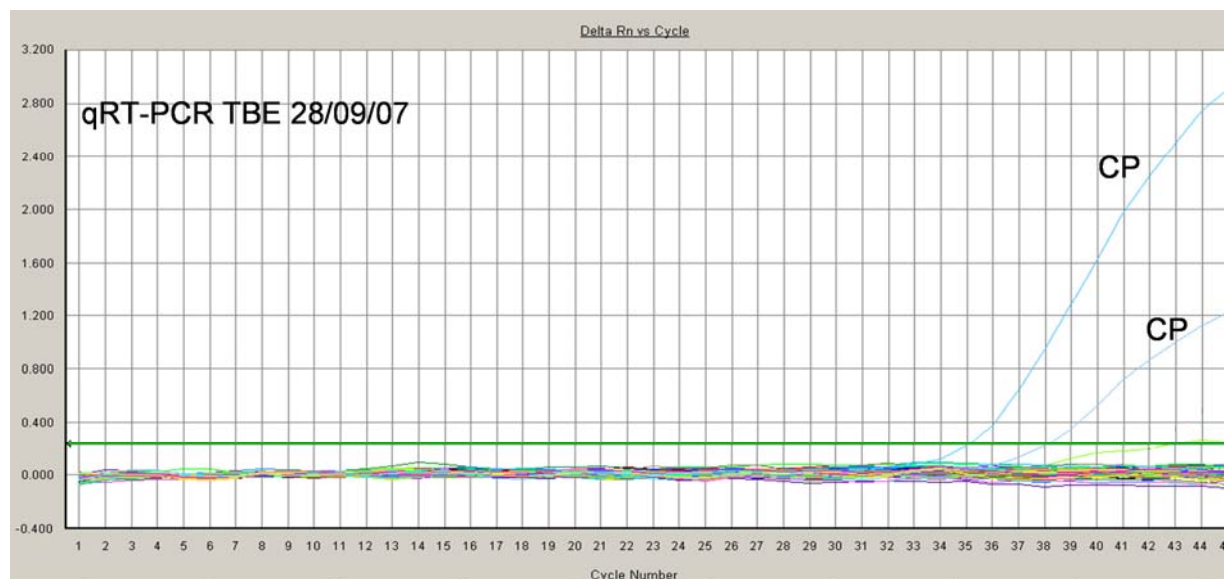
Infección por *TBE* en *I. ricinus*

qRT-PCR

❖ 630 adultos

❖ 1800 ninfas

Negativo



No detectamos la presencia de ARN de TBEV en *I. ricinus* procedentes del País Vasco y de La Rioja; por lo tanto el TBEV probablemente no está presente en estas zonas, o si lo está, su prevalencia es muy baja.

La ausencia de sincronía entre larvas y ninfas en el comienzo de la actividad primaveral, con la consecuente falta de co-alimentación de ambos estadios sobre micromamíferos, puede ser la explicación a la ausencia del TBEV en nuestro entorno.

Anaplasmosis granulocítica

- ✓ Escocia → **1932** → Ganado ovino / **1994** → 1^{er} caso humano (EE UU)
- ✓ Modelo de enfermedad emergente

Anaplasma phagocytophilum → Anaplasmataceae

Proceso febril inespecífico

- PI: 5-21 días
- fiebre elevada (>38,5°C) que dura entre 2-11 días
- escalofríos, mialgias generalizadas, dolor de cabeza severo y malestar;
- anorexia, artralgia, náuseas y tos improductiva.
- leucopenia y trombocitopenia, alteración de la función hepática, aumento moderado en la concentración sérica de las enzimas hepáticas

VECTOR

I. ricinus

I. ricinus, *I. persulcatus*

I. scapularis, *I. pacificus*

Transmisión transestadial



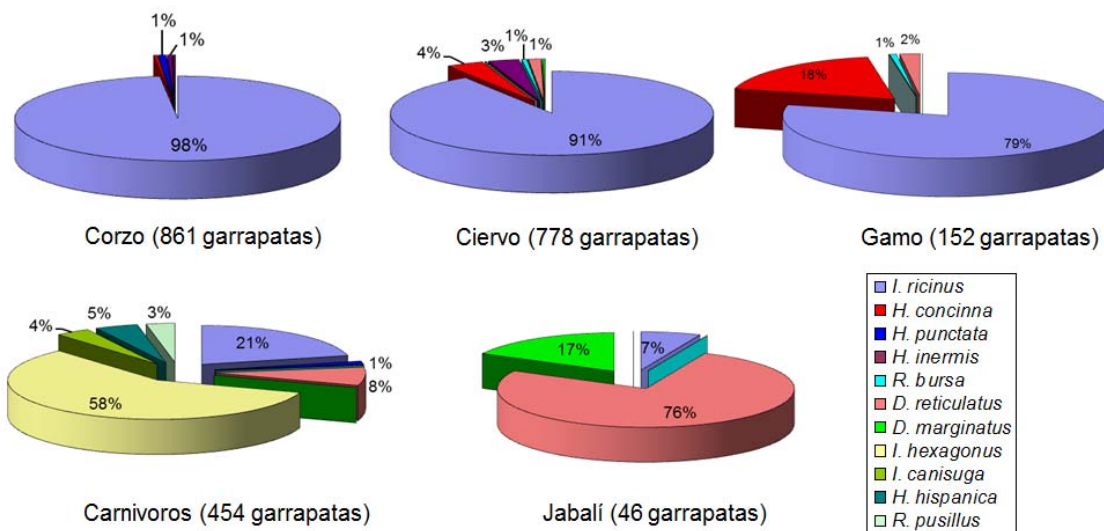
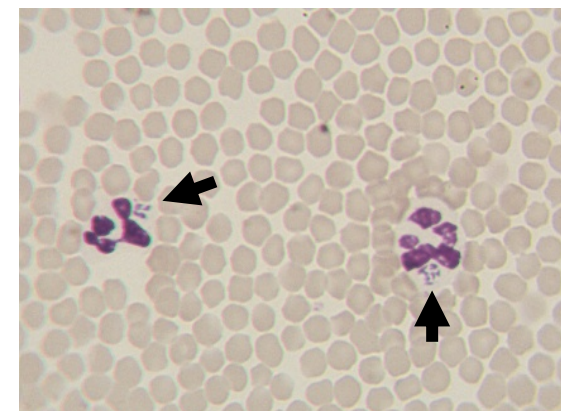
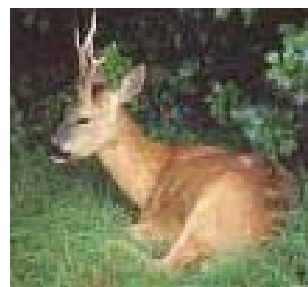
● Ixodes ricinus
★ Ixodes persulcatus

Anaplasmosis granulocítica: Epidemiología

- 2000 → La Rioja → Primer caso humano (Oteo y cols, 2001)
- País Vasco → Rumiantes → relacionado con abortos

Reservorios:

- Ungulados domésticos y silvestres
- Micromamíferos
- Aves?



	N	Positivos (%) <i>A. phagocytophilum</i>
Cervidae (Corzo)	105	64 (61.0)
Cervidae (Ciervo)	26	21 (80.8)
Cervidae (Gamo)	6	3 (50.0)
Suidae (Jabalíes)	227	0
Micromamíferos	253	3 (1.2)
Canidae	56	0
Felidae	8	0
Mustelidae	183	0
Viverridae	14	0

Infección por *A. phagocytophilum* en *I. ricinus*

Nº zonas muestreo

Nº garrapatas adultas

Nº ninfas

Técnicas usadas



% infección por
A. phagocytophilum

1992-1993	2003-2005	2006-2008
27	10	6
131 2011 (234)	288	620 1775 (355)
PCR (16S rRNA)	PCR-RLB (<i>msp2</i>)	PCR-RLB (<i>msp2</i>)

Resultados

1992-1993		2003-2005	2006-2008	
Adults	Nymphs [†]	Adults	Adults	Nymphs [†]
8.2	1	5.6	8.7	2.8

Tularemia (*Francisella tularensis* subsp. *holarctica*)

- Zoonosis que afecta a lagomorfos y pequeños roedores (*Microtus* sp)
- 1997-98: Primeros casos en España (Castilla y León), asociados a caza de liebres. Otros brotes importantes en 2007-2008.
- >1000 personas afectadas
- Brotes relacionados con aumento de la población de topillos (*M. arvalis*)

Síntomas



- Presentación brusca con fiebre, escalofríos, dolores musculares y articulares, cefalea y vómitos
- En función de la vía de transmisión se puede observar:
 - Linfadenopatía regional con o sin presencia de úlcera cutánea
 - Neumonía atípica
 - Dolor abdominal vómitos y diarrea

Tularemia: Epidemiología

Vías de transmisión

- Por vía cutánea tras la manipulación de animales infectados
- Vía aerógena
- Vía digestiva (alimentos, agua)
- Por picadura de garrapatas infectadas

Infección por *Francisella sp.* en la CAPV

Garrapata	N	Positivos <i>Francisella</i> (%)	Secuenciación
D. reticulatus	97	81 (83,5)	FLE (ST4)
R. bursa	50	0	-
I. ricinus	288	0	-
H. punctata	109	0	-
H. inermis	95	0	-
H. concinna	41	0	-

FLE = Francisella-like endosymbiont

Garrapatas (680) y micromamíferos (252) negativos *F. tularensis*
(Lopes de Carvalho y cols, 2016)

«Una garrapata nos ha cambiado la vida»

Tres vascos afectados por una infección causada por este parásito relatan su lucha y su búsqueda de un tratamiento en el extranjero

IRAITZ VÁZQUEZ

IRÚN. La picadura de una garrapata les ha «cambiado la vida». Lo que en un principio era un escozor sin importancia, en un abrir y cerrar de ojos se convirtió en dolores de cabeza, mareos, pérdidas de memoria o parálisis de parte del cuerpo. Andrea Iglesias, Jone Muñoz y Alfonso Pérez, afectados de la enfermedad de Lyme, una infección provocada por un ácaro que transmite la bacteria de la Borrelia, viven desde hace varios años su propia odisea.

El calvario de Andrea comenzó en 2007 cuando una garrapata le picó en la cabeza. Los que en un principio era una simple picadura se fue convirtiendo en una infección. «Me recetaron antibióticos durante diez días», relata esta vecina de Irún, de 39 años. Los síntomas desaparecieron, pero su segundo embarazo hizo que volvieran aún con más fuerza en 2010. Dolores de cabeza, mareos y pérdidas de memoria a corto plazo



Andrea, Jone y Alfonso comparten sus experiencias en la lucha que siguen contra la enfermedad. ■ LUSA

eran parte de un día a día que se convirtió en un infierno. Las pruebas que le realizaban no concluían qué le ocurría, por lo que decidió comenzar a investigar por su cuenta: «Leyendo e informándome me di cuenta de que podía ser algo relacionado con aquella picadura de garrapata».

El siguiente paso fue mandar una

analítica a un laboratorio alemán en marzo del año pasado, una iniciativa que le valió para ver algo de luz al final del túnel. «En el test di positivo en la enfermedad de Lyme y comenzaron a tratarme con antibióticos». Pero después de seis semanas medicándose, los síntomas de la enfermedad no desaparecieron. Tras

acudir a un sinfín de especialistas, decidió a Bélgica para consultar a una experta en Lyme. «Ahora los síntomas vienen y van, tengo mis baches, pero noto una gran mejoría», afirma.

Con solo once meses

Amara tenía once meses cuando le

a día. «Hasta septiembre no tenemos que volver a la consulta», se felicita Muñoz.

A Alfonso Pérez no se le olvidará fácilmente el fin de año de 2013. Los vértigos y palpitaciones extrañas fueron los primeros síntomas, «pero no les di demasiada importancia». Los meses fueron pasando hasta que «un día en Londres se me paralizó parte del cuerpo. Acudí a un médico británico que me dijo que podía ser un ictus». Aunque los resultados salieron normales, decidió volver a San Sebastián. Internet fue la fuente de información para este donostiarra de 26 años, ya que los médicos no daban con el diagnóstico. «Comencé a medicarme por mi cuenta y los síntomas empezaron a remitir», indica. Pero los médicos no estaban del todo convencidos de que esta mejoría fuera por los antibióticos. «Me dijeron que la medicina estaría enmascarando la enfermedad, pero cuando lo dejé empeoré. En una semana perdí casi toda la visión del ojo izquierdo y prácticamente no podía ni andar. Me encerré en casa», asegura.

Pero hace una mes encontró su tabla de salvación: «Acudí a una especialista en Santander y ella me diagnosticó de Lyme». A principios de esta semana viajó a San Diego (EE UU) para acudir a uno de los mejores especialistas en esta enfermedad.

«La sensación es que aquí debemos ir al médico y convencerle de lo que tenemos, muchas veces porque no conocen la enfermedad. Nos sentimos desprotegidos porque la mayoría de ellos creen que en dos semanas la enfermedad desaparece».

Referencias

1. Arteaga, F; Golightly, M.G; García-Pérez, A.L.; Barral, M; Anda, P; García-Moncó, J.C. (1998). Disparity between serological reactivity to *Borrelia burgdorferi* and evidence of past disease in a high-risk group. *Clinical Infectious Diseases*. 27 (5): 1210-13.
2. Barandika J. F., Hurtado A., Gil H., Escudero R., Barral M., Jado I., Anda P., García-Pérez A. L. (2007). Tick-borne zoonotic bacteria in wild and domestic small mammals in Northern Spain. *Appl Environ Microbiol* 73: 6166-6171
3. Barandika, JF, Hurtado, A. Garcia-Sanmartin, J. Juste, RA, Anda, P, Garcia-Perez, AL (2008). Prevalence of Tick-Borne Zoonotic Bacteria in Questing Adult Ticks from Northern Spain. *Vector Borne Zoonotic Dis* 8:829-835.
4. Barandika, JF, Hurtado, A. Juste, RA, Garcia-Perez, AL. (2010). Seasonal Dynamics of *Ixodes ricinus* in a 3-Year Period in Northern Spain: First Survey on the Presence of Tick-Borne Encephalitis Virus. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*, 10: 1027-1035.
5. Barral M., García-Pérez A.L., Juste R.A., Hurtado A., Escudero R., Sellek R.E., Anda P. (2002.) Distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* ticks from the Basque Country, Spain. *J Med Entomol* 39: 177-184
6. Barral, M.; Benedicto, L.; Gil, H.; Juste, R.A.; García-Pérez, A.L. (1999). Detection of *Ehrlichia phagocytophila* ADN in *Ixodes ricinus* from areas in the North of Spain. En: "Rickettsiae and rickettsial diseases at the turn of the third millenium". Raoult, D. and Brouqui, Eds. Elsevier. 428-431.
7. Escudero R, Barral M, Pérez A, Vitutia MM, García-Pérez AL, Jimenez S, Sellek RE, Anda P. (2000). Molecular and pathogenic characterization of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates from Spain. *J Clin Microbiol* 38: 1026-4033
8. Fernandez Soto P. (2003). Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca.
9. García-Pérez AL, Oporto B, Espí A, Del Cerro A, Barral M, Povedano I, Barandika JF, Hurtado A. (2016). Anaplasmatidae in wild ungulates and carnivores in northern Spain. *Ticks Tick Borne Dis*. 7(2):264-9.
10. García-Pérez AL, Barandika J, Oporto B, Povedano I, Juste RA (2003). *Anaplasma phagocytophila* as an abortifacient agent in sheep farms from Northern Spain. *Annals of N.Y. Acad. Sci* 990: 429-432
11. Gil H, Barral M, Escudero R, García-Pérez AL, Anda P. (2005). Identification of a New *Borrelia* Species Among Small Mammals in Endemic Lyme Disease Areas in Northern Spain. *Appl Environ Microbiol* 71: 1336-1345.
12. Lopes de Carvalho I, Toledo A, Carvalho CL, Barandika JF, Respcio-Kingry LB, Garcia-Amil C, García-Pérez AL, Olmeda AS, Zé-Zé L, Petersen JM, Anda P, Nuncio MS, Escudero R. (2016). Francisella species in ticks and animals, Iberian Peninsula. *Ticks Tick Borne Dis*. 7(1):159-65.
13. Oteo JA, H Gil, M Barral, AL García-Pérez, S Jiménez, A Pérez, JR Blanco, V Martinez de Artola, RA Juste (2001). Evidence of *Ehrlichia phagocytophila* genogroup and the HGE agent in ticks and humans in the north of Spain. *Epidemiol Infect*, 127: 353-358
14. Randolph SE; EDEN-TBD sub-project team (2010). Human activities predominate in determining changing incidence of tick-borne encephalitis in Europe. *Euro Surveillance*, 15 (27): 24-31.