

Francisco Pascual Velasco

# FIEBRE Q



Junta de  
Castilla y León

CONSEJERÍA DE SANIDAD Y BIENESTAR SOCIAL

---

# Fiebre Q

---

**Francisco Pascual Velasco**

Servicio de Medicina Interna  
Hospital de Laredo

Edita: JUNTA DE CASTILLA Y LEÓN  
Consejería de Sanidad y Bienestar Social

Autor: Francisco Pascual Velasco

(Fotografía de portada: Microfotografía electrónica de *Coxiella burnetii*).

I.S.B.N.: 84-7846-530-8

Dep. Legal: ZA – N° 96 – 1996

Imprime: HERALDO DE ZAMORA, artes gráficas

*Dedicado a mis padres.*

# Presentación

---

A los sesenta años de su descripción inicial, la fiebre Q sigue suscitando un gran interés. Entre los microbiólogos, por las características tan especiales de su agente causal, *Coxiella burnetii*. Entre los clínicos, por lo variado de sus manifestaciones y las dificultades de su diagnóstico y, eventualmente, de su terapia. Entre los epidemiólogos, por ser una zoonosis endémica en casi todo el mundo, que, ocasionalmente, produce brotes epidémicos con gran repercusión en la salud pública. En fin, aunque algo más tardíamente, también entre los veterinarios, que perciben en ella una importante causa tratable de infertilidad animal.

Aunque en todos estos años se ha avanzado mucho en el conocimiento del germen y de la enfermedad, todavía no se han desvelado, ni mucho menos, todas las incógnitas que encierra la única letra con la que se sigue denominando.

La presente monografía no aspira a ser más que una visión panorámica de la fiebre Q en sus distintos aspectos, pero no puede, ni por supuesto lo pretende, despejar todas las dudas que la rodean.

El trabajo se divide en tres partes. En la primera se repasa la biología de *Coxiella burnetii*, la epidemiología de la fiebre Q, sus manifestaciones clínico-patológicas, su diagnóstico, su terapia y su prevención. Se ha realizado un especial esfuerzo iconográfico, al objeto de proporcionar imágenes ilustrativas de diversos aspectos de la infección, desde la microbiología del agente causal, hasta las lesiones orgánicas producidas por éste. Al pie de diversas ilustraciones se hace una pequeña reseña del caso clínico al que corresponden, con lo que se ha intentado ejemplificar, de un modo práctico, algunas de las manifestaciones de la fiebre Q humana. Igualmente, el texto se acompaña de diversas tablas que son como resúmenes de los distintos apartados, donde el lector puede tener, de un vistazo, una idea global de lo que allí se expone. Esta sección está pensada para ser de alguna utilidad a médicos generales, veterinarios y todos aquellos interesados en el problema de las zoonosis de una manera general.

La segunda parte tiene un carácter más epidemiológico, y en ella se repasa la situación de la fiebre Q en el mundo, con un interés particular, como es lógico, por España. En esta sección se manejan conceptos expuestos en la primera parte, pero puede leerse por separado.

Por último, la tercera parte es un anexo en el que, en forma de tablas, se expone la situación actual de la seroprevalencia humana y animal de la fiebre Q en nuestro país.

El deseo del autor no es otro que interesar a más personas en el estudio de la fiebre Q. Si alguien, en algún lugar, mientras contempla un paisaje con ganado, se plantea la duda de si *Coxiella burnetii* pudiera estar presente como un problema de salud para las personas o para los animales, y se pone en marcha para averiguarlo, el esfuerzo realizado al elaborar este trabajo habrá merecido la pena.

# Agradecimientos

---

Este trabajo no hubiese sido posible sin la desinteresada colaboración de muchas personas, con las cuales, por unas u otras razones, estoy en deuda.

Quiero expresar mi sincero reconocimiento a todos aquellos colegas que me han cedido material iconográfico o que han colaborado en su ejecución:

Al Dr. Manuel L. Fernández Guerrero, de la Fundación Jiménez Díaz (Madrid), por sus ilustrativas microfotografías electrónicas de *Coxiella burnetii*, así como por las imágenes microbiológicas e histológicas de uno de sus casos de endocarditis por fiebre Q.

A la Dra. Mila Montes Ros, del Hospital Nuestra Señora de Aránzazu (San Sebastián), por su estupenda imagen por inmunofluorescencia de un cultivo de *Coxiella burnetii*.

Al Dr. Juan Antonio Sanz Salanova, Médico Especialista de Medicina Preventiva del Hospital Comarcal de Laredo (Cantabria), por sus laboriosos y espléndidos esquemas.

A la Dra. Teresa Hellín Sanz, del Hospital Ramón y Cajal (Madrid), por remitirme iconografía radiológica y biopsica de su extensa casuística de fiebre Q.

A los Dres. Rosa Soria Corón y Agustín Pijierro Amador, del Hospital Infanta Cristina (Badajoz), por proporcionarme información clínica de uno de sus casos de fiebre Q junto con las imágenes de biopsias hepáticas de gran calidad.

Deseo manifestar mi especial agradecimiento a Irene Otero Ferrío, por la revisión del manuscrito y sus orientaciones en el diseño de la portada.

Finalmente, quiero expresar mi gratitud a la Consejería de Sanidad y Bienestar Social de la Junta de Castilla y León, y en especial a D. Rufino Álamo Sanz (que también me cedió gentilmente una bella imagen de ovejas de su tierra) por el esfuerzo editorial que ha supuesto la elaboración de esta monografía.

	<u>Pág.</u>
<b>I PARTE</b>	
<b>FIEBRE Q: EL PATÓGENO Y LA ENFERMEDAD .....</b>	<b>8</b>
<b>Introducción</b>	
Aspectos generales de la fiebre Q .....	9
Aspectos Históricos de la fiebre Q .....	11
<b>Coxiella burnetii: agente causal de la fiebre Q</b>	
Ultraestructura, genoma, plásmidos y replicación .....	15
Variación de fase y lipopolisacárido .....	19
Bioquímica acidófila .....	21
Ciclo evolutivo y formas de resistencia .....	21
Infectividad e inmunidad .....	22
Cultivo .....	23
Susceptibilidad a los antimicrobianos .....	24
<b>Reservorio animal</b>	
Garrapatas y otros artrópodos .....	25
Animales salvajes .....	26
Animales domésticos .....	27
<b>Epidemiología de la fiebre Q</b>	
Ciclo salvaje y ciclo doméstico de la fiebre Q .....	32
Vías de transmisión de la fiebre Q .....	32
Grupos de riesgo para contraer fiebre Q .....	33
Fiebre Q en la población general .....	34
<b>Clínica de la fiebre Q</b>	
Fiebre Q aguda .....	37
Fiebre Q crónica .....	43
<b>Anatomía patológica de la fiebre Q</b>	
Neumonía .....	47
Hepatitis .....	47
Endocarditis .....	49
<b>Fisiopatología de la fiebre Q</b>	
Fisiopatología de la fiebre Q aguda .....	50
Fisiopatología de la fiebre Q crónica .....	51

<b>Diagnóstico de la fiebre Q</b>	
Sospecha clínica .....	54
Hallazgos generales de laboratorio .....	54
Diagnóstico específico .....	55
<b>Tratamiento de la fiebre Q</b>	
Tratamiento de la fiebre Q aguda .....	63
Tratamiento de la fiebre Q crónica .....	64
<b>Prevención y control de la fiebre Q</b>	
Medidas generales .....	66
Vacunas .....	67
<b>II PARTE</b>	
<b>DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA FIEBRE Q</b> .....	73
<b>La fiebre Q en el mundo: Introducción</b> .....	74
<b>La fiebre Q en América</b> .....	74
<b>La fiebre Q en Oceanía</b> .....	76
<b>La fiebre Q en Asia</b> .....	76
<b>La fiebre Q en Africa</b> .....	78
<b>La fiebre Q en Europa</b> .....	81
España .....	86
<b>ANEXO</b>	
<b>TABLAS DE SEROPREVALENCIA HUMANA Y ANIMAL DE FIEBRE Q EN ESPAÑA</b> .....	92
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	95

# **I PARTE**

## **FIEBRE Q: EL PATÓGENO Y LA ENFERMEDAD**

# Introducción

---

## *Aspectos generales de la fiebre Q*

La fiebre Q es una zoonosis causada por *Coxiella burnetii*, microorganismo de características muy especiales, cuya distribución es prácticamente mundial.<sup>1-4</sup> Casi todos los animales pueden actuar como reservorio del germen, aunque desde el punto de vista de la clínica humana, los ungulados domésticos son la fuente más importante de contagio, en especial el ganado ovino, caprino y vacuno.<sup>1-4</sup> En cada región del mundo, uno u otro de estos animales tiene una relevancia mayor en la aparición de casos de fiebre Q humana y, de hecho, en todos los sitios donde existe la enfermedad pueden identificarse una o varias de estas especies infectadas por *Coxiella burnetii*. El germen también ha sido hallado en otros animales domésticos, en diversos animales salvajes y en varias especies de garrapatas, pero ello, aunque trascendente en cuanto al mantenimiento de la fiebre Q en la naturaleza, tiene una importancia limitada en lo referente a la infección directa de seres humanos.<sup>2</sup>

El ganado infectado, cuando está preñado, alberga grandes cantidades de *Coxiella burnetii* en la placenta, y por lo tanto elimina masivamente el germen durante el parto, pero también puede hacerlo con la leche y otras secreciones.<sup>1-4</sup> De un modo secundario, la lana, el pelo, el estiércol de los establos y los objetos cercanos a los animales infectados se contaminan por *Coxiella burnetii*, y allí el germen puede permanecer viable mucho tiempo debido a su gran resistencia a los agentes externos.<sup>2</sup> Tanto desde las placentas y fluidos del parto como desde el ambiente contaminado se forman aerosoles en los que el germen puede ser transportado a grandes distancias con el viento. El hombre suele adquirir la infección al inhalar estos aerosoles, por lo que la fiebre Q es más frecuente en personas que mantienen contacto con el ganado o sus productos,<sup>2</sup> aunque ocasionalmente también pueden producirse infecciones a distancia, a través del aire, en sujetos en los que no se encuentra un factor epidemiológico claro. La infección mediante la ingesta de leche y derivados contaminados con *Coxiella burnetii* es teóricamente posible, aun cuando su importancia epidemiológica real parece pequeña.<sup>5</sup> Los animales infectados suelen estar asintomáticos. Sin embargo, hoy en día está comprobado que *Coxiella burnetii* es una causa de aborto entre el ganado y, en algunos lugares, constituye una causa importante de infertilidad animal.<sup>6</sup>

La fiebre Q humana abarca un amplio espectro de manifestaciones clínicas.<sup>1</sup> Probablemente la mitad de las personas infectadas no presentan síntomas o éstos son muy discretos. El resto puede aquejar un síndrome febril agudo más o menos prolongado, con cefalea, artromialgias y malestar general, bien sin ninguna otra focalidad, bien con una focalidad neumónica o hepática. Estas formas agudas tienden a su resolución espontánea aunque existen antibióticos eficaces que acortan el periodo sintomático de la infección y que, ante determinados cuadros más severos, son de uso imprescindible. Junto a las formas agudas frecuentes de la infección existe la fiebre Q crónica, muy grave y difícil de tratar, aunque afortunadamente rara, que está constituida, básicamente, por la endocarditis por *Coxiella burnetii*.

Para algunos autores,<sup>4</sup> la fiebre Q es la zoonosis más importante en los países que han controlado la tuberculosis y la brucelosis. Por lo tanto, su impacto en la salud humana y animal no debe ser subestimado. Por un lado, desde el punto de vista veterinario y ganadero, la

enfermedad acarrea pérdidas económicas claras al ser una causa reconocida de abortos.<sup>6</sup> Por otra parte, en algunas zonas endémicas, la fiebre Q aguda puede presentarse en forma de brotes epidémicos que suponen un claro problema de salud pública, con padecimientos individuales, alto coste sanitario y absentismo laboral.<sup>6</sup> Y, por último, aunque infrecuente, la forma crónica de la fiebre Q humana es una enfermedad muy grave, cuyo diagnóstico y tratamiento constituyen auténticos retos para el clínico, y que presenta una mortalidad elevada.<sup>1</sup>

## Aspectos históricos de la fiebre Q

---

La fiebre Q fue descrita originalmente por DERRICK en Brisbane (Queensland, Australia), en 1937. En su ya clásico trabajo,<sup>8</sup> DERRICK comunicó un brote epidémico de una enfermedad febril que ocurrió entre los trabajadores de un matadero de esa ciudad australiana en 1935. Por sus características le pareció una entidad infecciosa. Sin embargo, al no encontrar una explicación etiológica supuso que estaba producida por un microorganismo no conocido hasta entonces, y la denominó *Q fever* (de la palabra inglesa *query*, traducible por interrogación, duda o pregunta). Algo más tarde, BURNET y FREEMAN, a partir de tejidos de cobayas inoculados por DERRICK con sangre y orina de los enfermos, consiguieron aislar un microorganismo que identificaron con una rickettsia.<sup>9</sup>

Casi por la misma época en que DERRICK hiciera sus observaciones en Australia, en Nine Mile Creek, un lugar de Montana (EE.UU.), DAVIS y COX detectaron un agente filtrable en la garrapata *Dermacentor andersoni*.<sup>10</sup> Se trataba de un germen con características similares a una rickettsia y que era transmisible al cobaya, el cual desarrollaba fiebre y esplenomegalia. Un investigador del laboratorio sufrió, en el curso de estos estudios, un cuadro muy parecido al descrito por DERRICK en Australia.<sup>11,12</sup> Como el nuevo agente era filtrable, COX propuso por entonces la denominación de *Rickettsia diaporica* para denominarlo.<sup>13</sup>

Posteriores estudios microbiológicos y serológicos pusieron de manifiesto que el germen descrito en Australia y el hallado en garrapatas de Montana eran el mismo microorganismo, y en honor de COX y BURNET recibió el nombre de *Coxiella burnetii* que tiene desde entonces.<sup>11</sup> El cuadro clínico característico de la fiebre Q humana descrito por DERRICK en su primer trabajo,<sup>8</sup> fue detallado y ampliado posteriormente por el mismo autor en una revisión de 1973.<sup>14</sup>

Durante la Segunda Guerra Mundial, en el sur de Europa (Italia, Córcega, Grecia y otros lugares), tanto las tropas alemanas como luego las tropas aliadas, sufrieron diversas epidemias de un cuadro febril, ocasionalmente neumónico, que posteriormente pudo ser identificado como fiebre Q.<sup>15</sup> Curiosamente, los civiles residentes habituales de esas regiones parecían resistir la infección y, de hecho, se encontraba entre ellos una alta tasa de anticuerpos residuales frente a *Coxiella burnetii*.<sup>10</sup> Esto sugería que la infección era ya endémica en la cuenca mediterránea por la época de su descripción en Australia.

En las décadas siguientes, la fiebre Q se ha descrito en prácticamente todo el mundo.<sup>16</sup> En la actualidad, tan sólo algunos países como Nueva Zelanda, parecen estar libres de la enfermedad. En la última parte de esta monografía el lector interesado podrá encontrar una descripción detallada de la difusión mundial de la fiebre Q hasta fechas recientes.

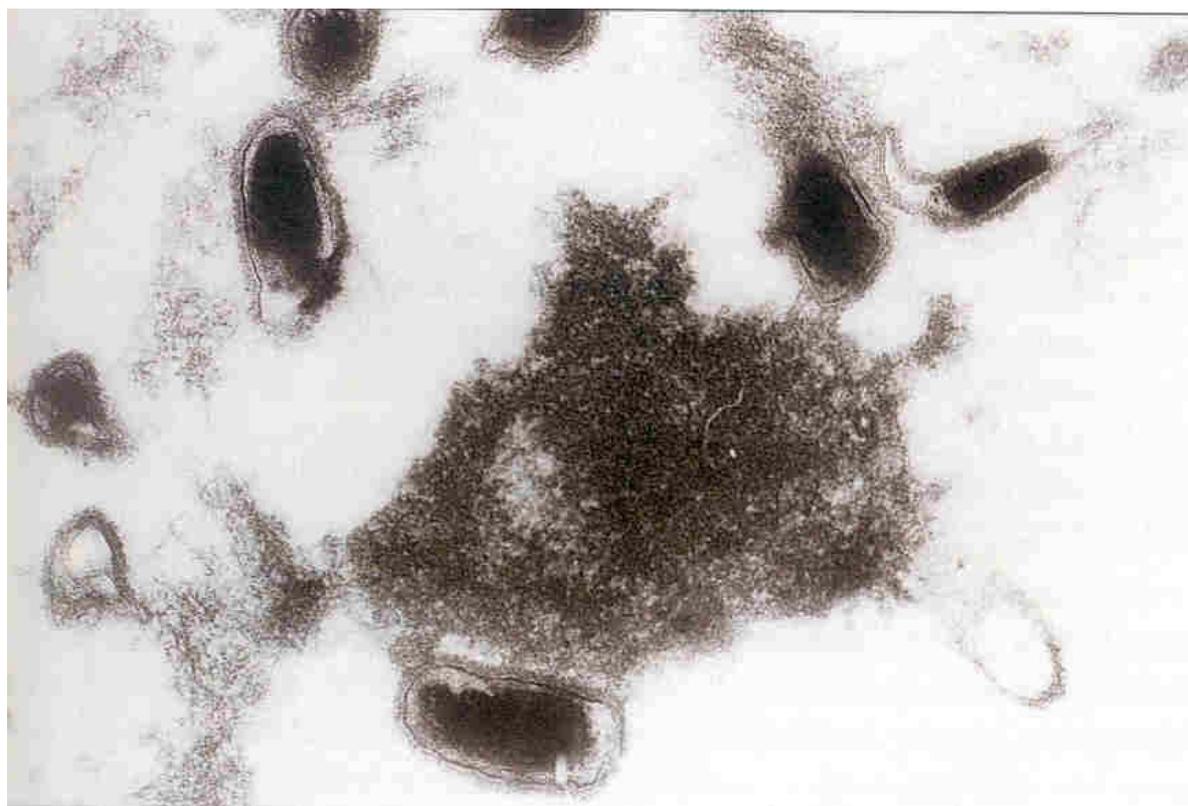
En España, los primeros aislamientos de *Coxiella burnetii* datan de 1949, cuando PÉREZ GALLARDO et al<sup>17</sup> la encontraron en tres especies de garrapatas (*Hyalomma marginatum*, *Rhipicephalus bursa* y *Rhipicephalus sanguineus*) recogidas de animales de Sevilla y Madrid. En 1950 se comunicó el primer caso español de fiebre Q humana en la provincia de Salamanca<sup>18</sup> y en 1952 se detectó la presencia de anticuerpos específicos de la enfermedad en conejos de monte y lirones en la provincia de Madrid.<sup>19</sup> En los primeros años setenta, autores finlandeses describieron tres casos de fiebre Q humana en turistas que acababan de visitar Tenerife (Islas Canarias).<sup>20</sup> A partir de la década de los ochenta, el interés por la fiebre Q se generaliza en

nuestro país, detectándose la enfermedad en todos los sitios en que se ha buscado.<sup>21</sup> Mención especial merece el primer gran brote epidémico español de fiebre Q que se dió en Murguía (Álava) en 1981.<sup>22,23</sup>

## *Coxiella burnetii*: Agente causal de la fiebre Q

---

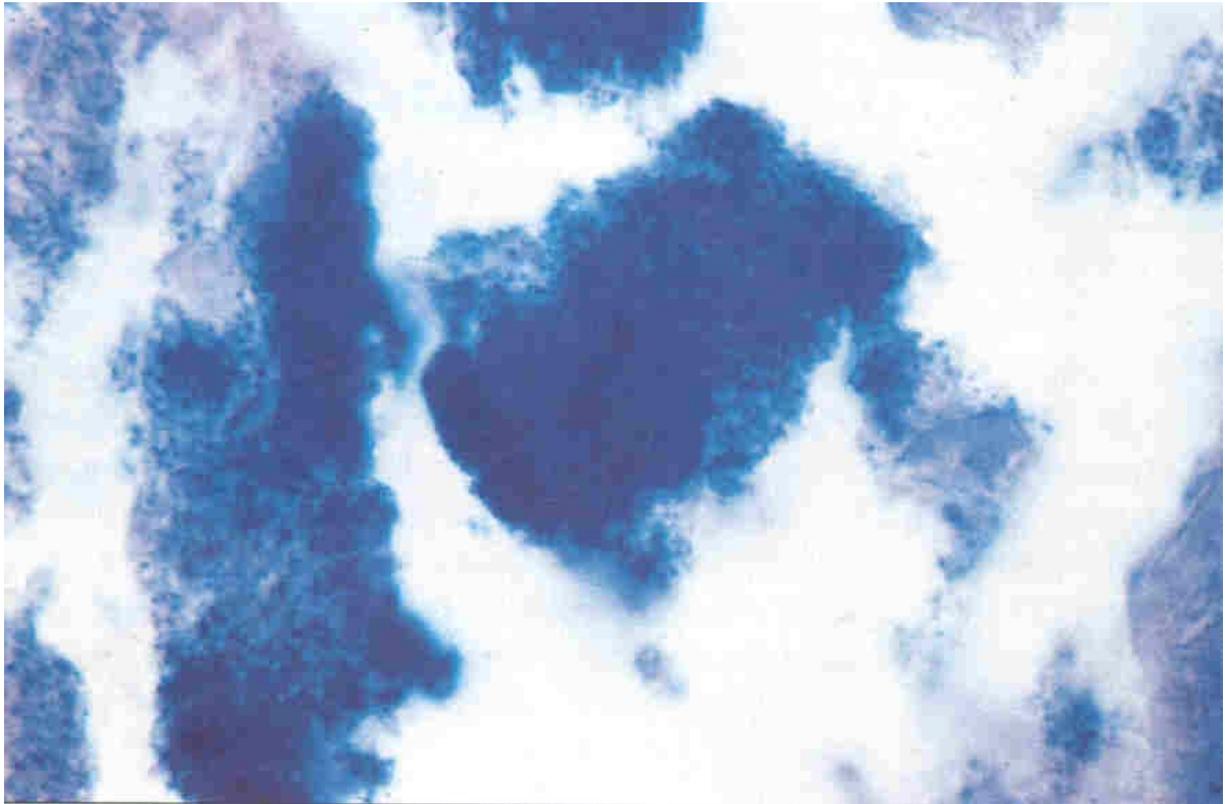
*Coxiella burnetii* es un germen parásito intracelular obligado. Se trata de una pequeña bacteria, no capsulada, inmóvil y muy pleomórfica. Su aspecto varía entre redondeada y bacilar, y sus dimensiones oscilan entre 0.4 y 1 micra de largo, y 0.2 y 0.4 micras de ancho (FIGURA 1). Crece en el interior de los fagolisosomas celulares y prolifera en ellos hasta formar vacuolas que se expanden y acaban desplazando periféricamente al núcleo de la célula huésped.<sup>24</sup> Desde un punto de vista tintorial, *Coxiella burnetii* es susceptible de teñirse por los métodos de Giemsa (FIGURA 2), Machiavello, Giménez y Stamp.<sup>7</sup> Respecto de la tinción de Gram puede comportarse como un germen grampositivo o gramnegativo en función de la técnica empleada. Así, si se utiliza como mordiente alcohol etílico/yodo puede aparecer como grampositiva.<sup>25</sup> No obstante, estudios ultraestructurales evidencian, como veremos algo más adelante, que morfológicamente guarda más parecido con las bacterias gramnegativas.<sup>26</sup> Otros métodos de visualización del germen son la inmunofluorescencia (FIGURA 3) y la técnica de la inmunoperoxidasa.<sup>27,28</sup>



**Figura 1.** Microfotografía electrónica de *Coxiella burnetii* en la que se observan varios microorganismos (cortesía del Dr. M.L. Fernández Guerrero).

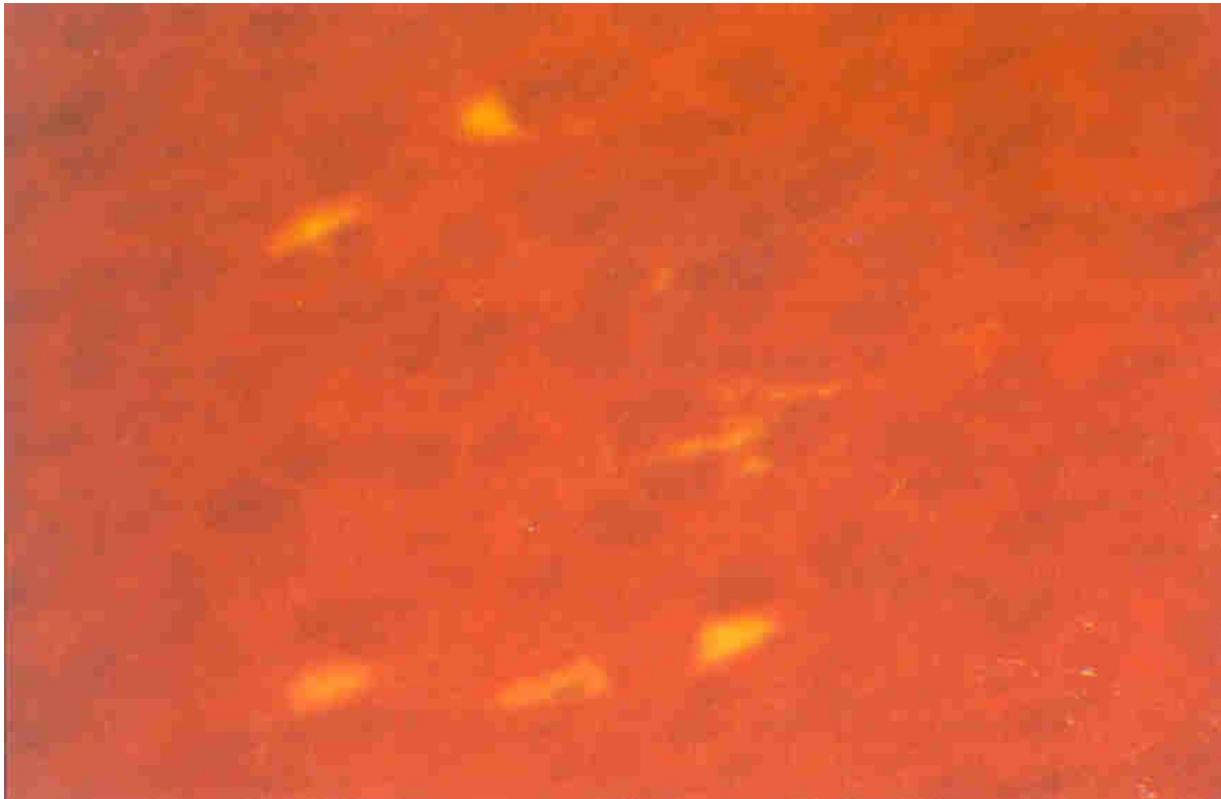
La ubicación taxonómica de *Coxiella burnetii* es un asunto realmente complicado.<sup>29</sup> Clásicamente se ha incluido a este germen en el orden de los Rickettsiales, en la familia Rickettsiaceae, y, dentro de ésta, en la tribu Rickettsiae, al lado de Ehrlichieae y Wolbachieae.

Sin embargo, debido a sus peculiares características se le adjudicó, dentro de la tribu Rickettsiae, un género aparte denominado *Coxiella*, junto a *Rickettsia* y *Rochalimea*.<sup>30</sup> Dentro



**Figura 2.** Microcolonias de *Coxiella burnetii* en válvula cardíaca en un caso de endocarditis (Giemsa, x100) (cortesía del Dr. M.L. Fernández Guerrero).

del género *Coxiella*, la única especie conocida es *Coxiella burnetii*, hecho que ha sido confirmado hace poco por medio del análisis del RNA ribosómico 16S de diferentes cepas del germen.<sup>31</sup> La taxonomía clásica respeta las enormes peculiaridades de este microorganismo (capacidad de tinción con el Gram, filtrabilidad, ausencia de reacción cruzada frente a *Proteus*, resistencia a los agentes físicos y químicos ligada a la formación de estructuras similares a endosporas, infectividad sin precisar de un artrópodo vector, bioquímica acidofílica, variación de fase, posesión de plásmidos y una particular proporción en las bases de su DNA),<sup>24</sup> pero no satisface enteramente ciertos hallazgos filogenéticos recientes. Así, se ha determinado que *Coxiella burnetii* pertenece al subgrupo gamma de las proteobacterias, en tanto que los demás gérmes de la tribu Rickettsiae se encuadrarían en el subgrupo alfa.<sup>32</sup> Es más, dentro del subgrupo gamma de las proteobacterias, *Coxiella burnetii* ha mostrado tener grandes analogías filogenéticas con el género *Legionella*.<sup>32</sup> Así pues, es posible que la taxonomía exacta de *Coxiella burnetii* sea reconsiderada en fechas próximas, con lo que este germen podría ser separado definitivamente de las rickettsias.

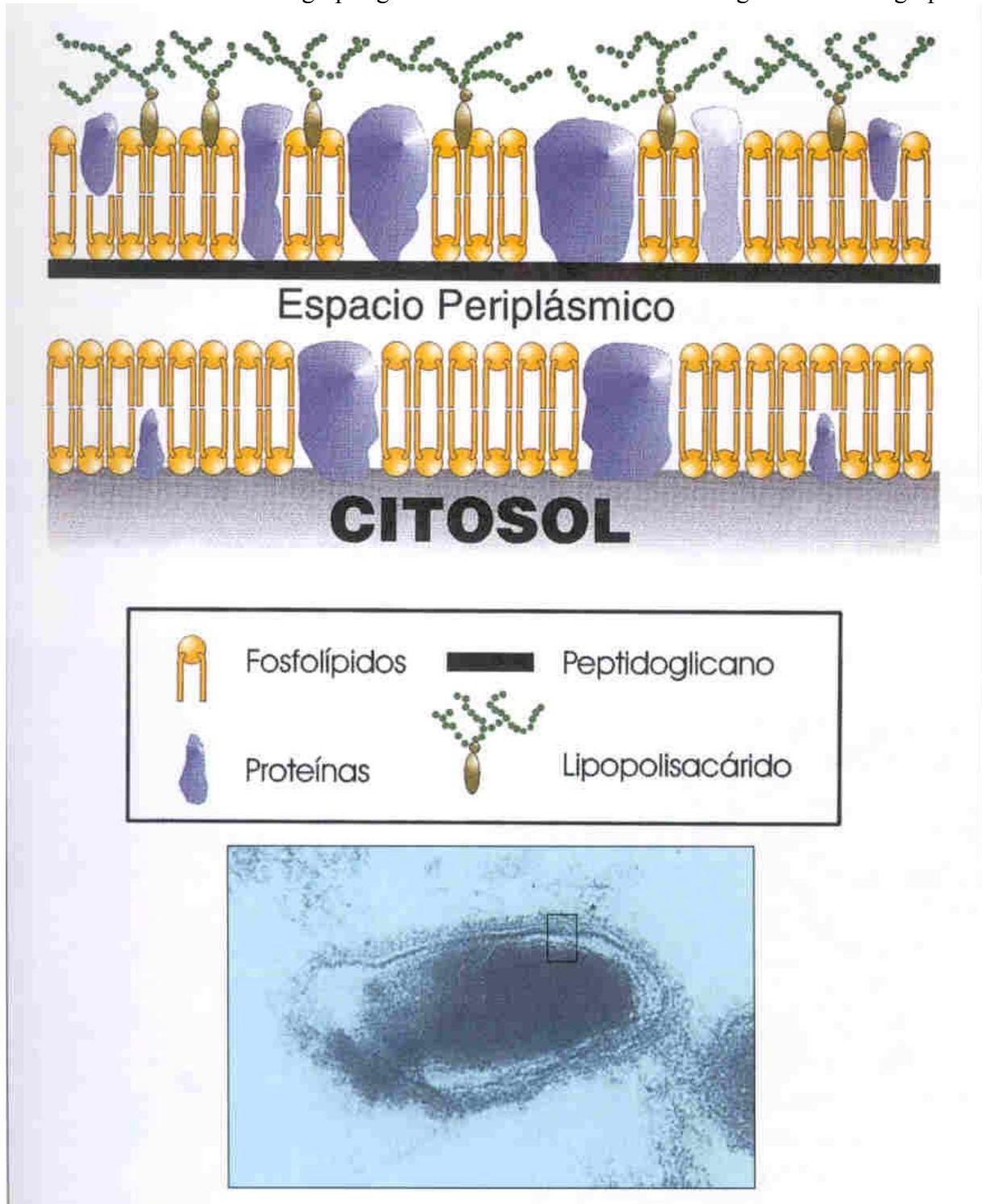


**Figura 3.** Aspecto de un cultivo de *Coxiella burnetii* en fibroblastos (células MRC-5) por el método del *shell-vial*. En la parte inferior se observa una célula muy infectada, en la que se distingue el núcleo, que está respetado (Inmunofluorescencia directa empleando un conjugado con anticuerpos específicos frente a *Coxiella burnetii*, x40) (cortesía de la Dra. M. Montes Ros).

## Ultraestructura, genoma, plásmidos y replicación

*Coxiella burnetii* posee una pared celular que se asemeja a la que presentan las bacterias gramnegativas,<sup>24,26</sup> con dos membranas, una interior y otra exterior, y una tercera capa electrodensa en el medio, adherida a la cara interna de la membrana exterior. Esta capa electrodensa estaría compuesta por peptidoglicano, aunque en el caso de *Coxiella burnetii* parece ser resistente a la acción de la lisozima.<sup>26</sup> En la membrana exterior estarían emplazados los determinantes antigénicos condicionantes de la variación de fase del germen (lipopolisacárido para la fase I y proteínas para la fase II) (FIGURA 4). Estos aspectos serán detallados más adelante. *Coxiella burnetii* posee ribosomas en todo similares a los de un microorganismo procarionta convencional y puede sintetizar proteínas.<sup>24</sup> El genoma de *Coxiella burnetii* tiene un tamaño de unos  $1.04 \times 10^9$  daltons<sup>33</sup> y está compuesto por unas 1600 Kbp,<sup>34</sup> semejante a Rickettsiae, pero con una diferente proporción citosina/guanina en las bases de su DNA. Además de este genoma cromosómico, muchas cepas de *Coxiella burnetii* (aunque no todas) contienen plásmidos. Las que no los poseen, presentan secuencias homólogas de DNA integradas en el genoma, por lo que se supone que los plásmidos o estas secuencias integradas son

imprescindibles para la supervivencia del microorganismo.<sup>34</sup> Hasta la fecha se han detectado tres tipos de plásmidos denominados QpH1, QpRS y QpDG, aunque parecen existir más.<sup>34</sup> Un estudio de un número limitado de aislamientos de *Coxiella burnetii* de diversas procedencias ha revelado la existencia de seis grupos genómicos distintos en este microorganismo. Estos grupos



**Figura 4.** Ultraestructura de la envoltura de *Coxiella burnetii*. En la parte inferior aspecto al microscopio electrónico del germen muy ampliado. Su envoltura (señalada en el recuadro) está compuesta por una doble membrana, un espacio periplásmico interpuesto y una capa de peptidoglicano adosada a la cara interior de la membrana externa; en la parte superior, visión esquematizada del área enmarcada, detallando la disposición hipotética de los diversos

componentes de la envoltura del germen (fosfolípidos, proteínas y lipopolisacárido) (cortesía del Dr. J.A. Sanz Salanova).

estarían relacionados con la patogenicidad del germen, lo cual, a su vez, podría venir determinado por la posesión de diferentes plásmidos. Así, los grupos genómicos I, II y III, aislados de garrapatas y animales, y que poseen el plásmido QpH1, causarían fiebre Q aguda en humanos, en tanto que los grupos genómicos IV y V corresponderían a cepas de *Coxiella burnetii* asociados a casos de endocarditis y a abortos en ovinos y caprinos. El grupo VI ha sido encontrado en roedores silvestre de Utah (EE.UU.) y por ahora se desconoce su virulencia.<sup>35,36</sup> Reuniendo estos datos se ha planteado una clasificación por grupos genómicos de las diferentes cepas de *Coxiella burnetii*, vinculándolas, provisionalmente, a formas específicas de enfermedad humana según su diversa dotación plasmídica. Esta clasificación se expone en la TABLA 1. Sin embargo, como veremos al hablar de la patogenia de la fiebre Q, la teoría de que existirían diferentes cepas de *Coxiella burnetii*, unas ligadas a infecciones agudas y otras que ocasionarían formas crónicas en dependencia de su dotación plasmídica, si bien resulta tentadora, ha sido puesta en duda por trabajos recientes.<sup>37, 38</sup> Así pues, el papel exacto que juegan estos plásmidos es desconocido en la actualidad.

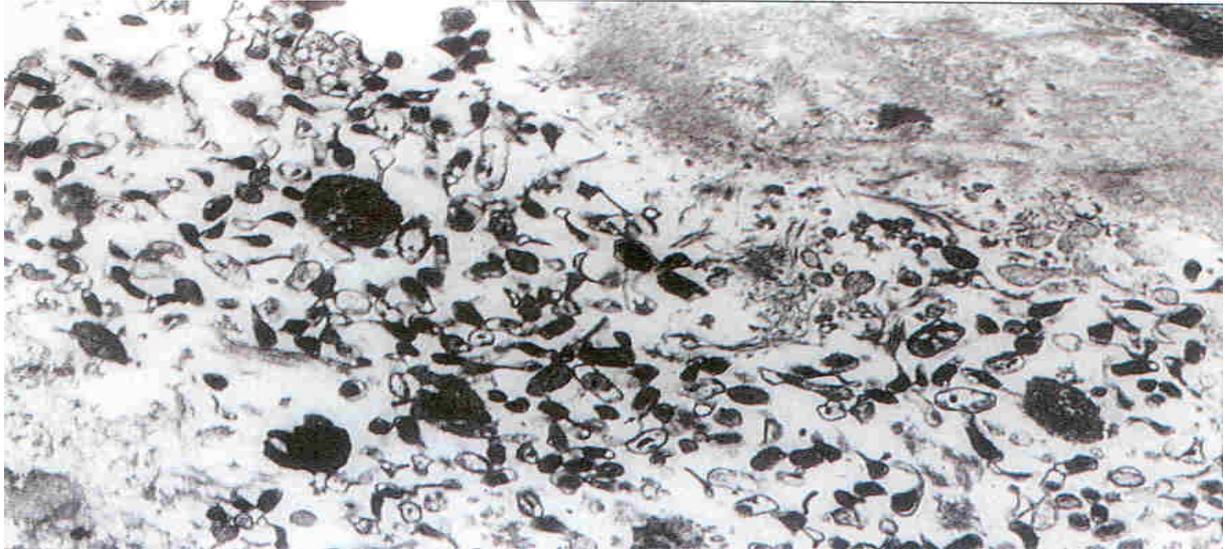
Grupo Genómico	Nombre del grupo	Cepa de Referencia	Enfermedad humana	Plásmido	
				nombre	Kb
I	HAMILTON	Nine Mile	aguda	QpH1	36
II	VACCA	Henzerling	aguda	QpH1	36
III	RASCHE	Koka	aguda	QpH1	36
IV	BIOTZERE	Priscilla	crónica	QpRS	39
V	CORAZON	S, Ko	crónica	-	-
VI	DOD	-	?	QpDG	51

**TABLA 1.** Grupos genómicos de *Coxiella*, cepas, plásmidos asociados y enfermedad humana hipotéticamente relacionada. S y Ko indican las cepas S Q217 y Ko Q229, respectivamente (adaptada de las referencias 34 y 35).

La replicación de *Coxiella burnetii* se realiza por fisión binaria, a juzgar por los estudios ultraestructurales realizados. En ellos hay datos de que ocurre una constricción de la región ecuatorial del germen y simultáneamente aparecen dos regiones nucleoides en los extremos. Ocasionalmente el germen aparece en cadenas, lo cual es una evidencia adicional de este tipo de replicación.<sup>24</sup>

Morfológicamente se distinguen dos variantes de *Coxiella burnetii*, interrelacionadas entre sí. Una de ellas se denomina variante de célula pequeña (*small cell variant*, o SCV) y la otra, variante de célula grande (*large cell variant*, o LCV). Las SCV ofrecen un aspecto compacto al microscopio electrónico y tienen un nucleoide electrodenso. Las LCV son más pleomórficas y tienen un aspecto más laxo (FIGURA 5). Ambas variantes formarían parte de un ciclo replicativo complejo que incluiría la formación de estructuras similares a endosporas y que ha sido descrito, en observaciones "in vitro", por McCAUL y WILLIAMS<sup>39</sup>(FIGURA 6). En resumen, según estos autores el ciclo comenzaría con la entrada, mediante fagocitosis, de las

SCV en una célula eucariótica. Una vez situadas las SCV en el fagolisosoma, el germen se multiplicaría por fisión binaria y se diferenciaría en LCV. Estas últimas podrían presentar una diferenciación esporogénica en uno de sus polos, separándose una estructura densa y compacta de un diámetro entre 130 y 170 nanómetros. Esta formación constituiría la forma de resistencia de *Coxiella burnetii*, capaz de persistir durante mucho tiempo en condiciones adversas fuera de un ser vivo. Ulteriormente podría incorporarse de nuevo en el interior de una célula eucariótica y diferenciarse en SCV y en LCV. Al parecer, cualquiera de las tres formas de *Coxiella burnetii* (estructuras similares a esporas, SCV y LCV) serían infectantes.<sup>5</sup> Como veremos más adelante, recientes estudios apuntan a que un ciclo igual puede darse en garrapatas y también asociado a infección crónica en humanos



**Figura 5.** Microfotografía electrónica a pequeño aumento de *Coxiella burnetii*, en la que se aprecia el gran pleomorfismo del germen. Se observan formas grandes, formas pequeñas y en estructuras que remedian esporas. Para más detalles, véase texto (cortesía del Dr. M.L. Fernández Guerrero).

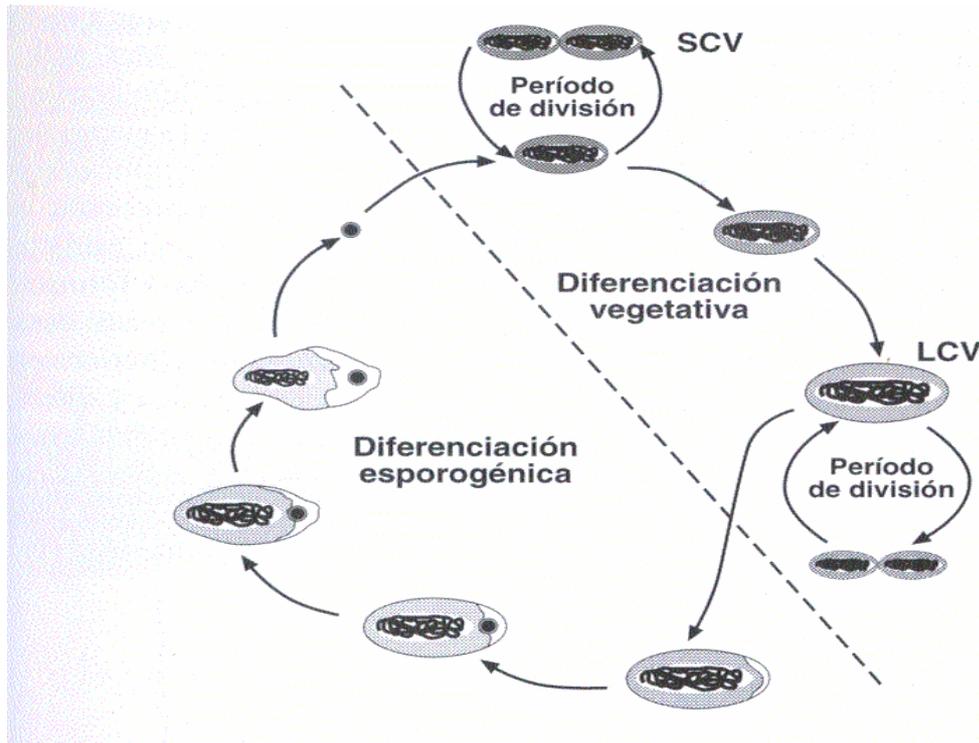


Figura 6. Ciclo evolutivo de *Coxiella burnetii*, basado en el trabajo de McCaul y Williams (ref. 39); para más detalles, véase texto (cortesía del Dr. J.A. Sanz Salanova).

## Variación de fase y lipopolisacárido

Un fenómeno peculiar y exclusivo de *Coxiella burnetii* es el de la llamada "variación de fase". Se trata de un fenómeno conocido desde hace años y detectable mediante métodos serológicos.<sup>40,41</sup> En la naturaleza, en los animales y en las garrapatas, el germen está en fase I. En el laboratorio, tras pases seriados en huevos embrionados, el germen sufre un cambio antigénico y evoluciona a la fase II. Clásicamente se ha afirmado que si el germen en fase II es reinoculado a un animal, vuelve de nuevo a la fase I.

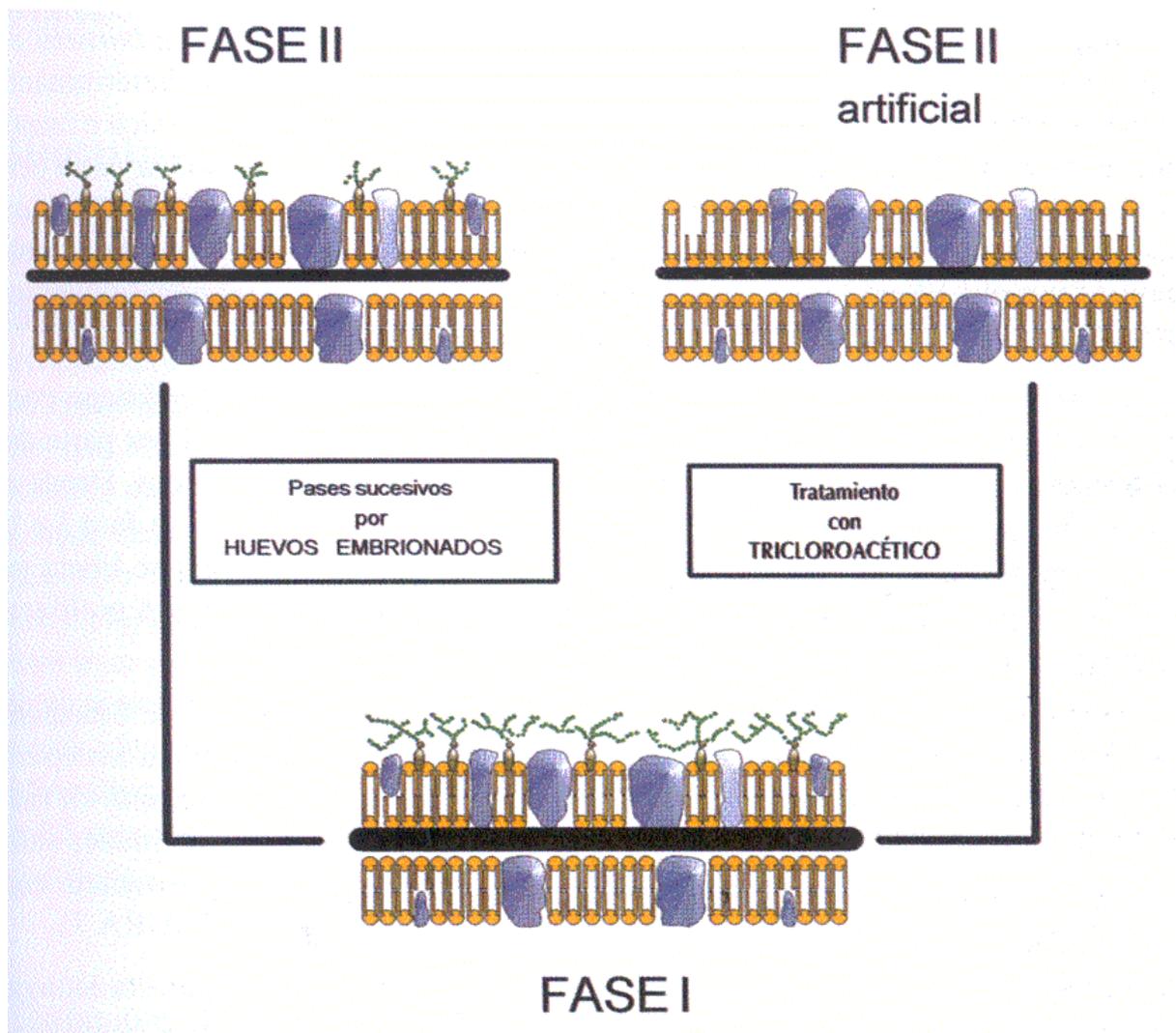
Sin embargo, estudios detallados muestran que si se realiza un número suficientemente grande de pases por huevos embrionados, todos los gérmenes pueden pasar de fase I a fase II. Si esta cepa de *Coxiella burnetii* pura en fase II se reinocula a un animal de experimentación, el germen es destruido por fagocitosis inespecífica y ya no se puede recuperar. Por el contrario, si el número de pases por huevos embrionados es limitado, de modo que no todos los gérmenes hayan mutado de fase I a fase II, es posible la recuperación de *Coxiella burnetii* en fase I tras la reinoculación animal.

La reversibilidad de fase dependería, por tanto, de que se mantuviera, entremezclada con gérmenes en fase II, una pequeña población de gérmenes en fase I, más resistente, a partir de la cual se restablecería la fase original de la cepa. Por lo tanto, se piensa que el cambio de fase es, en sí mismo, un proceso irreversible, y vendría condicionado por mutaciones cromosómicas que afectarían, paulatinamente, a varios pasos de la síntesis del lipopolisacárido (LPS) de la envoltura del microorganismo cuando éste prolifera en un ambiente no hostil.<sup>42,43</sup> El componente principal

de *Coxiella burnetii* que cambia entre las dos fases es precisamente su LPS, en tanto que el componente proteico de la pared esencialmente no varía.<sup>43</sup> No existen diferencias morfológicas entre las dos fases de *Coxiella burnetii* y las dos poseen los mismos plásmidos. Sin embargo, la fase I es virulenta, en tanto que la fase II lo es poco o nada. El LPS de la fase I es mucho más complejo que el de la fase II y presenta largas cadenas laterales de azúcares (galactosaminorunil-alfa-1-6-glucosamina, virensa y dihidrohidroxiestreptosa) que no existen en la fase II.<sup>44</sup> El antígeno de *Coxiella burnetii* en fase I está ligado al LPS complejo que posee y que, además, es un determinante mayor de la virulencia del germen.<sup>43</sup> El LPS de la fase II es bioquímica e inmunológicamente distinto. La diferencia estructural básica parece radicar en la pérdida de los azúcares de las cadenas laterales, lo que daría lugar a un LPS truncado.<sup>43</sup> Este cambio permitiría que las proteínas de la envoltura, previamente ocultas por el LPS en fase I, queden expuestas. Dichas proteínas constituyen los determinantes antigénicos de la fase II.<sup>45</sup>

La variación de fase de *Coxiella burnetii*, en resumen, es un fenómeno condicionado por el huésped, pero que implica una gran adaptabilidad por parte del germen sobre la base de cambios genéticos que son apenas conocidos. Desde el punto de vista de la economía del microorganismo, el cambio de la fase I a la fase II supone la síntesis de un LPS menos complejo, con lo que se libera un excedente energético que el parásito puede reorientar hacia su propia proliferación en un medio biológicamente favorable.

Desde un punto de vista práctico, el tratamiento de células en fase I mediante ácido tricloroacético extrae el LPS de la envoltura y desenmascara los epitopos antigénicos de la fase II<sup>45</sup>. Así se consigue obtener *Coxiella burnetii* en fase II de una forma artificial, lo cual es muy útil para disponer de cantidades suficientes de antígeno con fines diagnósticos, y también una quimiovacuna con interesantes aplicaciones en la prevención de la enfermedad (FIGURA 7).



**Figura 7.** Interpretación esquemática de los cambios sufridos en la envoltura de *Coxiella burnetii* durante el fenómeno de la variación de fase. El cambio básico radica en que, tras pases seriados del germen por huevos embrionados, el lipopolisacárido de la fase I pierde cadenas laterales de azúcares y se vuelve más sencillo (lipopolisacárido truncado), lo que permite que las proteínas queden expuestas en los gérmenes en la fase II. El tratamiento del microorganismo en fase I con ácido tricloroacético extrae el lipopolisacárido de la envoltura (junto con algunas proteínas), con lo que se obtiene una forma artificial de *Coxiella burnetii* en fase II. El extracto (lipopolisacárido más restos protéicos) se puede emplear como vacuna (para más detalles, véase texto) (cortesía del Dr. J.A. Sanz Salanova).

Estas consideraciones son fundamentales para entender la respuesta inmune del huésped frente a la infección por *Coxiella burnetii*, el diagnóstico serológico de la fiebre Q y la preparación de vacunas, y serán ampliadas en posteriores apartados de esta monografía.

Existe una analogía entre las fases I y II de *Coxiella burnetii*, los cambios del LPS y la variación lisa/rugosa de las enterobacterias, de manera que el LPS de la fase I, virulenta, equivaldría al LPS liso y el LPS de la fase II, avirulenta, al rugoso.<sup>24,46</sup> Sin embargo, el LPS de cualquiera de las fases de *Coxiella burnetii* muestra mucha menor actividad endotóxica que el de las enterobacterias (entre 100 y 1000 veces menos tóxico que el de *Escherichia coli* o el de *Salmonella typhimurium*).<sup>44,46</sup>

Se ha observado que existen diferencias estructurales y antigénicas entre los LPS de distintas cepas de *Coxiella burnetii* en fase I. Como en el caso de los plásmidos, se ha intentado vincular estas diferencias con la producción de formas agudas y crónicas de la infección.<sup>47</sup> Sin embargo, hasta ahora, esta relación no ha sido suficientemente comprobada.

## Bioquímica acidófila

Una de las características más sorprendentes de *Coxiella burnetii* es su capacidad de vivir y proliferar en los fagolisosomas de las células que infecta, en un ambiente teóricamente adverso.<sup>24</sup> Ello es debido, al menos en parte, a que posee una capacidad única para desenvolverse en un pH ácido. Desde hace tiempo se sabe que este microorganismo posee la práctica totalidad de las enzimas de la glicolisis anaerobia y del ciclo de Krebs.<sup>48</sup> Lo más llamativo es que el germen es capaz de desarrollar su metabolismo en condiciones de acidosis, pero no a un pH neutro. Así, *Coxiella burnetii* puede transportar, incorporar y oxidar la glucosa y el glutamato a un pH de 4.5, mientras que el metabolismo de estos sustratos a un pH de 7 es mínimo.<sup>49</sup> Además, en las mismas condiciones de acidosis, es capaz de almacenar ATP, lo que le permite sobrevivir en el interior de las células a las que infecta.<sup>50</sup> Por otra parte, *Coxiella burnetii* posee actividad superóxido-dismutasa y catalasa, y es capaz de generar aniones superóxido a un pH de 4.5 pero no a un pH de 7.4.<sup>51</sup> Todo ello ayudaría a explicar la capacidad del germen de resistir el medio hostil del fagolisosoma.

## Ciclo evolutivo y formas de resistencia

Como ya se ha mencionado, *Coxiella burnetii* parece presentar un ciclo evolutivo en el que se producirían formas de resistencia similares a endosporas<sup>39</sup>(FIGURA 6). Sin embargo, se cree que no se trataría de auténticas endosporas como las que se pueden observar en algunas bacterias grampositivas. Así, por ejemplo, el ácido dipicolínico, que es un componente obligado de las endosporas de las bacterias grampositivas de vida libre, está ausente de las formaciones esporuladas de *Coxiella burnetii*. Es posible que otros componentes de éstas desempeñen una función parecida.<sup>52</sup> Un trabajo reciente parece venir a reforzar la idea de que, de algún modo, *Coxiella burnetii* tendría capacidad de formar endosporas: en el genoma de la cepa Nine Mile en fase I se ha detectado una secuencia de 1741 pares de bases que muestra una homología del 60% con el gen "spoIIIE" que regula la esporulación de *Bacillus subtilis*<sup>53</sup>. Se cree que la gran resistencia que presenta *Coxiella burnetii* a los factores ambientales, y que le permiten sobrevivir mucho tiempo fuera de la célula huésped sin perder su capacidad infectante, se debe a esta posibilidad del germen de presentar una diferenciación esporogénica. Esto tiene una gran importancia epidemiológica, y explica que en algunos casos clínicos de fiebre Q no se encuentre un contacto estrecho con animales.

BABUDIERI, en 1959, revisó de una forma exhaustiva la resistencia de *Coxiella burnetii* a diferentes agentes físicos y químicos.<sup>54</sup> En síntesis, se ha comprobado que el germen se mantiene viable en el suelo a temperatura ambiente hasta 4 meses; en lana, hasta 9 meses; en el agua corriente hasta 36 meses; en leche hasta 42 meses, y en las heces de las garrapatas puede sobrevivir hasta casi 2 años. Resiste media hora en agua o leche a 50° C, pero se inactiva a 85° C en siete segundos. A bajas temperaturas es capaz de sobrevivir largo tiempo; por ejemplo, a -20° C resiste más de 2 años.<sup>54</sup> También se muestra resistente a las radiaciones ultravioleta. Algunos agentes químicos precisan bastante tiempo o se muestran incapaces para inactivar al germen. Así, el formol al 0.5% precisa 3 días; el etanol al 50% requiere 15 minutos, y una solución de

hipoclorito sódico conteniendo 100 mg de cloro activo por litro, es ineficaz.<sup>54</sup> Esta gran resistencia a las condiciones ambientales permite a este germen mantener su capacidad infectante durante mucho tiempo. Como, por otro lado, el agente puede ser transportado a grandes distancias con el viento, la posibilidad de contraer la enfermedad persiste aun cuando no existan animales en la zona. Así, no es infrecuente observar epidemias de fiebre Q en el interior de núcleos urbanos de población o en lugares donde se estabularon animales en el pasado.<sup>7</sup>

## Infectividad e inmunidad

*Coxiella burnetii* es uno de los microorganismos con una capacidad infectante más elevada. En el cobaya, un solo germen es capaz de producir la infección, y se cree que en el hombre pueda ocurrir lo mismo.<sup>2</sup> No obstante, como en otras enfermedades infecciosas, la infectividad de *Coxiella burnetii* depende de diversos factores, unos relacionados con el propio germen y otros con factores del huésped.

Entre los factores del germen, uno de los primeros que llamaron la atención fue el del tamaño del inóculo. Trabajos experimentales mostraron que la posibilidad de desarrollar la enfermedad aumentaba proporcionalmente al tamaño del inóculo a la vez que el tiempo de incubación se acortaba.<sup>55</sup> Por otra parte, la infectividad también depende de la virulencia propia de cada cepa. Dicha virulencia parece vinculada, al menos en parte, a las características estructurales y antigénicas del LPS de la envoltura.<sup>46,47</sup> Como las variaciones de fase de *Coxiella burnetii* están relacionadas con cambios en el LPS, la virulencia de las fases I y II del germen son muy diferentes. De hecho, desde el trabajo de ORMSBEE et al<sup>56</sup> se sabe que la dosis infectante de *Coxiella burnetii* en el ratón es unas 2000 veces menor cuando se inocula el germen en fase I que cuando se hace en fase II. En el cobaya se precisa una dosis del germen  $10^6$  veces superior con la fase II que con la fase I para ocasionarle una infección sintomática. Más recientemente, MOOS y HACKSTADT<sup>57</sup> han comparado la virulencia de las cepas Nine Mile y Priscilla, que poseen distinto LPS, confirmando que la virulencia de las cepas en fase I es mucho mayor que la de las cepas en fase II. Así, la cepa Nine Mile en fase II no ocasiona fiebre ni seroconversión cuando se inocula a un animal, excepto que la dosis infectante sea muy alta. Por otro lado, estando ambas cepas en fase I, tampoco presentan el mismo grado de virulencia. La cepa Nine Mile en fase I es capaz de producir la infección con un inóculo de tan sólo 4 gérmenes, y se puede recuperar del bazo de los animales infectados al cabo de un mes. Por el contrario, aunque la cepa Priscilla en fase I también se mostró infectante, a juzgar por la respuesta de anticuerpos que motivó y porque se pudo recuperar viable de los animales a los 30 días postinoculación, fueron precisos más de  $10^5$  gérmenes para generar una respuesta febril en el animal<sup>57</sup>.

La respuesta inmunitaria específica del huésped frente a *Coxiella burnetii* ha sido revisada extensamente por KAZAR.<sup>58</sup> Los estudios realizados indican que tanto la inmunidad celular como la humoral juegan un papel en la eliminación del germen de los animales de experimentación, pero parece que la primera es la responsable definitiva de ese cometido, en tanto que los anticuerpos ejercerían tan sólo un papel facilitador.<sup>24</sup> La importancia preponderante de la inmunidad celular queda de manifiesto a través de diversos experimentos, como los que demuestran una respuesta celular inmune en ausencia de una respuesta de anticuerpos, los que muestran una inmunidad pasiva transferida por linfocitos T, los que evidencian una ausencia de aclaramiento del germen en ratones atímicos aun en presencia de anticuerpos y aquéllos que objetivan un empeoramiento de la infección en animales tratados con ciclofosfamida.<sup>58</sup> Además, la resistencia de los animales previamente inmunizados con diferentes preparaciones antigénicas

de *Coxiella burnetii* y expuestos a cepas virulentas del germen, se correlaciona mejor con una respuesta inmunitaria celular que con una respuesta de anticuerpos. De hecho, los test cutáneos de sensibilidad retardada se han mostrado mejores indicadores de una exposición previa al germen que la detección de anticuerpos residuales en el suero.<sup>58</sup> Por otro lado, aunque el efecto protector de los anticuerpos frente a la fase I de *Coxiella burnetii* es un hecho conocido, dicho efecto sólo se manifiesta en los animales de experimentación cuando el suero inmune se administra simultáneamente con el germen o 24 horas antes, pero no 24 horas después ni cuando se trata de un animal atímico.<sup>58</sup> Los anticuerpos que se producen en respuesta a la infección tienen capacidad opsonizante, incrementando la fagocitosis del germen por los leucocitos polinucleares y los macrófagos. Si bien en teoría este hecho podría ser teóricamente perjudicial para el huésped, dado que *Coxiella burnetii* es capaz de vivir perfectamente en los fagolisosomas celulares (con lo que la infección tendería a mantenerse), en realidad se ha demostrado que la proliferación del germen en el interior de los macrófagos se suprime al ser activados por el interferón-gamma sintetizado por los linfocitos T específicos.<sup>58</sup> Ahora bien, pese a todo la inmunidad frente a *Coxiella burnetii* no puede considerarse totalmente esterilizante, de modo que el germen podría persistir en el interior celular aun cuando la infección aguda aparentase estar controlada. Esta situación implicaría un delicado equilibrio entre huésped y parásito, que podría romperse ante circunstancias tales como inmunosupresión, cirugía, enfermedades debilitantes o el embarazo.<sup>24,58</sup> En determinados pacientes predispuestos, esta persistencia intracelular del germen podría estar en la génesis de las formas crónicas de la infección.

## Cultivo

*Coxiella burnetii* puede cultivarse en huevos de gallina embrionados y en cultivos celulares.<sup>24</sup> La inoculación del saco vitelino de un embrión de pollo de una semana produce un intenso crecimiento del germen al cabo de unos 10 días. A partir de los huevos inoculados se puede purificar el microorganismo, si bien la tarea es laboriosa y arriesgada.<sup>24</sup> *Coxiella burnetii* ha sido también cultivada en una gran variedad de células animales mantenidas *in vitro*, como células de embrión de pollo, fibroblastos pulmonares de embrión humano (células HEL), fibroblastos de ratón (células L929), células de riñón de mono verde (células Vero) y líneas celulares tumorales semejantes a macrófagos<sup>24</sup>. Una característica del germen es su persistencia en las líneas celulares infectadas, de tal manera que algunos autores han logrado mantener estos cultivos de células infectadas durante más de dos años. En términos generales, el cultivo de *Coxiella burnetii* es difícil, costoso y conlleva un gran riesgo de infección para el manipulador, por lo que suele reservarse para fines de investigación y no se usa en la clínica diaria. Sin embargo, en fechas recientes se ha ideado una técnica de cultivo del germen sobre una monocapa de células HEL dispuesta en el interior de viales herméticos (*shell vial assay*) que parece ser rentable y segura<sup>59</sup> (FIGURA 3).

## Susceptibilidad a los antimicrobianos

En estudios *in vitro*, *Coxiella burnetii* se ha mostrado, de una forma general, susceptible a las tetraciclinas, al cloranfenicol, al trimetoprim y, especialmente, a la rifampicina y a las quinolonas fluoradas. La penicilina, la eritromicina y los aminoglucósidos no son activos *in vitro* frente a este germen.<sup>60</sup> Sin embargo, recientes trabajos han mostrado que ceftriaxona<sup>62</sup> y claritromicina<sup>63</sup> tienen una acción bacteriostática *in vitro* frente a *Coxiella burnetii*, lo cual podría ser muy interesante en aquellas zonas donde la neumonía por fiebre Q sea frecuente, dadas las buenas características farmacocinéticas y de tolerancia, de esos antimicrobianos.

Uno de los problemas terapéuticos que se plantean frente a los patógenos intracelulares obligados, es conseguir concentraciones suficientes allí donde deben desarrollar su efecto. En el caso de *Coxiella burnetii* el problema se complica debido a la acidez que impera en los fagolisosomas donde prolifera este germen, lo que motiva que los fármacos eficaces consigan, como mucho, una acción bacteriostática. En este sentido, recientes trabajos han puesto de manifiesto que emplear agentes lisosomotrópicos alcalinizantes (como cloroquina o amantadina) podría lograr que antibióticos como doxiciclina tuvieran poder bactericida frente al patógeno<sup>61</sup>. En la actualidad el alcance práctico de este hallazgo es objeto de esperanzadores ensayos terapéuticos en casos de fiebre Q crónica<sup>1,65</sup>.

Otro problema del tratamiento de la fiebre Q es que se ha observado que no todas las cepas del microorganismo parecen ser igualmente sensibles a los antimicrobianos, en especial en el caso de células persistentemente infectadas. Algunos trabajos han mostrado que en estas circunstancias, al menos *in vitro*, las quinolonas fluoradas serían los fármacos más eficaces<sup>64</sup>, si bien no existe un consenso general al respecto. Los antibiogramas practicados por diversos autores en modelos de células infectadas largo tiempo muestran ciertas discrepancias, posiblemente debido a que son difíciles de realizar y de interpretar<sup>4,65</sup>.

---

## Reservorio animal

El reservorio animal de la fiebre Q es amplísimo, y abarca garrapatas, animales salvajes y animales domésticos de diversas especies. A continuación se analizan los aspectos más importantes de este tema.

## Garrapatas y otros artrópodos

Las garrapatas duras (*Ixodidae*) representan posiblemente el reservorio natural más genuino y evolutivamente más antiguo de *Coxiella burnetii*.<sup>66</sup> Los primeros estudios ya mostraron que estos ectoparásitos actúan como reservorio del microorganismo.<sup>10,17</sup> Las garrapatas constituyen un grupo de ácaros de alimentación exclusivamente hematófaga, ectoparásitos temporales de mamíferos, aves y reptiles. Para su proliferación en la naturaleza precisan de un ecosistema apropiado en el que dispongan de hospedadores, un manto de vegetación y unas óptimas condiciones de temperatura y humedad. Existen unas 650 especies distintas de garrapatas. La mayoría de ellas se alimentan de tres hospedadores distintos, mostrando una gran adaptabilidad a diversos animales salvajes y al ganado.<sup>67</sup> En la revisión efectuada por BABUDIERI<sup>54</sup>, unas 40 especies de garrapatas están implicadas como reservorio natural de *Coxiella burnetii*. Experimentalmente se ha demostrado la multiplicación del germen en el interior de las garrapatas. Así, en hembras de *Dermacentor marginatus* alimentadas a partir de cobayas previamente infectadas con *Coxiella burnetii*, se puede comprobar, en los siguientes días, una extraordinaria proliferación del germen en el intestino de la garrapata, y un desarrollo más moderado en la hemolinfa, en la saliva, en los ovarios y en el órgano de Gene.<sup>68</sup> Estudios ultraestructurales en hembras de *Dermacentor reticulatus* infectadas por *Coxiella burnetii* han puesto de manifiesto que el germen puede multiplicarse en diversos órganos del ectoparásito, e incluso se han observado las dos variantes morfológicas del microorganismo y las estructuras parecidas a esporas.<sup>69</sup> Una garrapata infectada en un estadio temprano de su desarrollo (larva) puede mantener el germen en su interior a través de los estadios sucesivos (ninfa y adulto). Según la especie a que pertenezca, puede también producirse una transmisión vertical (transovárica), aunque ésto no parece ser un hecho constante.<sup>54</sup> El microorganismo está perfectamente adaptado a vivir en el interior de las garrapatas; es más, se ha observado que su virulencia aumenta conforme realiza pases sucesivos por estos ácaros.<sup>70</sup> Una garrapata que contenga *Coxiella burnetii* puede diseminar la infección de dos maneras fundamentales: por las heces y por su mordedura. Se ha calculado que cada gramo de heces de garrapata puede llegar a contener hasta  $10^{10}$  gérmenes viables.<sup>5</sup> Un gramo de heces de *Rhipicephalus sanguineus*, diluído  $10^{-8}$  veces, resulta infectante para el cobaya.<sup>54</sup> El germen contenido en las heces desecadas de la garrapata podría transmitirse entre los animales salvajes y entre el ganado mediante inhalación, o penetrando a través de erosiones cutáneas producidas por el rascado. Por otro lado, una garrapata puede transmitir la infección en el acto de succionar sangre de un animal, al inocularle *Coxiella burnetii* con la saliva.

El papel que juegan estos ectoparásitos en el mantenimiento de la fiebre Q en el medio natural es un tema complejo y de una gran importancia en la epidemiología de la enfermedad. Se sabe que las garrapatas ocupan un lugar central en el mantenimiento de la viabilidad de *Coxiella burnetii* en la naturaleza, transmitiendo el microorganismo de unos animales salvajes a otros y, ocasionalmente, al ganado, si bien su papel directo en la producción de casos humanos de fiebre Q es despreciable. En las zonas donde se dan las condiciones para su supervivencia, las garrapatas proliferan enormemente, constituyendo un reservorio natural de la enfermedad que es virtualmente inexpugnable. Parece ser que las epidemias de fiebre Q en zonas libres de garrapatas son raras y, si aparecen, tienden a limitarse rápidamente. Por contra, en regiones muy

infestadas la fiebre Q es mucho más frecuente y los brotes epidémicos tienden a recidivar.<sup>5</sup> Con todo, en la actualidad y como más adelante se verá, la expansión de la enfermedad por prácticamente todo el mundo parece relacionarse más con la importación de ganado infectado que con la existencia local de garrapatas. En Europa, por ejemplo, donde la fiebre Q se ha extendido a lo largo de este siglo desde el sur hacia el norte, la presencia de garrapatas infectadas parece decrecer en ese mismo sentido.<sup>71</sup> Así, en el norte de España, en el Valle del Ebro, OTEO REVUELTA et al<sup>72</sup> examinaron la hemolinfa de 3.154 garrapatas mediante inmunofluorescencia indirecta, encontrando que el 7.3% de ellas estaban infectadas por *Coxiella burnetii* (las especies que mostraron una mayor positividad fueron *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* y *Haemaphysalis punctata*). Más al norte, en la actual República de Eslovaquia, REHACEK et al<sup>73</sup> en un estudio de unos 1.500 ejemplares de garrapatas de varias especies (entre las que predominaba *Ixodes ricinus*) encontró una infección inferior al 3%. En el sur de Alemania, la tasa de infección en un estudio sobre 1.210 garrapatas no llegó al 0.5%<sup>74</sup> y en otro, en el que se analizaron unos 2.500 ejemplares de varios estadios de *Ixodes ricinus* recogidos de la vegetación y de animales en Baviera,<sup>75</sup> en ninguno de ellos se detectó la presencia de *Coxiella burnetii*.

Además de las garrapatas, otros artrópodos han podido ser infectados experimentalmente con *Coxiella burnetii*, como, por ejemplo, cucarachas, chinches y piojos<sup>54,74</sup>. Un estudio curioso muestra a la mosca doméstica como un vector potencial del germen.<sup>76</sup> Es probable que el papel de estos reservorios en la epidemiología de la fiebre Q sea totalmente marginal.

## Animales salvajes

Una gran cantidad de animales salvajes pueden actuar como reservorio de la fiebre Q en la naturaleza. En su extensa revisión, BABUDIERY<sup>54</sup> cita una gran variedad de aves, reptiles y mamíferos como potenciales portadores de *Coxiella burnetii*. Entre los mamíferos, se han encontrado infectados en distintas regiones del mundo animales tan dispares como ratas, ratones, erizos, ardillas, conejos, zorros y búfalos. En España, PEREZ GALLARDO et al,<sup>19</sup> estudiando conejos de monte y lirones en el área de Madrid, encontraron datos serológicos de que estos animales estaban infectados por *Coxiella burnetii*. En concreto, de un total de 81 conejos, 54 fueron positivos y de 7 lirones fueron positivos cuatro. En Marruecos también han sido detectadas varias especies de animales silvestres infectadas, como ratones de campo, ratas del desierto y conejos.<sup>54</sup> Los lagomorfos salvajes parecen ser uno de los reservorios predilectos de *Coxiella burnetii* en la naturaleza. En Mendocino (California), el 53% de 30 conejos silvestres analizados en un estudio presentaron anticuerpos,<sup>77</sup> y en Nueva Escocia (Canadá), de 730 liebres estudiadas, el 49% tenían anticuerpos.<sup>78</sup> En este mismo trabajo, otros animales salvajes de la región mostraron menores tasas de positividad: 16.5% de 243 alces, 7.1% de 42 mapaches y 1.5% de 68 ciervos de cola blanca.<sup>78</sup>

El papel de todos estos animales silvestres en el ciclo natural de *Coxiella burnetii* ha sido valorado con cautela.<sup>74</sup> Por una parte, el contacto de la fauna salvaje con el ganado no es un hecho frecuente, y por otra, las garrapatas de los animales silvestres no siempre parasitan a los domésticos. Es posible que la importancia epidemiológica de los animales salvajes como reservorios de la fiebre Q haya sido mayor en el pasado. Tras extenderse la infección a los animales domésticos, dicho papel habría quedado relegado a un segundo plano.<sup>54</sup>

Sin embargo, algunas observaciones indican que el hombre puede infectarse por contacto directo con la fauna salvaje. Así, en Nueva Escocia (Canadá), MARRIE et al<sup>79</sup> describieron en 1986 cuatro casos humanos de fiebre Q en personas que habían estado expuestas a conejos silvestres. Al analizar 22 animales capturados en la zona en que solía cazar uno de los pacientes, 10 mostraron anticuerpos específicos frente a *Coxiella burnetii*. En Madrid, en 1987, se detectó un brote epidémico de fiebre Q en 9 miembros de un grupo de 25 cazadores, si bien no se efectuó ningún estudio serológico en los animales del coto de caza que frecuentaban.<sup>80</sup>

El papel de las aves migratorias en la diseminación de la fiebre Q de un país a otro no parece revestir gran importancia, a pesar de que algunos estudios han indicado unas tasas apreciables de infección en ciertos pájaros.<sup>74</sup>

## Animales domésticos

Una gran diversidad de animales domésticos, como gatos, perros, cerdos, caballos, burros, camellos, dromedarios, conejos y diversas aves,<sup>54,74</sup> pueden actuar como portadores de la infección, aunque, desde el punto de vista de la fiebre Q humana, los ungulados domésticos son, con mucho, el principal reservorio de la enfermedad. Entre ellos, el ganado ovino, vacuno y caprino representa la fuente básica de contagio para el hombre (FIGURAS 8, 9 y 10).



**Figura 8.** Ganado ovino en Castilla y León (Montejo de la Vega, Segovia) (cortesía de D. R. Álamo Sanz).



**Figura 9.** Ganado bovino en el norte de España (Badames, Cantabria).



**Figura 10.** Ganado caprino en las Islas Canarias (Teguise, Lanzarote).

La importancia relativa de cada una de estas especies ganaderas en la producción de fiebre Q humana varía enormemente de unas zonas del mundo a otras. Esto obedece, en síntesis, al hecho de que en cada lugar geográfico suele predominar un tipo de animal sobre los demás, tanto en el aspecto cuantitativo en el total de la cabaña, como en sus tasas específicas de infección. Dicha importancia también varía en función del tiempo. Así, por citar algunos ejemplos, en la isla de Chipre las cabras y las ovejas constituyen el reservorio fundamental de la enfermedad;<sup>81</sup> en Canadá y en Holanda parece serlo el ganado vacuno,<sup>82,83</sup> y en Estados

Unidos, el ganado vacuno y el ovino, dependiendo de las zonas y de las épocas.<sup>84-87</sup> En concreto, en California, en un estudio de 1951, se observaron unas tasas de infección en el ganado vacuno mucho mayores en el sur que en el norte del territorio.<sup>85</sup> En otro estudio posterior en ese mismo estado, se comprobó que el número de vacas seropositivas había aumentado desde los años cuarenta a los setenta, y que, además, la seroprevalencia en el norte había superado a la del sur de dicho territorio.<sup>86</sup> Mientras tanto, en Illinois,<sup>87</sup> las tasas de infección en el ganado vacuno descendieron entre los años 1963 y 1967. En otras partes del mundo, como en Africa, otros tipos de animales domésticos frecuentes allí (como dromedarios y cebús) pueden presentar evidencias serológicas de infección por *Coxiella burnetii*.<sup>88,89</sup>

El ganado infectado habitualmente no manifiesta síntomas. Raras veces puede presentar algunas alteraciones, como decaimiento, anorexia, rinitis, conjuntivitis, pérdida de peso, fiebre, y mastitis.<sup>6, 7, 54</sup> Sin embargo, la principal manifestación de la fiebre Q en los animales es el aborto. En la actualidad está fuera de toda duda que la infección animal por *Coxiella burnetii* es una causa importante de abortos en el ganado. Esto se ha demostrado por dos vías diferentes. Por un lado, objetivando la presencia del germen en las placentas y los fetos abortados, en ausencia de otros agentes etiológicos de aborto animal; y, por otro, comprobando que rebaños con altas tasas de seroprevalencia de la infección abortaban más que aquéllos con tasas bajas, y que la cantidad de abortos podía hacerse descender si se controlaba la infección animal y se disminuía la cantidad de animales seropositivos.<sup>6</sup> De esta forma, en Hungría, donde se ha dedicado una atención especial al problema, se ha podido comprobar que, tanto en vacas como en ovejas, *Coxiella burnetii* produce una placentitis hemorrágica aguda que se asocia al aborto de estos animales.<sup>90</sup> Algo parecido ha sido observado en cabras y ovejas estudiadas en Canadá,<sup>91</sup> así como en un brote de abortos que sucedieron en cinco rebaños de este país (cuatro de Ontario y uno de Nueva Brunswick) que habían acudido poco antes a la Real Feria Anual de Invierno de Toronto, en 1991.<sup>92</sup> En las placentas y en los fetos abortados se puede detectar la presencia del germen.<sup>90-92</sup> Por otra parte, en Chipre, donde se declaran los abortos del ganado desde 1973, se han producido importantes problemas de infertilidad relacionados con fiebre Q.<sup>93,94</sup> En esa isla, en la década de los setenta, un 8% de los abortos en cabras y ovejas se debieron a *Coxiella burnetii* y el 28.6% de los animales eran positivos en 1979. En 1983, tras la aplicación de unas sistemáticas medidas de control de la infección animal, las cifras de abortos se habían reducido en más del 60%, en tanto que la seropositividad había descendido al 4.7%.<sup>95</sup> En varias otras partes del mundo se han observado también seroprevalencias mayores entre el ganado con abortos, como en Marruecos<sup>96</sup> y en Francia.<sup>97</sup>

La placenta de los animales infectados puede llegar a contener un número enorme de microorganismos.<sup>84</sup> Un gramo de tejido placentario de oveja puede albergar hasta un billón de gérmenes o el equivalente a  $10^9$  dosis infectantes para el cobaya.<sup>98</sup> Lógicamente, en el momento del parto esta gran cantidad de patógenos son dispersados en el ambiente, desde donde pueden infectar por vía aérea a otros animales y al hombre.<sup>99</sup> Los animales también eliminan *Coxiella burnetii* con sus secreciones nasales, orina, heces, fluidos del parto y leche.<sup>54, 98, 100</sup>

La infección del ganado se produce fundamentalmente por vía respiratoria, de unos animales a otros, aun cuando ya se ha comentado el papel que pueden jugar las garrapatas en la transmisión del germen. En cuanto un animal infectado se introduce en un rebaño, la infección tiende a diseminarse rápidamente,<sup>54</sup> e incluso, puede afectar a otros animales domésticos del entorno y hasta a la fauna salvaje de la región. Igualmente, cuando un rebaño no infectado es transportado a una zona donde existen animales infectados, en poco tiempo sus integrantes

adquieran la infección. Por ejemplo, en una región del norte de California donde pastaban ovejas infectadas por *Coxiella burnetii*, en diciembre de 1965 fueron introducidas 44 vacas procedentes de unos montes cercanos. Al llegar, el 5% de las vacas eran seropositivas. Cuatro meses después, en abril de 1966, tras la época de parto de las ovejas, la seroprevalencia de las vacas había ascendido al 71%.<sup>101</sup>

Tras una primera fase de enfermedad aguda, habitualmente asintomática, en la que el animal infectado presenta una diseminación de *Coxiella burnetii* por la práctica totalidad de sus órganos, en una segunda fase el germen puede quedar acantonado en las mamas y en el aparato reproductor.<sup>54</sup> Se acepta que si un animal es seropositivo está infectado y es potencialmente infectante. No obstante, la seronegatividad no garantiza que el animal no presente la enfermedad y pueda ser excretor de gérmenes.<sup>102</sup> Posiblemente, con ocasión de la preñez la proliferación de microorganismos se incrementa, en especial en sus últimas semanas.<sup>93</sup> Esto, por sí sólo o en asociación de algún otro factor debilitante, podría favorecer el desarrollo de una placentitis seguida de aborto. Así se explicarían los brotes de abortos ovinos y caprinos que ocurrieron en Chipre en el invierno de 1974 entre los animales que acompañaron a los refugiados desplazados hacia el sureste de la isla en la invasión militar turca que tuvo lugar en aquellas fechas.<sup>94,103</sup>

Junto a los clásicos reservorios de la enfermedad que se acaban de comentar, recientemente están emergiendo otras especies de animales domésticos a los que se está concediendo una importancia creciente en la génesis de casos humanos de fiebre Q.<sup>74</sup> Entre ellas, merecen ser citados especialmente los perros y los gatos.

Los perros en general, y especialmente los perros pastores,<sup>54</sup> presentan altas tasas de seroprevalencia en algunos estudios. Así, por ejemplo, en California, el 48% de 724 perros hospitalizados fueron seropositivos en un estudio efectuado entre 1973 y 1975.<sup>104</sup> En este mismo trabajo se analizaron también un total de 316 perros callejeros, el 66% de los cuales fueron positivos, porcentaje similar al encontrado entre coyotes y zorros de la región.<sup>104</sup> Otros estudios, sin embargo, muestran resultados totalmente opuestos, y ni entre 447 perros de Nueva Escocia (Canadá), ni entre 219 de Holanda, en sendos trabajos recientes, se detectaron anticuerpos frente a *Coxiella burnetii*.<sup>105,83</sup>

Los gatos también aparecen como reservorios a tener en cuenta en la epidemiología de la fiebre Q. Esto parece ser especialmente importante en algunas zonas marítimas de Canadá. En este país se han realizado interesantes estudios a este respecto. Así, en Nueva Escocia, el 24% de 216 gatos, en Nueva Brunswick, el 19% de 104 animales, y en la isla Príncipe Eduardo, el 6% de 97 de estos felinos, resultaron ser seropositivos.<sup>105,106</sup> Se ha especulado con el hecho de que los gatos se infectarían en el contexto de su actividad depredadora de pequeños roedores.<sup>107</sup> En algunas partes del mundo, en efecto, se han detectado elevadas tasas de anticuerpos en ratas,<sup>108</sup> aunque su correlación con la infección felina está todavía pendiente de estudio.

Es posible que la seroprevalencia hallada en perros y gatos domésticos tan sólo refleje el nivel de endemia local de la infección por *Coxiella burnetii* en una zona dada. Sin embargo, en algunos casos estos animales se convierten por sí mismos en focos de pequeñas epidemias de fiebre Q, como se ha descrito en relación con gatas parturientas en Canadá y en Maine (EE.UU.).<sup>109-111</sup>

Como ya se dijo, muchos otros animales domésticos también pueden estar infectados por *Coxiella burnetii*.<sup>74</sup> Aunque es imposible revisarlos en su totalidad, para terminar este apartado se comentará la situación de la infección en las aves de granja. En un estudio efectuado en la

India, el 13.2% de 589 gallinas de una granja avícola mostraron anticuerpos frente al germen.<sup>112</sup> Este hallazgo quizá tenga importancia en la producción de algunos casos de fiebre Q humana en trabajadores de este tipo de granjas, pero es probable que su importancia en la epidemiología general de la enfermedad sea bastante limitada.

# Epidemiología de la fiebre Q

---

La epidemiología de la fiebre Q ya fue objeto de un gran interés desde la época del descubrimiento de la enfermedad y ha generado una bibliografía muy profusa desde entonces.<sup>16, 54, 98</sup> Puede hallarse una excelente revisión del tema en un reciente trabajo de MARRIE.<sup>107</sup> A continuación se presenta un resumen de los aspectos más relevantes de esta cuestión, en parte ya esbozados en páginas precedentes.

## Ciclo salvaje y ciclo doméstico de la fiebre Q

Se sabe que *Coxiella burnetii* existe de forma natural en diversas especies de animales silvestres.<sup>54</sup> Aunque en la actualidad esté muy enmascarado, puede reconocerse un ciclo básico en la naturaleza en el que el germen es mantenido entre la fauna salvaje mediante garrapatas. Este ciclo salvaje ya fue observado en los años treinta en un estudio practicado en la Isla Moreton, muy próxima a Brisbane (Australia).<sup>54</sup> Moreton es un pequeño islote deshabitado donde se encontró que pululaban numerosos bandicuts (*Isoodon torosus*) con una alta prevalencia de anticuerpos frente a *Coxiella burnetii*. Dichos marsupiales se hallaban infestados por la garrapata *Haemaphysalis humerosa*, quien, a su vez, también estaba infectada por el patógeno. Dado que esta especie de garrapata no transmite el germen a su descendencia, se dedujo que debía existir un ciclo natural entre el bandicut y la garrapata y que sería el responsable de mantener la infección en aquella isla. Ciclos similares deben de haber existido desde desde hace miles de años y seguir existiendo allí donde haya fauna silvestre y garrapatas, es decir, en prácticamente todos los lugares del mundo.<sup>66</sup>

Ahora bien, una vez que la infección se hubo propagado al ganado, bien a través de garrapatas o bien por vía aérea, tuvo lugar el inicio del ciclo doméstico de la enfermedad, con poca o ninguna intervención ulterior de los animales salvajes y de los ectoparásitos, y de una eficacia mucho mayor en el mantenimiento de *Coxiella burnetii* en el entorno humano. En este ciclo, el germen es fundamentalmente transmitido entre los animales por vía respiratoria. Tanto es así que en algunos lugares el ciclo salvaje parece haber desaparecido, permaneciendo tan sólo el doméstico. Este podría ser el caso de una región de Baviera donde, existiendo ganado vacuno seropositivo, no se encuentran datos de la infección ni en garrapatas ni en pequeños mamíferos salvajes.<sup>75</sup>

En síntesis, los ciclos salvaje y doméstico de la fiebre Q coexistirían desde hace milenios. El primero representaría el reservorio ancestral, natural e inexpugnable, de la infección (quizá enmascarado u oculto en muchos lugares), en tanto que el segundo constituiría la base realmente importante de la epidemiología contemporánea de la fiebre Q humana.

## Vías de transmisión de la fiebre Q

La fiebre Q humana puede adquirirse de varias maneras, pero, en la práctica, la única forma de transmisión probada experimentalmente y con consecuencias clínicas relevantes, es la inhalación de aerosoles que contengan *Coxiella burnetii*.<sup>55, 98, 99, 107</sup> Dichos aerosoles pueden proceder directamente de animales infectados, especialmente de placentas tras el parto o de las canales y vísceras de animales sacrificados<sup>99</sup> (aerosoles primarios); o bien, pueden originarse de

materiales como estiércol y paja de establos que hayan albergado animales infectados en el pasado, o de otros objetos que se hayan podido contaminar previamente, como vestidos o lana<sup>107</sup> (aerosoles secundarios). Debido a la alta resistencia del germen a las condiciones ambientales y a la posibilidad de su difusión con las corrientes de aire, esta segunda forma de exposición suele dar casos clínicos de diagnóstico mucho más difícil.

Aparte de la vía inhalatoria, algunos autores defienden que la fiebre Q puede contraerse también mediante la ingesta de leche y derivados no higienizados que contengan el germen.<sup>100</sup> Aunque existe alguna sugerencia epidemiológica de que esto puede ser verdad, lo cierto es que no se ha conseguido verificar de un modo experimental. En estudios en voluntarios nunca se ha logrado provocar ningún caso clínico de fiebre Q por ingestión de leche o derivados contaminados.<sup>113</sup> Todo lo más, algunos sujetos desarrollan seroconversión asintomática.<sup>107</sup> Se cree que esto se debe a que los anticuerpos vehiculados con la leche ejercerían un efecto protector frente a los gérmenes administrados por vía oral.<sup>58</sup> Además, la eliminación de *Coxiella burnetii* en la leche parece ser de baja intensidad. En experimentos con ratones se ha dejado constancia de que la dosis de leche infectante que tendría que ingerir el animal para desarrollar la enfermedad debería ser muy superior a la de su propio peso.<sup>114</sup>

La transmisión de persona a persona es posible pero en la práctica es muy rara. Se ha descrito de forma incidental durante autopsias de enfermos fallecidos con neumonía por *Coxiella burnetii*, afectando a los patólogos y a sus ayudantes,<sup>107</sup> así como en el contexto de un único brote familiar de la enfermedad.<sup>107</sup> También se ha producido algún raro caso de fiebre Q por transfusión sanguínea y por trasplante de médula ósea.<sup>115</sup>

Aunque *Coxiella burnetii* se ha podido aislar de placentas humanas, la transmisión vertical del germen parece ser poco importante en la práctica.<sup>107</sup> Sin embargo, recientemente RAOULT et al<sup>116</sup> han descrito un curioso caso en el que una enfermera desarrolló fiebre Q durante el embarazo y abortó; su obstetra tuvo, a su vez, una neumonía por *Coxiella burnetii*. El germen pudo ser detectado en la placenta, así como en el bazo y los riñones del feto.

Hasta ahora no se ha demostrado la transmisión venérea del germen, al menos en humanos.<sup>54</sup>

La posibilidad de contraer fiebre Q por picadura de garrapata es estadísticamente muy improbable, aunque la coexistencia de esta enfermedad con fiebre botonosa mediterránea en un mismo paciente sugiere que esta vía de transmisión sea factible.<sup>107,117</sup>

## Grupos de riesgo para contraer fiebre Q

En principio, cualquier persona no inmune expuesta a un aerosol conteniendo *Coxiella burnetii* es susceptible de contraer la enfermedad, dada la alta capacidad infectante de este microorganismo.<sup>2</sup> No obstante, algunas situaciones especiales incrementan ese riesgo. Así, en personas inmunocompetentes, la exposición profesional al ganado (ganaderos, matarifes, veterinarios), es origen frecuente de brotes epidémicos, como ya demostrara DERRICK en el clásico trabajo en el que describió la infección por primera vez.<sup>8</sup> Igualmente, no son raros los casos de la enfermedad en instituciones dedicadas a la investigación, bien entre el personal que maneja animales,<sup>118</sup> bien entre investigadores que manipulan cultivos del germen<sup>107, 119</sup> aunque en este caso la reciente introducción del *shell vial* parece haber reducido el riesgo de infección.<sup>59</sup>

También existe cierto incremento de las posibilidades de contraer fiebre Q entre algunos médicos de hospitales, como patólogos<sup>107</sup> y obstetras<sup>116, 120</sup>, aunque este hecho no parece ser muy importante en la práctica. Lo mismo cabe decir de los profesionales de la limpieza pública, dado que existe un trabajo en el que se han detectado mayores tasas de anticuerpos entre el personal dedicado a la recogida de basuras que entre la población general<sup>120</sup>. Un grupo peculiar que parece especialmente susceptible para desarrollar la fiebre Q lo integra el personal militar<sup>103</sup>. Se han descrito diversas epidemias de la enfermedad entre soldados, unas tan antiguas como las acaecidas durante la Segunda Guerra Mundial,<sup>15, 103</sup> y otras mucho más recientes, como la que se dió en 1992 en un acuartelamiento de una zona rural de la provincia de Burgos<sup>121</sup>. En esta ocasión, un grupo de soldados contrajo la infección tras pernoctar en un establo abandonado que había albergado ganado ovino. Se cree que la facilidad con que suceden estos brotes epidémicos entre el personal de tropa tiene que ver con el hecho de que suele tratarse de individuos no inmunizados, procedentes generalmente del medio urbano y que entran en estrecho contacto con ambientes rurales endémicos.<sup>7</sup> Finalmente, conviene señalar que algunas actividades recreativas, como el senderismo o la caza, pudieran suponer para sus practicantes un cierto aumento del riesgo en cuanto a infectarse.<sup>19, 79, 80</sup>

En personas inmunodeprimidas, el riesgo de desarrollar la enfermedad está incrementado por su propia situación de deterioro inmunológico.<sup>58, 122</sup> Se han descrito casos de fiebre Q en pacientes con diversos tumores y otras condiciones debilitantes,<sup>123</sup> así como en sujetos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En este sentido, RAOULT et al<sup>124</sup> han publicado un trabajo en el que encuentran una tasa de anticuerpos frente a *Coxiella burnetii* más elevada entre infectados por el VIH que entre donantes sanos de la misma zona, y también unas mayores probabilidades de desarrollar fiebre Q clínicamente aparente en ese grupo de enfermos. Autores españoles, sin embargo, en estudios muy recientes en Guipúzcoa, no han corroborado estos hallazgos, de tal manera que no objetivan una mayor incidencia de fiebre Q en sujetos infectados por el VIH con respecto a la población general de su provincia, así como tampoco una mayor seroprevalencia de anticuerpos frente a *Coxiella burnetii* en ese grupo de riesgo.<sup>125</sup>

## Fiebre Q en la población general

La fiebre Q puede adquirir una gran importancia como problema de salud pública cuando se analiza desde el punto de vista epidemiológico de la población general.<sup>7</sup> En algunas regiones geográficas la infección es altamente endémica, con aparición de frecuentes brotes epidémicos afectando a un número variable de personas. Así, en la primera gran epidemia de fiebre Q descrita en España (Murguía, Álava, 1981) enfermaron 63 sujetos en un espacio de tiempo de 21 días.<sup>22, 23</sup>

En principio, la adquisición de la enfermedad por parte de la población presupone una proximidad entre ésta y los animales infectados o sus productos, o bien una transmisión del agente causal a través de la distancia por algún mecanismo, usualmente las corrientes de aire. Lógicamente, cuando el contacto entre hombres y animales es más estrecho, crecen las posibilidades de contraer la infección. Esto es lo que ocurre en el medio rural, de manera que la mayoría de los estudios al respecto muestran que la gente que reside en pueblos tiene mayores tasas de anticuerpos que los que viven en las ciudades.<sup>7, 98</sup> Sin embargo, los habitantes del medio urbano también pueden adquirir la enfermedad, bien al desplazarse a ambientes rurales, en excursiones, vacaciones o viajes turísticos,<sup>7, 20, 23</sup> o bien en su propio lugar de residencia. En este último caso suele faltar un antecedente claro de exposición animal, y se supone que el germen

que ha sido introducido en la ciudad por algún mecanismo complejo, como en la epidemia que ocurrió en Newport, Gwent, en el sur de Gales, en 1981, donde se postuló que la infección pudo alcanzar a la población a bordo de vehículos de granja portadores de polvo, paja y estiércol contaminados por *Coxiella burnetii*.<sup>126</sup> Otro ejemplo parecido de transmisión de la infección en un medio urbano y donde la exposición animal ha quedado enmascarada, es aportado por MARRIE et al,<sup>127</sup> quienes describen un brote epidémico entre los trabajadores de un taller de reparación de camiones. Uno de los empleados tenía una gata parturienta en su casa. Los autores llegan a la conclusión de que el germen fue diseminado entre los compañeros de trabajo posiblemente a través de la ropa.<sup>127</sup>

El desplazamiento de los rebaños de unos lugares a otros también se ha vinculado con la aparición de brotes de la enfermedad entre la población. Así, en Suiza, en el valle alpino de Val de Bagnes, en el otoño de 1983, 415 personas se infectaron con el paso de varios rebaños de ovejas que descendían desde los pastos de la montaña al valle. Todos los casos residían en diversas poblaciones a lo largo del recorrido que siguió el ganado trashumante.<sup>128</sup>

La importancia de la transmisión aérea de la enfermedad queda patente en algunos trabajos,<sup>7</sup> en donde se describen casos de fiebre Q siguiendo la cuenca de un río, con un brote epidémico en una población de la zona alta del valle y posteriores brotes, siguiendo un orden cronológico, en aldeas de las riberas más próximas a la desembocadura. Este tipo de propagación de la infección, a través de las brisas, parece de una gran importancia epidemiológica en algunos lugares con valles profundos y encajados que concentran el inóculo, como es el caso en España del País Vasco.<sup>7</sup> En otras zonas del mundo más áridas, se han descrito brotes epidémicos coincidiendo con tormentas de arena, lo que claramente sugiere una propagación de la infección a través del polvo contaminado.<sup>54</sup>

Por diversas razones (dedicación laboral y otras no bien conocidas), la fiebre Q tiende a afectar más a los hombres que a las mujeres, y especialmente en la tercera década de la vida.<sup>7</sup> Sin embargo, esta enfermedad no es ninguna rareza en las edades extremas, tanto en niños<sup>129, 130</sup> como en ancianos.<sup>131</sup>

Otra característica epidemiológica de la fiebre Q es una clara tendencia a la estacionalidad en algunas regiones, con aparición de la mayoría de los casos entre el final del invierno y comienzo de la primavera, lo que se relaciona con la época de partos del ganado ovino y caprino en esos lugares.<sup>7,99</sup>

Por lo demás, muchos aspectos de la epidemiología de la fiebre Q son todavía una incógnita. Así, por ejemplo, se desconoce la razón por la que, en algunos lugares con altas tasas de animales domésticos infectados, los casos de fiebre Q son relativamente escasos, especulándose con que la infección asintomática en épocas previas de la vida conferiría inmunidad. Sin embargo, en estos mismos lugares, tras épocas de endemia de baja intensidad pueden ocurrir, de pronto, brotes epidémicos localizados.<sup>7, 23, 132</sup> La impresión general es que la epidemiología de la fiebre Q varía enormemente de unos lugares a otros, incluso muy próximos entre sí. Esto pudiera reflejar tanto diferencias locales en la virulencia de las cepas del germen, vinculadas a diversos factores naturales tales como clima, presencia de un importante ciclo salvaje de la infección y otros; como diferencias en la biología del huésped, como serían contacto previo con el patógeno, estado inmunitario y enfermedades debilitantes.<sup>107</sup>



## Clínica de la fiebre Q

---

La infección humana por *Coxiella burnetii*, en razón de su carácter sistémico, puede abarcar un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde la infección inaparente, tan sólo diagnosticable por serología, hasta cuadros con compromiso orgánico severo y potencialmente mortales.<sup>1, 2</sup> Probablemente, más de la mitad de las personas infectadas no aquejan síntomas o éstos son muy banales. Estas formas silentes de fiebre Q representan, por así decirlo, la expresión más común de la infección. En la epidemia ocurrida en Val de Bagnes (Suiza), de las 415 personas implicadas, 224 no presentaron prácticamente ningún síntoma, llegándose a la conclusión de que habían tenido una infección subclínica al detectarse en su suero IgM específica frente a *Coxiella burnetii*.<sup>133</sup> Los estudios de seroprevalencia humana vienen a reflejar, con carácter retrospectivo, la elevada frecuencia de este tipo de infecciones silentes o con una clínica mínima. Así, las tasas de seropositividad encontradas en algunas zonas de nuestro país, en estudios recientes, como, por ejemplo, el 20.8% en Soria<sup>133</sup> o el 50.2% en Salamanca<sup>134</sup>, provincias donde no se han descritos casos de fiebre Q en los últimos años, indicarían que una gran cantidad de personas han sufrido la infección sin apenas síntomas.

Cuando la fiebre Q es sintomática puede adoptar dos formas: la fiebre Q aguda y la fiebre Q crónica.<sup>1, 2</sup>

### Fiebre Q aguda

El periodo de incubación de la fiebre Q aguda oscila entre 14 y 39 días, con una media de 20 días.<sup>2</sup> La enfermedad suele comenzar de una forma brusca, con fiebre elevada, escalofríos, cefalea intensa y artromialgias.<sup>1, 2</sup>

La fiebre es un síntoma casi constante, afectando a prácticamente el 100% de los casos. Habitualmente se trata de una fiebre elevada, acompañada de quebrantamiento general, escalofríos y diaforesis. La duración de la fiebre es variable.

En los 138 pacientes no tratados que fueron estudiados por DERRICK,<sup>14</sup> el periodo febril osciló entre 5 y 57 días, con una media de 10 días. Fue inferior a las dos semanas en el 67% de los casos. En los 200 casos vistos por ALAYO, la duración media de la fiebre antes del diagnóstico fue de 9 días, y en 5 casos superó las tres semanas.<sup>7</sup> Los pacientes más jóvenes tienden a tener fiebre durante menos tiempo. En un estudio efectuado en California sobre 180 casos, la fiebre duró más de dos semanas en el 60% de los pacientes mayores de 40 años, frente al 29% en los menores de esa edad.<sup>136</sup> En algunas ocasiones, la infección se comporta como un síndrome febril de origen desconocido, dando lugar a cuadros febriles prolongados, de duración superior a las tres semanas. En un estudio de 436 enfermos con estas características, el 4.6% de los casos correspondieron a una infección por *Coxiella burnetii*.<sup>137</sup>

La cefalea es el otro síntoma característico de la fiebre Q aguda, encontrándose en alrededor del 70% de los enfermos. Suele tratarse de una cefalea muy intensa, muchas veces retroorbitaria, y que el propio paciente expresa como la peor que nunca haya tenido.<sup>138</sup> No es raro que este dato, en el contexto del cuadro febril, lleve a la realización de una punción lumbar que, casi invariablemente, muestra un líquido cefalorraquídeo normal.

Otros síntomas, más raros, son la tos, habitualmente seca, el dolor pleural, la ictericia, los vómitos y la diarrea. La aparición de un exantema cutáneo es completamente excepcional.<sup>138</sup>

La expresión clínica de la fiebre Q aguda puede adoptar, básicamente, tres patrones sindrómicos que, en varias combinaciones, agrupan los síntomas generales referidos, entre los que la fiebre está casi siempre presente. Estos tres grandes síndromes varían geográficamente, en su frecuencia, de unos lugares a otros, lo que hace sospechar diferencias locales en las cepas de *Coxiella burnetii* implicadas en cada uno de ellos.<sup>107, 138</sup> Dichos síndromes son la enfermedad febril no focalizada y autolimitada, el síndrome de fiebre con alteraciones hepáticas y la neumonía atípica. Los dos últimos pueden dar lugar a formas mixtas (fiebre con neumonía y alteraciones hepáticas) y en los tres puede darse la afectación de cualquier órgano, lo que se describirá brevemente en un apartado que se dedicará a las complicaciones de la fiebre Q aguda.

### **Enfermedad febril no focalizada**

Este cuadro suele confundirse con una viriasis, y salvo que existan antecedentes epidemiológicos claros o un interés diagnóstico por parte del médico, suele pasar sin ser filiado, autolimitándose en menos de una semana. Aparte de las seroconversiones asintomáticas, esta forma clínica constituye posiblemente la manifestación más habitual de la infección por *Coxiella burnetii*.<sup>138</sup> Puede que sea especialmente frecuente en la infancia, a tenor de lo reflejado en ciertos estudios que muestran altas tasas de seropositividad en niños, como es el caso de Egipto<sup>139</sup> y Holanda.<sup>140</sup> En este mismo sentido, en el estudio de ALAYO,<sup>7</sup> de 42 niños analizados en un medio rural de Vizcaya, afectos de cuadros febriles de aspecto banal, en el 40.8% se encontraron anticuerpos frente a *Coxiella burnetii*.

### **Forma febril con hepatitis**

Esta forma clínica de la fiebre Q aguda es similar a la anterior, aunque los síntomas habituales (fiebre, cefalea, artomias) tienden a durar más tiempo. La característica distintiva es la presencia de alteraciones en las pruebas de función hepática (elevación de transaminasas, fosfatasa alcalina y/o gamma-glutamilo-transpeptidasa), frecuentemente junto a hepatomegalia. La radiografía de tórax en estos enfermos es normal o con mínimas alteraciones intersticiales. En menos del 5% de los casos aparece ictericia, aunque se han descrito algunos pacientes con este hallazgo cuyo curso fue muy grave y ocasionalmente fatal.<sup>141-143</sup> En estos enfermos se plantea el diagnóstico diferencial con hepatitis de diversa etiología y con colangitis. Esta forma clínica es especialmente frecuente en Australia.<sup>144-145</sup> En España se ha descrito sobre todo en zonas del centro y del sur,<sup>146-148</sup> siendo relativamente rara en el norte, donde predominan las formas neumónicas.<sup>7</sup> Una excepción a esta regla fue un brote de fiebre Q ocurrido en una zona rural de Guipúzcoa en 1992 afectando a 30 personas, de las que el 86% presentó alteraciones de las enzimas hepáticas y ninguna de las cuales tuvo neumonía.<sup>149</sup>

### **Neumonía atípica**

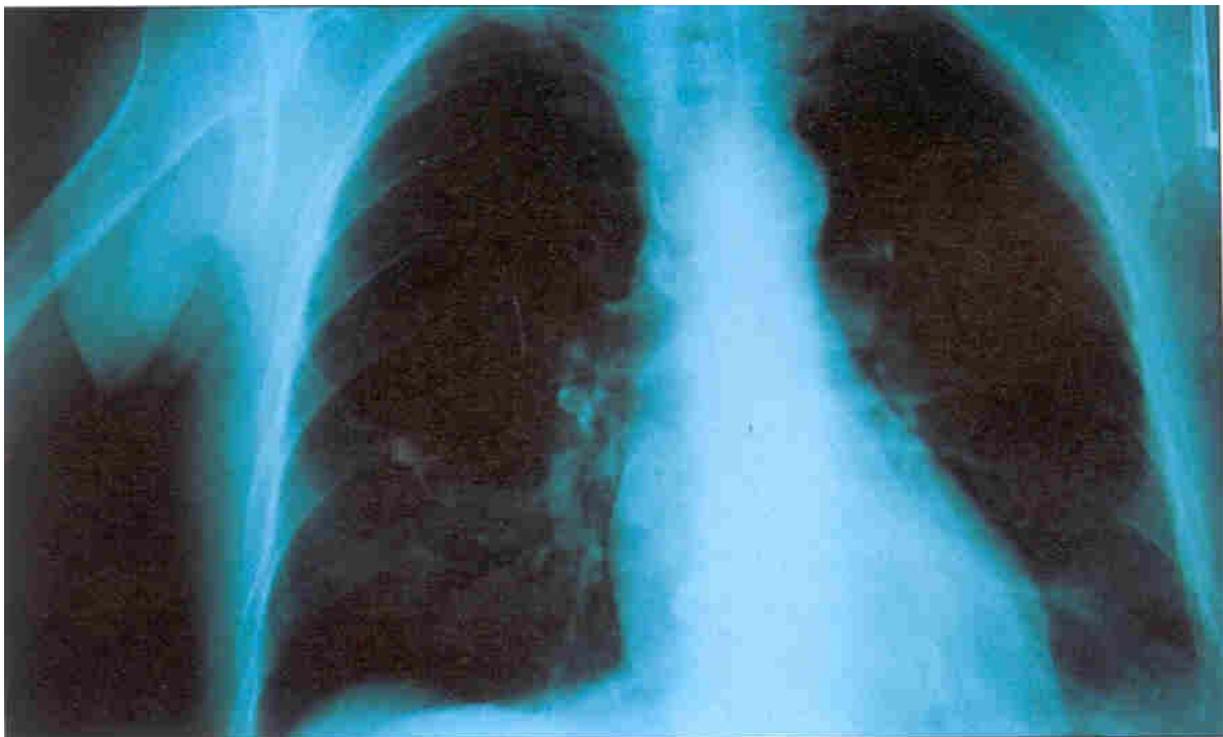
La fiebre Q representa en algunos lugares una de las causas más importantes de neumonía de curso atípico. A escala mundial, la neumonía de la fiebre Q es frecuente en países como Canadá,<sup>107, 138</sup> Irlanda del Norte,<sup>150</sup> Suiza,<sup>133</sup> Francia<sup>151</sup> y el norte de España.<sup>7</sup> Por ejemplo, en Nueva Escocia (Canadá), el 20% de las neumonías de un estudio correspondieron a fiebre Q,

y el 80% de los casos de la infección cursó con neumonía<sup>138</sup>. Además, la neumonía de la fiebre Q en Canadá parece especialmente frecuente en las personas implicadas en brotes epidémicos relacionados con gatas parturientas o conejos silvestres.<sup>109, 79</sup> En Irlanda del Norte el 63% de los 443 casos descritos en ese país tuvieron neumonía.<sup>150</sup> En la epidemia de Suiza se evidenció neumonía en el 97% de los 70 pacientes que fueron examinados radiológicamente.<sup>133</sup> En Francia, el 45.8% de 323 casos descritos la presentaron.<sup>151</sup> Por contra, en Australia y en Estados Unidos (particularmente en California), esta forma clínica es más bien rara.<sup>136</sup> En Australia la neumonía tan sólo estuvo presente en el 4% de una serie de 72 casos<sup>144</sup> y en el 7% de 111 pacientes comunicados en otra.<sup>145</sup> En California tampoco parece muy frecuente, detectándose en alrededor del 33% de los casos.<sup>136</sup>

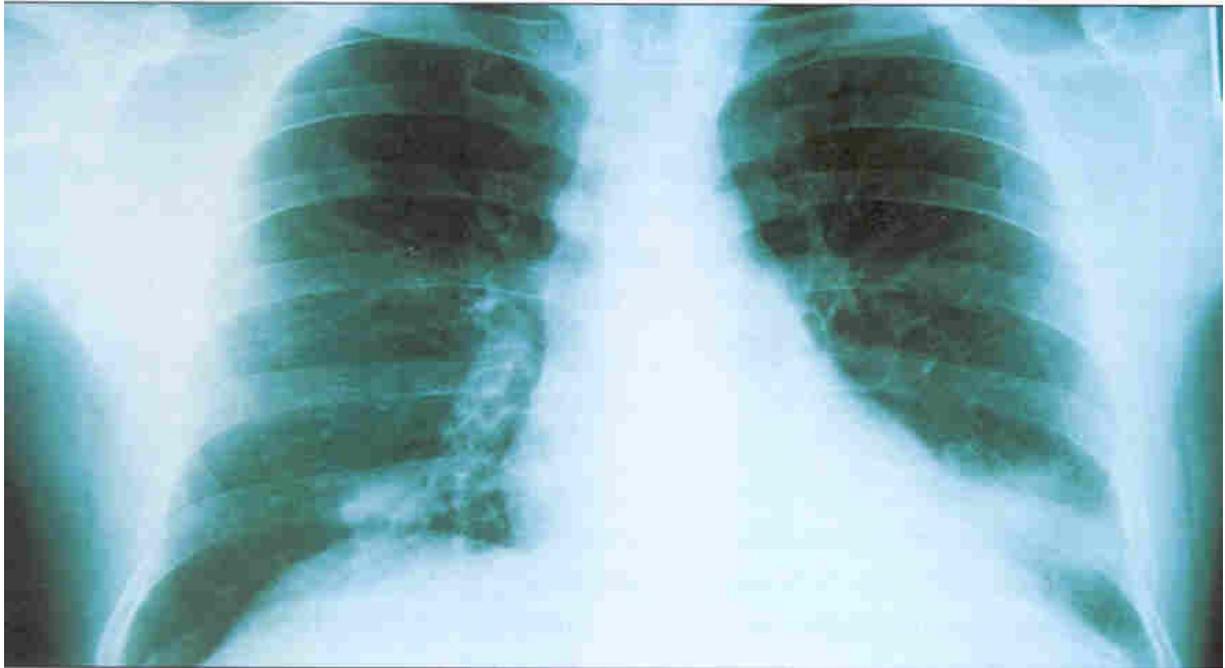
En España, la proporción de formas neumónicas en el total de los casos de fiebre Q varía enormemente de unas regiones a otras. Así, en el norte, y especialmente en el País Vasco, la neumonía es la manifestación más frecuente de la infección.<sup>7, 152, 153</sup> En Vizcaya, en el 16.2% de 439 pacientes con neumonía pudo establecerse que la etiología era *Coxiella burnetii*.<sup>152</sup> Más aún, al restringir el estudio a las neumonías atípicas, el 76% de ellas fueron debidas a fiebre Q.<sup>153</sup> En la serie de 200 casos estudiados por ALAYO en Vizcaya, el 93.4% de los 166 pacientes a los que se les realizó una radiografía de tórax tenían neumonía.<sup>7</sup> En Guipúzcoa, en una serie de 60 casos de fiebre Q recogidos en el área de Zumárraga, se detectó neumonía en el 75% de los mismos.<sup>154</sup> En la epidemia de Murguía (Álava), de los 63 sujetos afectos, el 69% de los que fueron examinados radiológicamente tenían neumonía.<sup>22</sup> De los 1.244 casos de fiebre Q recopilados en Vizcaya y Guipúzcoa entre 1982 y 1992, la frecuencia global de neumonía fue del 68%.<sup>155, 156</sup> En cambio, en las regiones del centro y del sur de España, la frecuencia relativa de neumonía en la fiebre Q es menor y parece ir decreciendo con la latitud. Así, en la epidemia de Burgos que afectó a 48 soldados, el 55.5% presentaron neumonía.<sup>121</sup> En Huesca, la forma neumónica representó el 68% de los casos de un estudio.<sup>157</sup> En el área de Sabadell (Barcelona), de 85 pacientes estudiados entre 1988 y 1995, el 44.7% presentaron neumonía.<sup>158</sup> En la zona de Madrid, de los 258 casos vistos por HELLÍN, se observó neumonía en el 26% de los 249 enfermos en los que se disponía de radiografías.<sup>80</sup> En Badajoz, en una serie reciente de 43 pacientes con fiebre Q, sólo el 16% tenía afectación neumónica.<sup>146</sup> En Sevilla, la frecuencia de neumonía en la fiebre Q en un estudio fue del 33%.<sup>159</sup> En Huelva, en 50 casos no se observó ninguna forma neumónica.<sup>148</sup> En las Islas Canarias, la neumonía por fiebre Q tampoco es frecuente. Por ejemplo, en la Palma, el 5.7% de 35 casos tuvieron neumonía,<sup>160</sup> y en Tenerife, en otros 35 casos, la tuvieron el 11.4%.<sup>161</sup> Es de señalar que la frecuencia de formas febriles con hepatitis descritas en el apartado anterior parece seguir un patrón geográfico inverso, predominando en las zonas meridionales de nuestro país. Estas diferencias de presentación clínica de la fiebre Q aguda según la latitud no parece que representen un sesgo en la selección de los enfermos, sino que todo apunta a que obedecen a una realidad.<sup>1, 147</sup> Esto vendría a confirmar la impresión de que las cepas de *Coxiella burnetii*, o la respuesta de los enfermos a ellas, son muy diferentes de unos lugares a otros.<sup>107, 138</sup>

Desde un punto de vista clínico, la forma de presentación más habitual de la neumonía en la fiebre Q es la neumonía atípica. En este tipo de neumonía se observa un infiltrado alveolar en la radiografía de tórax en un paciente con fiebre, cefalea y artromialgias, y con pocos o ningún dato clínico que haga sospechar el hallazgo radiológico.<sup>153</sup> La tos está presente en alrededor de la mitad de los casos, y casi siempre es seca. La hemoptisis es excepcional. El dolor torácico pleural es poco frecuente, así como la auscultación de crepitantes.<sup>162</sup>

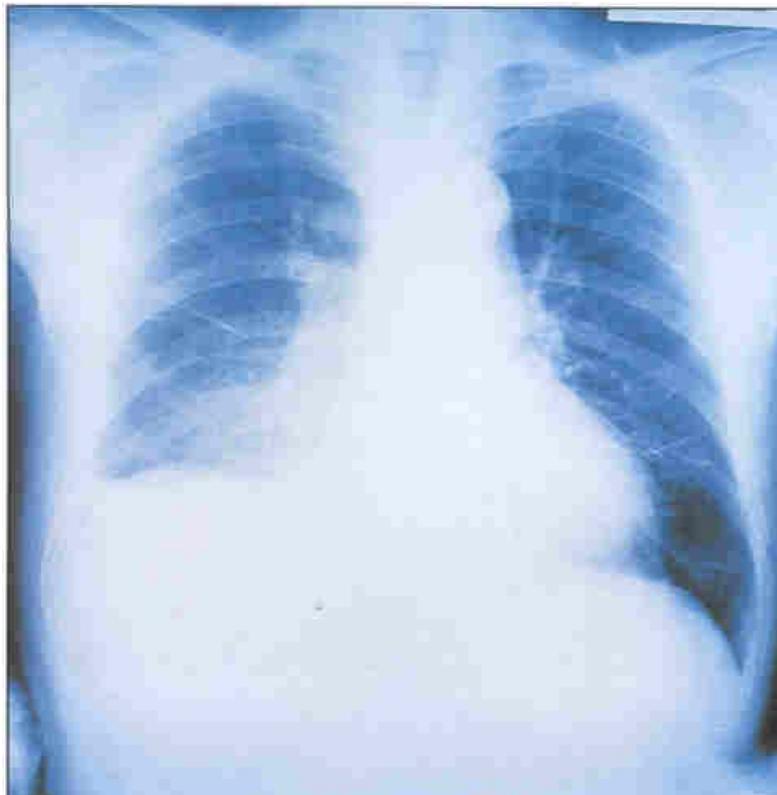
Radiológicamente hablando, los infiltrados pulmonares generalmente son unilaterales, de distribución segmentaria o lobar y preferentemente localizados en lóbulos inferiores<sup>163</sup> (FIGURAS 11 a 14). Para algunos autores, el hallazgo de atelectasias laminares en la radiografía torácica sería bastante característico de fiebre Q<sup>164</sup> (FIGURAS 15 y 16), aunque esto no es compartido por todos<sup>163</sup>. El derrame pleural es raro, existiendo en menos del 8% de los casos, y cuando se da suele ser de escasa cuantía.<sup>163</sup> La cavitación es excepcional. La insuficiencia respiratoria grave es muy infrecuente, aunque se han descrito algunos casos de neumonía rápidamente progresiva y de síndrome de distrés respiratorio del adulto en casos de fiebre Q.<sup>7, 160, 162, 165</sup> En cerca del 50% de los casos se observan alteraciones hepáticas, en general leves.<sup>162, 163</sup> No es raro un aumento de la condensación al inicio del tratamiento, así como una lenta resolución de las imágenes. Resumiendo, el aspecto sindrómico y radiológico de la neumonía por *Coxiella burnetii* es indistinguible, en la práctica clínica, del producido por otros agentes responsables de neumonía atípica.<sup>153, 163</sup>



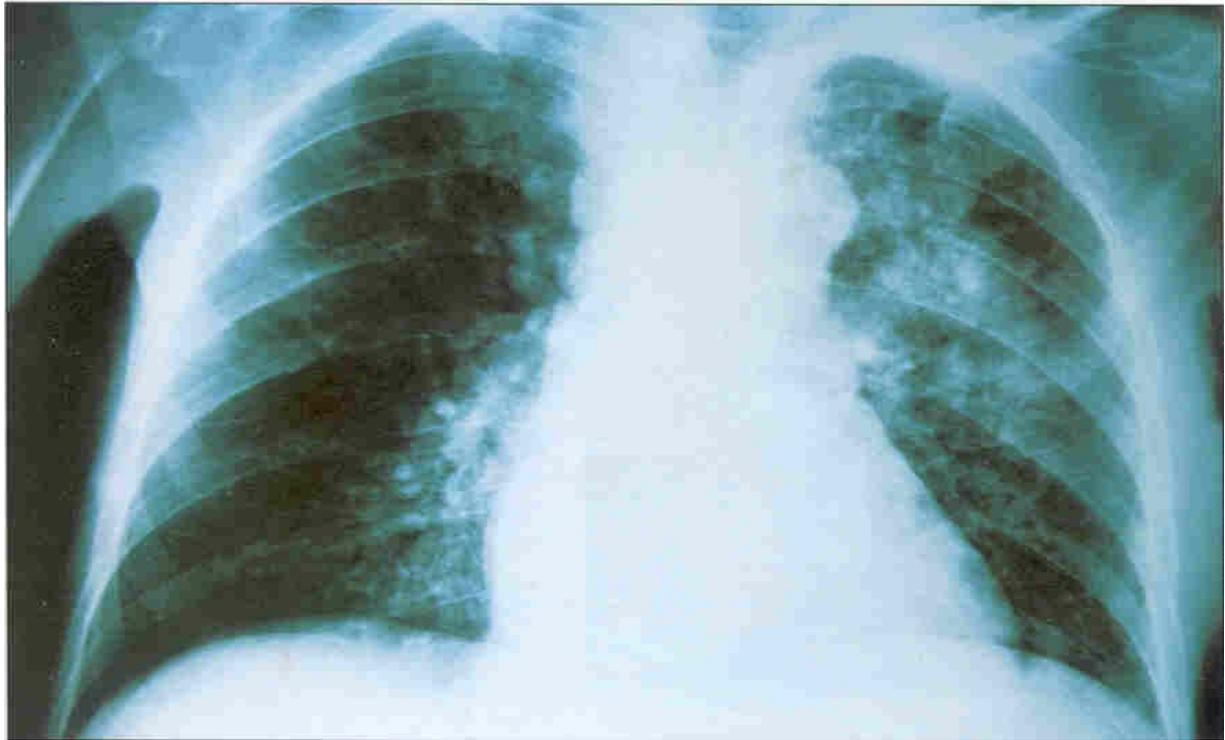
**Figura 11.** Aspecto de una neumonía del lóbulo inferior izquierdo (ténue velamiento del ángulo costofrénico) en un paciente de 80 años con fiebre de 9 días de evolución, escalofríos y malestar general. Seroconversión diagnóstica de fiebre Q. El paciente quedó apirético al 4º día de recibir claritromicina.



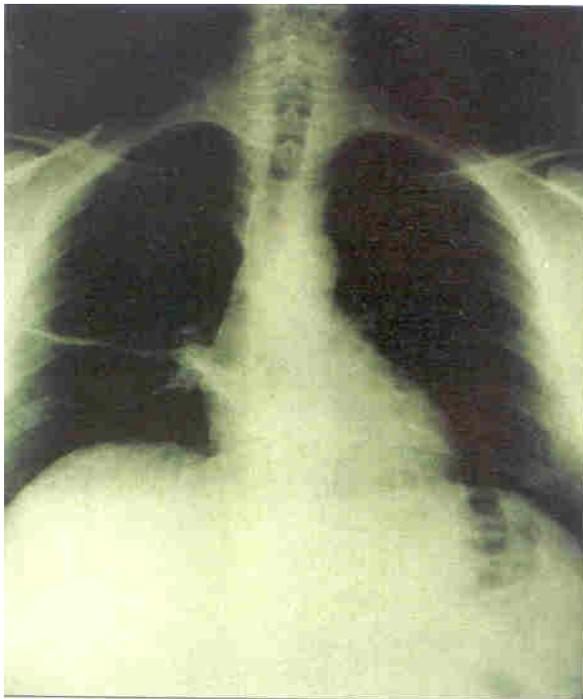
**Figura 12.** Radiografía de tórax de un paciente de 35 años con fiebre de 7 días de evolución y tos (inicialmente seca y el último día, con hemoptisis). Contacto ocasional con ganado bovino. En la imagen, se aprecia una condensación basal bilateral de aspecto redondeado, más llamativa en el pulmón izquierdo. Serología frente a *Coxiella burnetii* por IFI (fase II) en la primera determinación: IgM 1/128, IgG 1/512. Hemocultivos y cultivo de esputo negativos. Resolución con claritromicina.



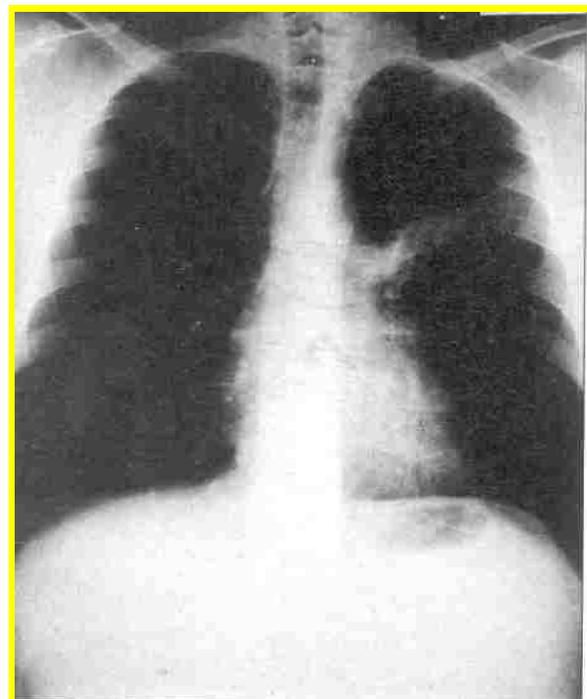
**Figura 13.** Neumonía de lóbulo inferior derecho y microatelectasias laminares dispersas en un caso de fiebre Q (cortesía de la Dra. T. Hellín Sanz).



**Figura 14.** Radiografía de tórax de una paciente de 77 años con demencia profunda y fiebre de varios días de evolución. Se observa un infiltrado heterogéneo en el lóbulo superior izquierdo. La fiebre no remitió tras cinco días de recibir cefoxitina y ciprofloxacino. En la primera serología frente a *Coxiella burnetii* mediante IFI (fase II) se obtuvieron los siguientes títulos: IgM 1/64, IgG 1/1024. Se cambió el tratamiento a doxiciclina I.V. con lo que la paciente quedó afebril a las 24 horas y curó. Posteriormente se obtuvo la información de que vivía en un lugar por donde transitaban vacas a menudo.



**Figura 15.** Atelectasia laminar en el pulmón derecho en un caso de fiebre Q (cortesía de la Dra. T. Hellín Sanz).



**Figura 16.** Atelectasia laminar en el pulmón izquierdo en un caso de fiebre Q (cortesía de la Dra. T. Hellín Sanz)

## Complicaciones de la fiebre Q aguda

En el transcurso de una infección aguda por *Coxiella burnetii* puede darse la participación de cualquier otro órgano diferente del hígado o del pulmón. Debido a que ello, es bastante raro, cada una de estas manifestaciones excepcionales ha merecido artículos puntuales, lo que hace muy difícil revisarlas todas. En la TABLA 2 se resumen las manifestaciones clínicas más habituales de la fiebre Q aguda, junto a un listado de otras más raras o francamente excepcionales.<sup>1,4</sup>

FRECUENTES	INFRECUENTES
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asintomática</li> <li>- Fiebre aislada</li> <li>- Fiebre con hepatitis</li> <li>- Neumonía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Meningoencefalitis</li> <li>- Neuritis óptica</li> <li>- Polineuropatía</li> <li>- Pericarditis</li> <li>- Miocarditis</li> <li>- Derrame pleural eosinófilo</li> <li>- Bronquiolitis aguda</li> <li>- Exantema</li> <li>- Paniculitis lobulillar</li> <li>- Paniculitis mesentérica</li> <li>- Colecistitis</li> <li>- Rotura espontánea de bazo</li> <li>- Prostatitis aguda</li> <li>- Orquiepididimitis</li> <li>- Miositis</li> <li>- Osteoartritis</li> <li>- Tromboflebitis</li> <li>- Necrosis de médula ósea</li> <li>- Anemia hemolítica</li> <li>- Hemofagocitosis histiocítica</li> <li>- Gammapatía monoclonal</li> <li>- Tiroiditis</li> </ul>

TABLA 2. Manifestaciones clínicas de la fiebre Q aguda.

## Fiebre Q crónica

La fiebre Q crónica, a diferencia de la fiebre Q aguda, es relativamente poco frecuente. Con todo, se describen cada vez más casos, no tanto porque su incidencia real esté aumentando, sino posiblemente porque se diagnostican mejor. Pese a esta relativa rareza, su importancia clínica es máxima, puesto que la fiebre Q crónica dejada a su evolución espontánea es habitualmente mortal.<sup>2</sup> La fiebre Q crónica puede adoptar varias formas clínicas, de las que la endocarditis es la más frecuente, aunque no la única.

## Endocarditis

RAOULT et al,<sup>166</sup> en una revisión publicada en 1990, recogen 108 casos de endocarditis por *Coxiella burnetii* en el mundo. Más recientemente, NISTAL DE PAZ et al,<sup>4</sup> en un trabajo de 1994, recopilan 269 pacientes con dicha patología publicados hasta esa fecha. Como se ve, la incidencia de endocarditis por fiebre Q se ha duplicado en poco tiempo, y cada vez se comunican más casos. La distribución geográfica de la endocarditis por fiebre Q es muy variable de unos países a otros. Así, parece excepcional en Estados,<sup>167</sup> y en cambio es relativamente frecuente en Australia, Reino Unido, Francia y también en nuestro país. En Australia, entre 1959 y 1974, en un estudio de 21 pacientes con fiebre Q que presentaban soplos cardíacos, en 16 de ellos se demostró afectación valvular.<sup>167</sup> En Inglaterra y Gales, entre 1975 y 1981, el 11% de 839 casos de fiebre Q cursaron con endocarditis, lo que representó el 3% de todas las endocarditis diagnosticadas allí en ese periodo.<sup>168</sup> En Irlanda del Norte, el 7% de los 443 casos de fiebre Q diagnosticados en el intervalo 1962-1989 tuvieron endocarditis.<sup>150</sup> En Francia entre 1982 y 1990, se han registrado 57 casos más,<sup>169</sup> lo que representa el 13% del total de casos de fiebre Q vistos en ese país.<sup>151</sup> En un estudio muy reciente, de 88 casos de endocarditis con hemocultivos negativos vistos en toda Francia durante un año, el 8% fueron debidos a *Coxiella burnetii*.<sup>170</sup>

En España, TÉLLEZ et al<sup>171, 172</sup> han comunicado 64 casos de endocarditis sobre un total de 914 enfermos con fiebre Q diagnosticados en su laboratorio entre 1981 y 1991, lo que supone el 7% de las infecciones por *Coxiella burnetii* vistas por ellos en ese periodo. En 59 de los 64 casos se dispone de información pormenorizada (datos no publicados). En la distribución geográfica por comunidades destaca Madrid, con un 35.6%, Andalucía con un 28.8% y Cataluña con un 15.2% del total. El 5% de los casos procedían de Canarias. Es de señalar que sólo el 3.3% de los enfermos eran de Vizcaya, siendo ésta una zona donde la fiebre Q aguda es, por el contrario, muy frecuente.<sup>7</sup> Aunque se puede argumentar que la distribución de los casos está sesgada debido a que el Centro Nacional de Microbiología donde se efectuaron los diagnósticos serológicos está en Madrid, parece que la endocarditis por fiebre Q es más frecuente en el centro, noreste y sur de España, que en la zona norte.

La endocarditis por *Coxiella burnetii* afecta más a los varones que a las mujeres, incidiendo especialmente entre los 40 y 60 años de edad. En la serie francesa de BROUQUI et al,<sup>169</sup> el 71.4% de los casos eran varones con una edad media de 53.4 años. En los 59 casos de TÉLLEZ et al, el 67.7% eran varones y el 69% tenían entre 20 y 49 años. La endocarditis por fiebre Q en la infancia es muy rara, pero se han descrito algunos casos.<sup>173</sup>

En una variable proporción de pacientes se detectan factores de riesgo de fiebre Q, como exposición previa a ganado o residir en un medio rural. Así, BROUQUI et al<sup>169</sup> encuentran un antecedente de contacto con animales domésticos en el 59.6% de sus casos, de los cuales una mayoría referían exposición a ovejas. De los 59 casos de TÉLLEZ et al, sólo el 13.5% vivían en pueblos. En esta serie un dato muy interesante es que en el 15.2% de los pacientes se conocía el antecedente de haber padecido una fiebre Q aguda. Debido a que el intervalo entre la infección aguda, habitualmente autolimitada, y el desarrollo de la endocarditis es muy largo, y al propio curso generalmente muy prolongado de la endocarditis, registrar un antecedente de este tipo es completamente excepcional. De hecho, el periodo de latencia estimado entre la infección original y el descubrimiento de la endocarditis puede variar, según los autores, entre 3 y 20 años,<sup>167</sup> y la

duración de los síntomas de la propia endocarditis antes del diagnóstico, entre 1 y 48 meses.<sup>171</sup> En una serie de 10 casos vistos en Nueva Escocia (Canadá), los enfermos tuvieron síntomas atribuibles a la endocarditis durante una media de 245.4 días.<sup>174</sup>

Una mayoría de los enfermos con endocarditis por fiebre Q tienen alguna valvulopatía previa predisponente, conocida o no. En la serie de BROUQUI et al,<sup>169</sup> el 88.4% de los casos tenían una valvulopatía subyacente, existiendo una prótesis valvular en el 55.7% de ellos. De los 59 casos de TÉLLEZ et al, 55 tenían valvulopatía y 41 de ellos una prótesis valvular. Las válvulas más atacadas son las del lado izquierdo del corazón, sin preferencia particular por la mitral o la aórtica, siendo frecuente la afectación de ambas a la vez.

Clínicamente, la endocarditis por fiebre Q es un proceso muy insidioso, de comienzo solapado y evolución muy larga. Los síntomas habituales comprenden fiebre o febrícula, a menudo de carácter intermitente, pérdida de peso, escalofríos, anorexia, astenia y sudoración nocturna.<sup>166</sup> No es rara la ausencia de fiebre, que puede ocurrir hasta en un tercio de los casos.<sup>166</sup> Se detectan datos de insuficiencia cardíaca en el 67% de los casos con valvulopatía previa, constituyendo a menudo la manifestación inicial de la infección.<sup>169, 175</sup> Pueden auscultarse cambios en los soplos cardíacos ya existentes o la aparición de otros nuevos.<sup>166</sup> Las manifestaciones periféricas de la endocarditis son bastante frecuentes, y así en el 37% de los casos hay acropaquias, en el 19% exantema purpúrico (que histológicamente se corresponde con una vasculitis por depósito de inmunocomplejos) y en el 55% esplenomegalia marcada.<sup>166</sup> La hepatomegalia, de consistencia firme, también es habitual. En un 21% de los pacientes se producen manifestaciones embólicas, que pueden afectar al encéfalo, a otros órganos, o las extremidades.<sup>166</sup> La participación renal, en forma de glomerulonefritis, y las manifestaciones musculoesqueléticas, usualmente bajo la forma de artritis, son muy habituales.<sup>166</sup> La mortalidad de la endocarditis de la fiebre Q, a pesar del tratamiento, es elevada. En la serie de BROUQUI et al,<sup>169</sup> hasta el momento de la publicación habían fallecido el 23.5% de los enfermos, y en la de TÉLLEZ et al, la mortalidad alcanzó el 17%.

## Otras formas crónicas

Aparte de la endocarditis, han sido descritas otras formas crónicas de fiebre Q, todas ellas infrecuentes.<sup>166</sup> Quizá la más importante sea la hepatitis crónica por *Coxiella burnetii*. Se trata de un cuadro de hepatomegalia y alteración persistente de las pruebas hepáticas, junto con cambios más o menos característicos de la biopsia y datos serológicos de fiebre Q crónica, en ausencia de endocarditis.<sup>176</sup> Se ha especulado con que se trate de un proceso que pueda llevar a la fibrosis del órgano y a la cirrosis,<sup>177</sup> pero esto es algo que no está completamente demostrado.

Además de la hepatitis crónica, se han descrito las siguientes formas crónicas de fiebre Q: infección de prótesis vasculares, infección de aneurismas, osteoartritis, osteomielitis, tumores inflamatorios del pulmón, fibrosis pulmonar, fiebre prolongada sin datos localizadores, endometritis crónica con abortos de repetición y vasculitis cutánea aislada.<sup>166, 169</sup> En la TABLA 3 se resumen las distintas formas clínicas de la infección crónica por *Coxiella burnetii*.

FRECUENTES	INFRECUENTES
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Endocarditis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infección de aneurismas</li> <li>- Infección de prótesis vasculares</li> <li>- Artritis</li> <li>- Osteomielitis</li> <li>- Hepatitis</li> <li>- Fibrosis pulmonar</li> <li>- Seudotumor inflamatorio de pulmón</li> <li>- Vasculitis cutánea</li> <li>- Fiebre prolongada</li> <li>- Endometritis con abortos</li> <li>- Trombocitopenia</li> </ul>

**TABLA 3.** Manifestaciones clínicas de la fiebre Q crónica.

# Anatomía patológica de la fiebre Q

---

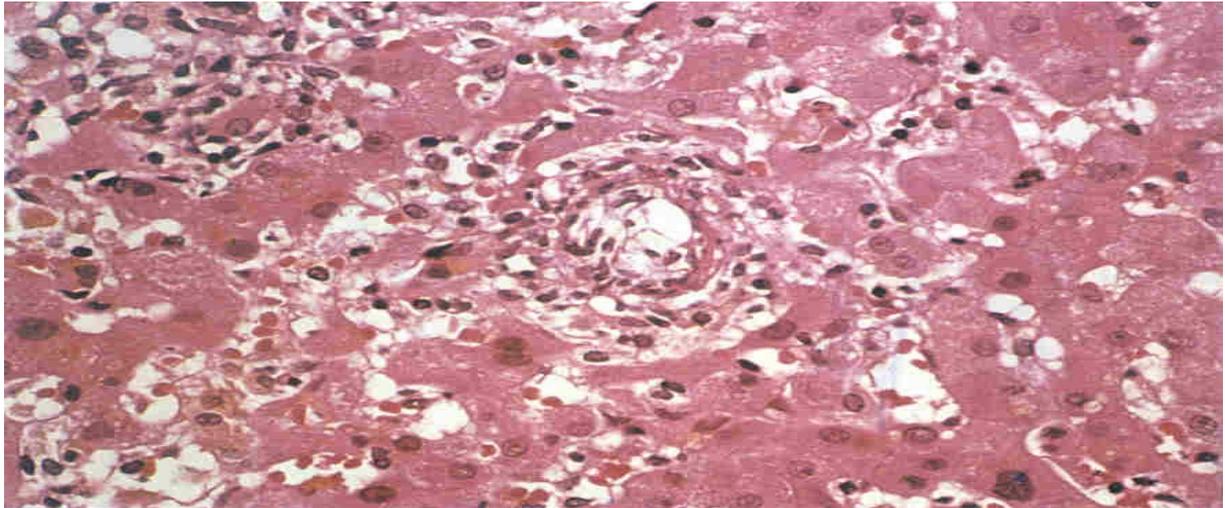
Las alteraciones histopatológicas de la fiebre Q mejor estudiadas son las que afectan al pulmón, al hígado y al endocardio. A continuación se revisan brevemente los aspectos anatomopatológicos más relevantes y mejor conocidos de la infección humana por *Coxiella burnetii*.

## Neumonía

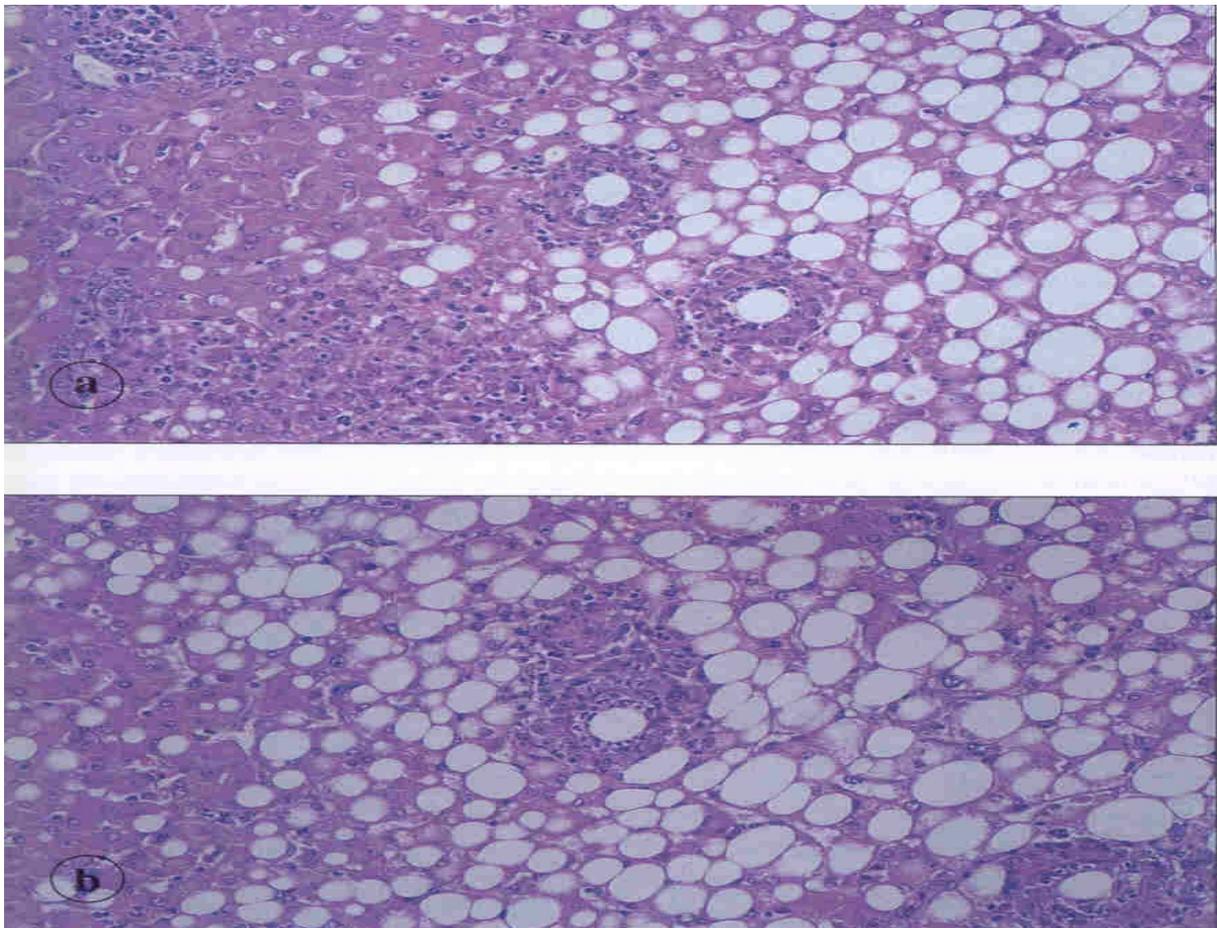
La información histopatológica disponible acerca de la neumonía de la fiebre Q es escasa debido a que no se han practicado demasiados estudios necrópsicos ni biópsicos del pulmón, dada la habitual benignidad de la infección. No obstante, las alteraciones más relevantes están bastante bien caracterizadas y son las siguientes: 1) Broncoalveolitis intersticial asociada con necrosis y regeneración del epitelio de revestimiento; 2) Relleno de los espacios aéreos broncoalveolares por células inflamatorias mononucleadas; y 3) Obstrucción fibroblástica de diverso grado de los bronquiolos, responsable de cambios obstructivos distales y atelectasias laminares.<sup>178</sup> Estos hallazgos, en lo esencial, han sido corroborados por estudios experimentales efectuados en ratones.<sup>179</sup>

## Hepatitis

Las alteraciones hepáticas de la fiebre Q han recibido un interés especial al encontrarse, en los primeros estudios, un hallazgo histológico que hasta hace poco se creía exclusivo de la infección: el granuloma con rodete eosinófilo o granuloma anillado.<sup>180</sup> Se trata de un tipo peculiar de lesión granulomatosa consistente en un acúmulo de células redondas y ocasionales células gigantes rodeando una vacuola central lipídica, todo ello bordeado, a su vez, por un rodete eosinofílico o anillo de fibrina, que puede estar también incluido en el propio granuloma<sup>180</sup> (FIGURAS 17 y 18). Esta lesión, que por su aspecto también es conocida como granuloma en *donut*, si bien es muy característica de la hepatitis por fiebre Q, no es, ni mucho menos, exclusiva de ella. En efecto, se ha descrito en una gran variedad de situaciones, como fiebre tifoidea, enfermedad de Hodgkin, mononucleosis infecciosa, hipersensibilidad al alopurinol, hepatitis por citomegalovirus, leishmaniasis visceral, toxoplasmosis y fiebre botonosa mediterránea. No obstante, la fiebre Q es su principal causa, y así, en un estudio de 23 pacientes con este hallazgo, en el 43% de ellos el diagnóstico fue infección por *Coxiella burnetii*.<sup>181</sup> Por otra parte, la ausencia de este tipo de granulomas en una biopsia hepática tampoco descarta que la hepatitis corresponda a una fiebre Q. De hecho, pueden observarse una gran variedad de cambios histológicos inespecíficos, como degeneración grasa, hiperplasia de las células de Kupffer, infiltración por células mononucleares de los espacios porta y focos inflamatorios focales del parénquima.<sup>180</sup> Por ejemplo, en un estudio de 18 biopsias hepáticas de enfermos con fiebre Q, los granulomas típicos sólo se observaron en 7 de los casos. En los demás, los hallazgos fueron etiquetados como de hepatitis reactiva inespecífica. En este trabajo también se realizaron unas pocas biopsias de médula ósea, en algunas de las cuales se observaron granulomas anillados similares a los del hígado.<sup>182</sup>



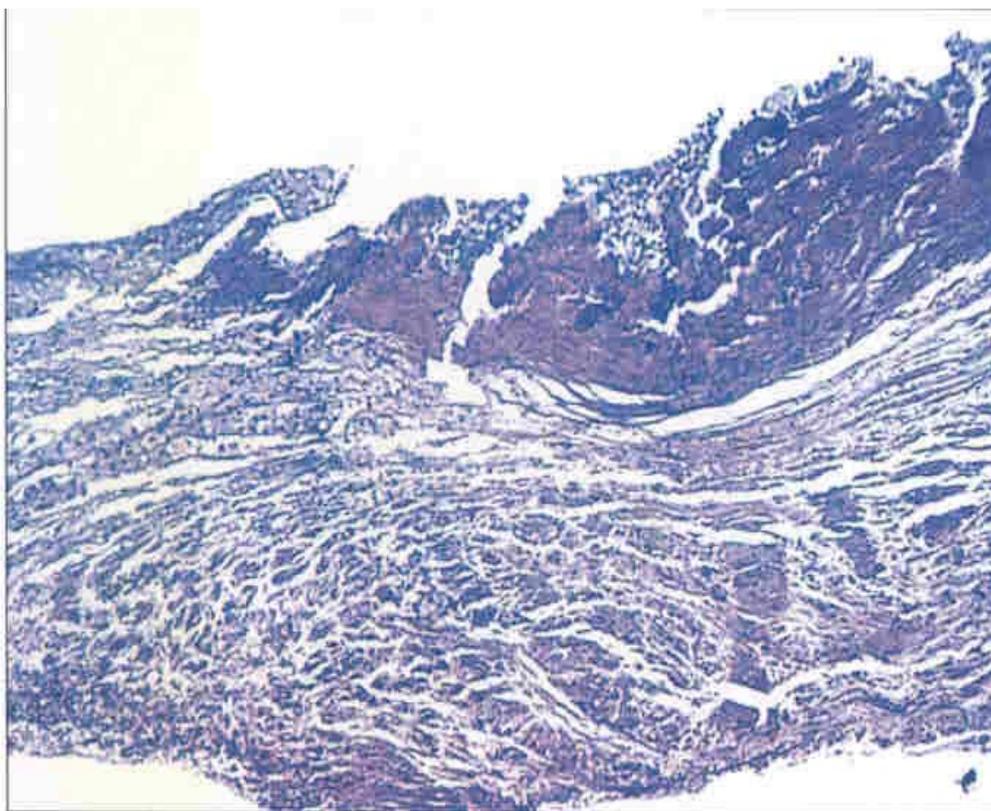
**Figura 17.** Biopsia hepática en un caso de fiebre Q con hepatitis. Se observa un granuloma con rodete eosinófilo (Hematoxilina-Eosina, x200) (cortesía de la Dra. T. Hellín Sanz).



**Figura 18.** Biopsia hepática obtenida en una paciente de 27 años, residente en un medio rural de Badajoz, que ingresó por un cuadro de fiebre y dolor abdominal agudo que motivó realizar una laparotomía. Marcada alteración de las enzimas hepáticas. Radiografía torácica normal. Serología frente a *Coxiella burnetii* por IFI (fase II): IgG 1/2560. Resolución con doxiciclina. A) Típicos granulomas anillados, rodeados de células inflamatorias. b) Granuloma anillado con infiltrado inflamatorio y marcada esteatosis (Hematoxilina-Eosina, x40) (cortesía de la Dra. R. Soria Corón).

## Endocarditis

Los hallazgos patológicos, en las válvulas, de la endocarditis por fiebre Q, pueden diferir algo de los encontrados en endocarditis de otras etiologías, aunque no hay realmente cambios que sean patognomónicos.<sup>183</sup> Las vegetaciones a menudo son pequeñas y a veces tienen una apariencia nodular de superficie lisa, e incluso en algún caso la valva afecta puede tener un aspecto macroscópico casi normal.<sup>166</sup> Son frecuentes los aneurismas de los senos de Valsalva y la formación de abscesos perivalvulares. Desde un punto de vista microscópico, las valvas presentan un infiltrado de células inflamatorias de tipo subagudo y crónico, necrosis, focos de calcificación y fibrosis, pero no se observan granulomas. Las vegetaciones fibrinoplaquetarias a menudo ocupan una pequeña porción del tejido examinado y en ellas pueden observarse microcolonias de gérmenes mediante la tinción de Giemsa<sup>183</sup> (FIGURA 2). Un hallazgo bastante característico es la presencia de grandes macrófagos espumosos, algunos de los cuales contienen un material granular refráctil en el interior de vacuolas (FIGURA 19). Por métodos inmunohistológicos y por microscopía electrónica se ha comprobado que este material está compuesto por agregados de infinidad de microorganismos identificables como *Coxiella burnetii*.<sup>166, 184</sup>



**Figura 19.** Aspecto microscópico de una endocarditis por *Coxiella burnetii* sobre una bioprótesis porcina. Se observa una vegetación fibrinoplaquetaria con infiltración de histiocitos espumosos (parte superior) en una valva que muestra edema y rotura del colágeno (Hematoxilina-Eosina, x40) (cortesía del Dr. M.L. Fernández Guerrero).

## Fisiopatología de la fiebre Q

---

Los mecanismos patogénicos por los que *Coxiella burnetii* induce daños en los tejidos motivando los cambios histopatológicos mencionados previamente, los cuales, subyacen a las distintas formas clínicas de la fiebre Q, son sólo parcialmente conocidos. El problema está, por un lado, en que parece que no todas las cepas del germen son igualmente virulentas ni patogénicas, y por otro, en que la respuesta de los distintos hospedadores a la infección es también muy diferente. Así, por ejemplo, *Coxiella burnetii* establece una relación endosimbiótica con las garrapatas, sin causarles lesiones; produce alteraciones inflamatorias en los ratones, pero sin aparente morbimortalidad; y, finalmente, resulta extremadamente virulenta para los cobayas, que presentan fiebre, pérdida de peso, diversas alteraciones metabólicas y pueden llegar a morir.<sup>179</sup> En el ser humano, la infección por este agente también produce todo un espectro de manifestaciones clínicopatológicas, desde formas inaparentes, hasta cuadros agudos habitualmente autolimitados, aunque ocasionalmente graves. Por último, en un grupo de enfermos es capaz de desarrollar una infección persistente, que clínicamente define a la fiebre Q crónica, y cuyo pronóstico es sombrío.

Hoy por hoy, existen dos teorías diferentes (aunque no necesariamente incompatibles) para explicar la patogenia de las distintas formas clínicas de la fiebre Q en el hombre. Una teoría resalta la importancia patogénica intrínseca del microorganismo<sup>185</sup> y la otra hace hincapié en la respuesta particular de cada huésped.<sup>122</sup> Es probable que ambas teorías sean complementarias, y que el resultado final de la infección humana por *Coxiella burnetii* sea la consecuencia compleja de una gran variedad de interacciones entre el huésped y el parásito.<sup>24</sup>

Entre los factores propios del germen se han propuesto su diferente dotación plasmídica, determinados factores de virulencia como la toxicidad de su LPS y diferencias en cuanto a su sensibilidad a los antimicrobianos.<sup>49, 64</sup> Los factores del huésped serían la edad, el sexo, el hecho de padecer alguna condición debilitante, su estado inmunitario y, por último, el ser portador de alguna valvulopatía previa o de algún cuerpo extraño, como una prótesis.<sup>122</sup>

A continuación se revisa brevemente, a la luz de estos conceptos, la fisiopatología probable de las formas agudas y crónicas de la fiebre Q.<sup>186</sup>

### Fisiopatología de la fiebre Q aguda

La fisiopatología de la fiebre Q aguda ha sido postulada a partir de diversos estudios experimentales, tanto en animales como en voluntarios humanos.

Cuando se administra una dosis de *Coxiella burnetii* virulenta por vía inhalatoria, se sabe que el germen invade los neumocitos tipo I y, más raramente, los neumocitos tipo II, así como los fibroblastos pulmonares y los histiocitos.<sup>179, 187</sup> Esto origina pequeños focos de inflamación intraalveolar constituidos por un exudado en el que predominan los macrófagos. Normalmente, estas lesiones son autolimitadas y se resuelven completamente sin producir síntomas. No obstante, algunos gérmenes pueden diseminarse, por vía linfohemática, a partir de esa puerta de

entrada pulmonar, a la práctica totalidad de los órganos, donde son atrapados por macrófagos del sistema mononuclear fagocítico en los ganglios linfáticos, hígado, bazo y médula ósea.

Una vez dentro de estas células, *Coxiella burnetii* se ubica en vacuolas y no produce ninguna respuesta inflamatoria salvo que, por la sobredistensión que origina al multiplicarse, rompa dichas estructuras y quede libre. El parásito así expulsado sería atacado y degradado por granulocitos y otros macrófagos, lo que daría lugar a la liberación del LPS de su envoltura. Dicho LPS sería responsable de daño celular directo en neumocitos, endotelio vascular, hepatocitos y células de Kupffer.<sup>179</sup>

Mientras tanto se ha estado desarrollando la respuesta inmunitaria del huésped. Por una parte, los anticuerpos facilitarían la opsonización de *Coxiella burnetii* por los fagocitos profesionales, y por otra la respuesta celular motivaría un influjo de linfocitos T activados al lugar donde se encuentre en ese instante el microorganismo. Si ese lugar es el pulmón, se produce un relleno de los espacios alveolares con linfocitos, los cuales activan a los macrófagos, originándose así una neumonía clínicamente aparente. Si la acumulación de linfocitos T activados predomina en otras vísceras, como por ejemplo en el hígado, tiene lugar su inflamación (forma febril con hepatitis). Los granulomas observados en el hígado indicarían una buena respuesta inmunitaria del huésped, que tendría por objetivo acotar y destruir el germen en áreas concretas del parénquima hepático.

En conclusión, puede decirse que la traducción clínica del proceso infeccioso en la fiebre Q es, en buena parte, una consecuencia de la expresividad morfológica de la respuesta inmunitaria, sobre todo celular, del propio huésped.<sup>187</sup> Sin embargo, la razón de que en unos pacientes ocurran formas neumónicas y en otros, en cambio, se den cuadros febriles con hepatitis con escasa o nula participación pulmonar, es actualmente desconocida. Estudios experimentales en voluntarios humanos han arrojado datos contradictorios. Así, en un grupo de personas que fueron infectadas con *Coxiella burnetii* por vía inhalatoria, sólo la mitad tuvo neumonía.<sup>188</sup> En otro estudio similar, todos los voluntarios tuvieron hepatitis sin participación pulmonar.<sup>189</sup>

Actualmente, la idea predominante al respecto es que existirían diferentes cepas de *Coxiella burnetii* repartidas por el mundo.<sup>1, 107</sup> Estas cepas se habrían ido adaptando a las variadas condiciones ecológicas imperantes en cada sitio, dando lugar a distintos síndromes clínicos. En España, por ejemplo, estas diferencias son bastante patentes. Así, en el País Vasco, con clima templado y húmedo, vegetación abundante, orografía abrupta y variados reservorios salvajes de la infección, la fiebre Q se presenta mayoritariamente en su forma neumónica. En cambio, en regiones más secas y llanas, como Extremadura y Andalucía, predomina la forma hepática y febril. No obstante, los factores precisos que subyacen a estas diferencias están todavía por determinar.

## **Fisiopatología de la fiebre Q crónica**

La endocarditis por fiebre Q es el paradigma de la fiebre Q crónica y por ello ha sido la mejor estudiada, aunque lo que se conoce acerca de su patogenia sea relativamente poco y esté sujeto en la actualidad a grandes controversias.

Las observaciones clínicas de casos con esta patología sugieren que una lesión subyacente en el endocardio del huésped es una condición necesaria para el desarrollo de una infección crónica por *Coxiella burnetii*. Sin embargo, aunque tal condición parece

imprescindible, se cree que no es suficiente. Se precisarían también (en interacción compleja) un cierto grado de deterioro inmunitario en el huésped y, posiblemente, la infección por determinadas cepas del germen. Aunque esto último es objeto de una gran polémica, actualmente se cree que, si es que existe alguna diferencia entre las cepas de *Coxiella burnetii* en orden a generar una infección crónica, dicha diferencia no está codificada por plásmidos específicos,<sup>37, 38</sup> como los primeros estudios, efectuados sobre un número pequeño de muestras, parecían apuntar.<sup>185</sup> A continuación se repasarán los distintos aspectos de este tema que, por ahora, no es posible dejar definitivamente zanjado.

Los estudios experimentales efectuados hasta la fecha parecen corroborar que la existencia de un daño valvular preexistente es un requisito imprescindible para el desarrollo de endocarditis por *Coxiella burnetii*. En ausencia de tal lesión previa, se precisa un gran deterioro de la inmunidad para que el germen colonice el endocardio.

Así, estudios con conejos han mostrado que sólo la mitad de los animales a los que se produce con anterioridad una abrasión mecánica mediante cateterismo en la válvula aórtica, y que son infectados posteriormente con *Coxiella burnetii*, tanto con la cepa Nine Mile como con la cepa Priscilla, prototipos clásicos de cepas "agudas" y "crónicas", respectivamente (véase TABLA 1), desarrolla endocarditis. Ningún animal de un grupo control, infectado pero no cateterizado, la presenta.<sup>190</sup> Por otro lado, experimentos con ratones inmunodeprimidos mediante ciclofosfamida e infectados con la cepa Nine Mile de *Coxiella burnetii*, han evidenciado que el germen es capaz de colonizar las válvulas cardíacas, aunque previamente estén indemnes, como parte de una infección generalizada de los animales.<sup>191</sup>

En el hombre, la endocarditis por fiebre Q implica la persistencia intracelular del germen en los macrófagos de las vegetaciones valvulares sin que el sistema inmune del enfermo sea capaz de erradicar la infección. La experiencia clínica indica que, junto a la existencia de una valvulopatía previa, los pacientes con endocarditis por fiebre Q también tienen frecuentemente alteraciones inmunitarias que se suponen favorecedoras del paso a la cronicidad. Así, BROUQUI et al<sup>169</sup> detectan que un 20% de sus casos son portadores de una deficiencia inmunitaria previa, como cáncer, leucemia o SIDA. La ausencia de granulomas en los estudios histológicos de las válvulas infectadas, junto con la abundancia de gérmenes observados en las vegetaciones, apoyarían también la idea de que existiría una deficiente respuesta inmune celular en estos enfermos.<sup>1, 184</sup> Estudios *in vitro* han mostrado que los linfocitos de pacientes con endocarditis por fiebre Q son incapaces de activarse con el estímulo de los antígenos de *Coxiella burnetii*, cuando, por contra, dicha respuesta es muy potente en pacientes con fiebre Q aguda. Ahora bien, no se sabe si esta falta de respuesta linfocitaria es la causa, o más bien una consecuencia, de la infección crónica.<sup>192</sup>

Debido a que probablemente el germen nunca es completamente erradicado tras la infección aguda, aunque el paciente aparente estar curado,<sup>58</sup> es posible encontrar casos de fiebre Q crónica subclínica. Así, FERGUSSON et al,<sup>193</sup> en un estudio serológico de un amplio grupo de pacientes sin evidencia de clínica de infección activa y sometidos a cateterismo cardíaco, encontraron en siete ocasiones un patrón de anticuerpos contra *Coxiella burnetii* compatible con una infección crónica por este agente. En dos de estos casos se obtuvo tejido cardíaco, y en una ocasión la inoculación de este material al cobaya produjo la infección del animal.<sup>193</sup> Se cree que, en casos similares de infección crónica subclínica, tras años de intervalo, el proceso podría reactivarse al incidir algún factor debilitante, como tratamiento inmunosupresor, desarrollo de neoplasias, infección por VIH, embarazo o cirugía.<sup>122</sup> En este sentido es ilustrativo un caso de

fiebre Q crónica silente que se exacerbó tras cirugía cardíaca combinada con tratamiento esteroideo (194). En un trabajo reciente, MARRIE et al<sup>195</sup> también observan un fenómeno similar. En una serie de 42 pacientes seropositivos a *Coxiella burnetii* y sometidos a cirugía cardíaca, en el 17% de los mismos detectan una cuadruplicación transitoria de los títulos tras la operación, aunque sin cumplir los criterios serológicos de cronicidad que veremos más adelante.

Además de todo lo expuesto, existe la sospecha, basada en datos epidemiológicos, de que podrían existir algunas cepas de *Coxiella burnetii* más capacitadas que otras para inducir una infección crónica en el hombre y en los animales. Recurriendo de nuevo al ejemplo de España, y como ya se ha citado, la fiebre Q crónica es casi desconocida en el País Vasco, donde sin embargo los casos agudos son muy frecuentes. En cambio, en otras partes de nuestro territorio se observan enfermos con endocarditis por fiebre Q con cierta regularidad.<sup>171, 172</sup> Esto invita a pensar que la capacidad de *Coxiella burnetii* de producir infecciones con tendencia a cronificarse, independientemente del daño valvular e inmunitario de los sujetos, es muy diferente de unos lugares a otros, y sugiere diferencias regionales en el agente causal. No parece que estas diferencias, como ya se ha dicho, dependan de plásmidos.<sup>37, 38</sup> Tampoco está claro si se relacionan con variaciones del LPS.<sup>47</sup> El hallazgo muy reciente de estructuras similares a esporas en tres casos de endocarditis por fiebre Q en Australia<sup>196</sup> plantea la posibilidad de que *Coxiella burnetii* sea capaz de desarrollar un ciclo similar al observado *in vitro*,<sup>39</sup> mediante el cual el germen se hace extremadamente resistente. Si esta capacidad de generar formas de resistencia *in vivo* juega algún papel en el desarrollo de la fiebre Q crónica, y si tal capacidad es propia de algunas cepas del germen adaptadas a determinadas condiciones ambientales, es algo que en la actualidad no se conoce.

## Diagnóstico de la fiebre Q

---

El diagnóstico de la fiebre Q, en la práctica diaria, descansa en la serología. Sin embargo, para poder hacerlo se precisa, en primer lugar, pensar en la infección. A continuación se analizarán secuencialmente los pasos necesarios para diagnosticar una fiebre Q, desde la sospecha clínica hasta el diagnóstico específico. Finalmente, analizaremos los criterios actuales de seroprevalencia empleados en estudios epidemiológicos.

### Sospecha clínica

El primer paso para diagnosticar una fiebre Q es incluirla en el protocolo diagnóstico de determinadas situaciones clínicas que cursen con fiebre. El espectro sindrómico de la fiebre Q es, no obstante, tan variado, y sus manifestaciones tan poco específicas, que el diagnóstico diferencial de la infección es, en la práctica, amplísimo.

Debe considerarse que podemos estar ante una fiebre Q aguda en cualquier enfermo con síndrome febril, especialmente si refiere cefalea y existen alteraciones de las enzimas hepáticas. Asimismo, debe incluirse la fiebre Q en el diagnóstico de toda neumonía, especialmente si su aspecto es atípico. En determinadas situaciones más raras, como meningitis, encefalitis, pericarditis, hepatitis aislada y otras, debe descartarse que la etiología sea *Coxiella burnetii*. El antecedente epidemiológico de residir en un medio rural, o haberlo visitado, y, sobre todo, el haber tenido contacto con ganado, especialmente en época de partos, debe aumentar mucho la sospecha diagnóstica. En cada región geográfica, sin embargo, el médico debería saber, mediante encuestas de seroprevalencia y a través de estudios prospectivos de distintos síndromes infecciosos, cuál es el verdadero alcance de la fiebre Q en su área de asistencia. En este sentido, es muy importante conocer la forma clínica de fiebre Q aguda que predomina en un ambiente dado, aunque cualquier tipo de presentación es posible en la práctica.<sup>197</sup>

La fiebre Q crónica es más difícil de sospechar, pero debe pensarse siempre en ella ante enfermos con datos clínicos de endocarditis cuando los hemocultivos sean repetidamente negativos, así como en pacientes portadores de prótesis, valvulares o de otro tipo, con fiebre o febrícula intermitente y alteración del estado general. Es preciso reseñar que la ecocardiografía convencional a menudo falla a la hora de detectar vegetaciones valvulares, debido a su tamaño y a las alteraciones morfológicas de la valvulopatía subyacente. La ecocardiografía transesofágica pudiera ser algo más rentable. Con todo, la alteración ecocardiográfica más frecuente parece ser la disfunción de una prótesis valvular.<sup>197</sup>

### Hallazgos generales de laboratorio

Lamentablemente, los datos analíticos generales son de escasa ayuda en el diagnóstico de la fiebre Q. En las formas agudas suele encontrarse un recuento leucocitario normal o algo disminuido, moderado aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y un amplio espectro de alteraciones en los valores de las enzimas hepáticas (tanto de citólisis como de

colestasis) y de la bilirrubina. En la fiebre Q crónica, en función de la larga duración del proceso inflamatorio, suele ser habitual el hallazgo de anemia, marcados incrementos de la VSG e hipergammaglobulinemia policlonal. Son bastante frecuentes la trombocitopenia, las elevaciones de las enzimas hepáticas, y diversas alteraciones inmunológicas, como presencia de factor reumatoide, crioglobulinas, serología luética falsamente positiva con anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos antinucleares y otros autoanticuerpos, y datos de enfermedad por inmunocomplejos.<sup>166</sup> En la TABLA 4 se reseñan algunas de las alteraciones analíticas observadas en la infección por *Coxiella burnetii*.<sup>1,4</sup>

## Diagnóstico específico

El diagnóstico específico de la infección por *Coxiella burnetii* puede llevarse a cabo de dos maneras: 1) Objetivando la presencia del germen en la sangre o en tejidos (visualización por métodos específicos, detección por amplificación de alguno de sus componentes o cultivo), y 2) Analizando la respuesta inmunitaria que el paciente desarrolla ante la infección, bien en su vertiente celular a través de pruebas cutáneas de sensibilidad retardada (que en la práctica no se emplean), o bien en su vertiente humoral, es decir, mediante serología (que es la técnica de uso rutinario en la práctica clínica).

FIEBRE Q AGUDA	FIEBRE Q CRÓNICA
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucocitos normales</li> <li>- Leucopenia moderada</li> <li>- Transaminasas elevadas</li> <li>- Colestasis</li> <li>- Anticuerpos antifosfolípido</li> <li>- Trombocitopenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucocitosis</li> <li>- Transaminasas elevadas</li> <li>- Trombocitopenia</li> <li>- Anemia</li> <li>- VSG elevada</li> <li>- Creatinina elevada</li> <li>- Hematuria y proteinuria</li> <li>- Inmunocomplejos circulantes</li> <li>- Hipocomplementemia</li> <li>- Crioglobulinas</li> <li>- Factor reumatoide</li> <li>- Anticuerpos antinucleares</li> <li>- Otros anticuerpos</li> </ul>

TABLA 4. Alteraciones analíticas en la fiebre Q.

## Diagnóstico directo

Puede lograrse el cultivo de *Coxiella burnetii* en huevos embrionados o en diversas líneas celulares<sup>24</sup> a partir de muestras biológicas. En la práctica esto no es habitual porque es costoso y arriesgado, pero puede realizarse en algunos centros con fines de investigación. Recientemente, la técnica de cultivo de nominada *shell vial* parece estar imponiéndose por su eficacia y seguridad.<sup>59</sup> Puede cultivarse sangre del paciente con fiebre Q aguda, dado que existe una fase de bacteriemia en los primeros días de la infección, aunque dada su complejidad, esto no se lleva a cabo en la práctica diaria. Mayor interés tiene el hemocultivo y el cultivo de material infectado en casos de fiebre Q crónica, sobre todo de endocarditis,<sup>198</sup> pues ello permitirá

estudiar diversos detalles de las cepas responsables de este tipo de cuadros y, en particular, su sensibilidad a los antimicrobianos. La tecnología para ello, aunque compleja, está disponible.<sup>60</sup>

También es posible visualizar el germen mediante tinciones, inmunofluorescencia, técnicas inmunohistológicas o microscopía electrónica.<sup>166, 183, 184</sup> Algunas de estas técnicas pueden aplicarse incluso en tejidos incluidos en parafina.<sup>28</sup>

Una técnica prometedora reciente, que permite detectar, a partir de mínimas cantidades de DNA de *Coxiella burnetii*, y mediante amplificación, la presencia del germen en distintos especímenes, es la reacción en cadena de la polimerasa (RCP).<sup>199</sup> Sin embargo, en la actualidad sólo está al alcance de algunos centros dedicados a la investigación y presenta algunos problemas metodológicos aun no totalmente superados.

## Diagnóstico serológico

Hoy en día, el diagnóstico de certeza de la fiebre Q descansa, en la práctica, en la demostración de una respuesta serológica en el sujeto infectado.

Los anticuerpos producidos en el hombre tras una infección por *Coxiella burnetii* son de dos tipos. Unos se producen precozmente y van dirigidos contra las estructuras proteicas de la envoltura del germen, que son muy inmunógenas, y que constituyen los determinantes antigénicos de la fase II.<sup>45</sup> Estos anticuerpos contra antígenos de fase II son propios, pues, de la fiebre Q aguda. Los otros anticuerpos que se originan tras la infección van dirigidos a determinantes antigénicos, probablemente carbohidratos,<sup>2</sup> del LPS de *Coxiella burnetii* en fase I. Dado que estos determinantes antigénicos son poco inmunógenos, apenas provocan una respuesta serológica en el caso de infecciones recientes, y por lo tanto los anticuerpos contra antígenos de fase I son prácticamente indetectables en la fiebre Q aguda, y si acaso se detectan, sus títulos nunca alcanzan valores elevados. Por contra, en la fiebre Q crónica, como el proceso infeccioso puede durar años, la persistente estimulación inmunológica ocasiona que la producción de estos anticuerpos contra antígenos de fase I tienda a aumentar hasta alcanzar títulos elevadísimos. En consecuencia, la detección de altos títulos de anticuerpos contra *Coxiella burnetii* en fase I es la clave para diagnosticar una fiebre Q crónica. Por supuesto, en estos casos los anticuerpos frente a los antígenos en fase II también están muy elevados.<sup>197</sup>

Existen múltiples técnicas de laboratorio para detectar anticuerpos frente a *Coxiella burnetii* en el suero de los enfermos. Todas ellas son muy específicas, sin que se conozca la existencia de falsos positivos, incluso con patógenos filogenéticamente emparentados, como *Legionella pneumophila*.<sup>200</sup> Sin embargo, no todas las técnicas son igualmente sensibles. Aparte de esto, consideraciones metodológicas, de disponibilidad de tiempo, antígenos apropiados, personal y medios, han ido seleccionando unas técnicas y relegando otras. El gran problema del diagnóstico serológico es que, obligadamente, es de tipo retrospectivo, dado que se precisa un cierto tiempo para que el enfermo desarrolle la respuesta inmunitaria frente a la infección. Por otro lado, un segundo inconveniente estriba en que, como los anticuerpos frente a *Coxiella burnetii* probablemente duran toda la vida, la presencia de un cierto título aislado en un paciente con fiebre hace muy difícil la interpretación de si estamos ante una enfermedad actual o ante anticuerpos residuales de una infección antigua. A continuación se discuten estos aspectos y se mencionan los métodos serológicos más usados, con sus ventajas e inconvenientes. Finalmente se definen los criterios de diagnóstico serológico comúnmente aceptados en la actualidad.

### **a. Aglutinación**

La técnica de aglutinación, en sus distintas variantes, fue muy usada hasta hace unos años. Es sencilla de realizar, muy sensible y ofrece resultados positivos a partir de la primera semana de la infección.<sup>201-203</sup> Ha sido muy empleada en trabajos de campo, especialmente en estudios seroepidemiológicos efectuados en Africa<sup>204, 205</sup> y también en nuestro país.<sup>80</sup> Sin embargo, su gran inconveniente es que emplea suspensiones de elementos corpusculares de *Coxiella burnetii*, que son costosas de obtener, y además consume mucho antígeno y, en consecuencia, no resulta rentable. Las modificaciones efectuadas para mejorar este aspecto, como la microaglutinación en capilar,<sup>80</sup> no han impedido su abandono.

### **b. Fijación del complemento (FC)**

La FC ha constituido, hasta hace escasos años, la técnica serológica más usada.<sup>7</sup> Es menos sensible que la aglutinación y tarda más tiempo en positivizarse, pero es más barata porque emplea muy poco antígeno y es relativamente fácil de realizar. Tiene el inconveniente de que no puede emplearse si el suero está hemolizado o presenta poder anticomplementario, cosa no rara en la fiebre Q aguda.<sup>2</sup> En estudios de seroprevalencia no es demasiado útil, debido posiblemente a que los anticuerpos que detecta no duran en el suero más que unos pocos años.<sup>202</sup>

### **c. Inmunofluorescencia indirecta (IFI)**

La IFI es, en la actualidad, la técnica serológica que, en la práctica diaria, reúne las máximas ventajas con los menores inconvenientes. Es específica, muy sensible, puede usarse en sueros hemolizados o anticomplementarios, detecta anticuerpos muy tempranamente, permite distinguir las diferentes clases de inmunoglobulinas (IgM, IgG e IgA) tanto frente a fase I como a fase II, y posibilita realizar estudios de seroprevalencia porque los anticuerpos que analiza son duraderos.<sup>201</sup> Sin embargo, requiere personal muy entrenado para que la observación sea lo más objetiva posible, lo que puede disminuir su disponibilidad. Los estudios con IFI han demostrado que, tras la infección aguda, se detectan anticuerpos frente a antígenos en fase II, primero de tipo IgM y a continuación de tipo IgG. La respuesta de IgM es precoz pero transitoria, en tanto que la de IgG es algo más tardía pero de duración indefinida.<sup>206</sup> La detección de títulos elevados de IgA por IFI contra antígenos de fase I se considera un hallazgo típico de endocarditis.<sup>203</sup>

### **d. Enzima inmunoensayo (ELISA)**

El enzima inmunoensayo o *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) es una técnica reciente que parece estar llamada a reemplazar a todas las anteriores. Sus ventajas estriban en que es un procedimiento no subjetivo, automatizable, relativamente económico y simple, y que mantiene el resto de cualidades diagnósticas de la IFI.<sup>215</sup> No obstante, su aplicación práctica parece estar tropezando con ciertos problemas en algunos laboratorios de nuestro medio.<sup>207, 208</sup>

### **e. Comparación entre FC, IFI y ELISA**

Como ya se ha dicho, todas las técnicas serológicas usadas para estudiar anticuerpos frente a *Coxiella burnetii* son igualmente específicas. Lo que las distingue, aparte de consideraciones metodológicas y de coste económico, es su diferente sensibilidad. En orden a

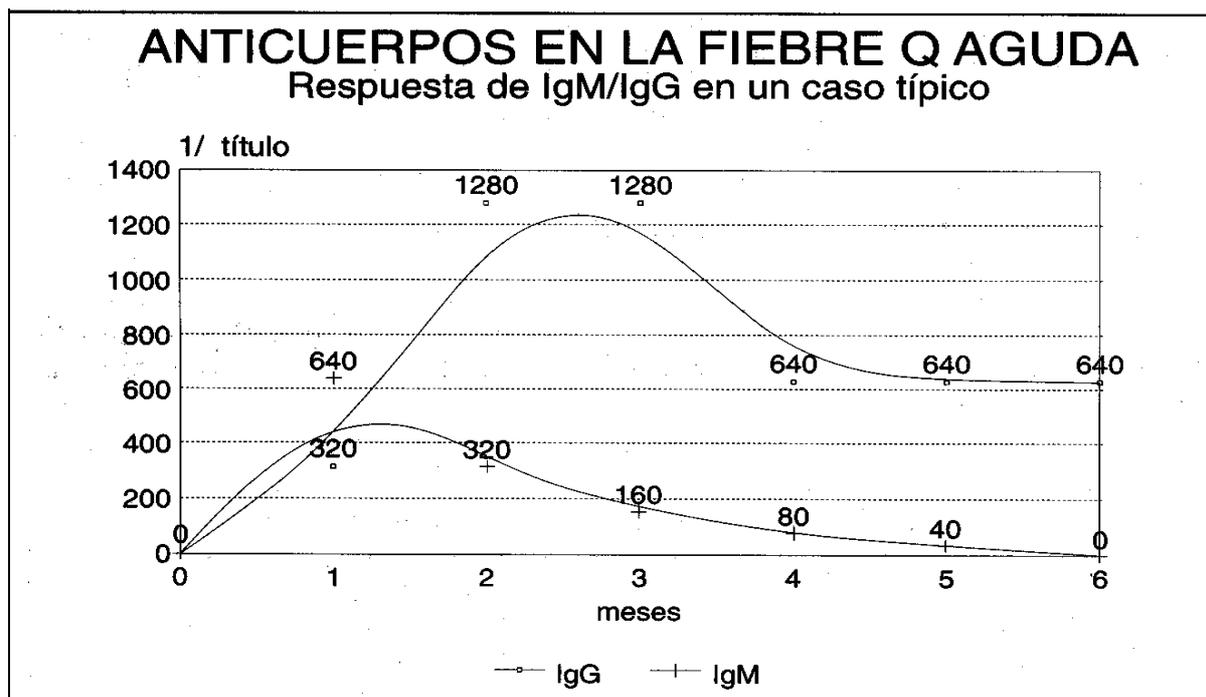
estudiar este aspecto se han realizado diferentes trabajos. PÉTER et al<sup>209</sup> compararon los tres métodos analizando un total de 213 sueros de otros tantos pacientes que habían tenido fiebre Q un año antes, en la epidemia de Suiza de 1983.<sup>128</sup> La sensibilidad de la FC fue del 77.8%, la de la IFI del 90.6% y la del ELISA del 94.8%. El ELISA fue significativamente más sensible que la FC, pero similar a la IFI.

En casi todos los estudios, la IFI se ha mostrado entre dos y tres veces más sensible que la FC.<sup>210, 211</sup> En un trabajo reciente, CROWLEY et al<sup>212</sup> también objetivan que la FC es la técnica menos sensible, al compararla con la IFI y el ELISA. Para estos autores, la IFI constituiría el método diagnóstico ideal siempre que se usara en un número reducido de muestras, en tanto que el ELISA tendría su mejor indicación en estudios epidemiológicos de seroprevalencia que manejan un número elevado de sueros.<sup>212</sup>

## **Cinética de los anticuerpos en la fiebre Q aguda**

La respuesta serológica tras la infección por *Coxiella burnetii* sigue un patrón temporal que está bastante bien estudiado.<sup>206</sup> En general, con cualquier técnica usada, la producción de anticuerpos frente a antígenos de fase II describe una curva ascendente hasta alcanzar un máximo, para ir decayendo posteriormente. Lo que varía es la rapidez con que cada anticuerpo específico alcanza el pico máximo, así como el ritmo posterior de caída. Esto permite dibujar, en esquema, dos tipos de curvas (FIGURA 20).

Mediante FC y IFI-IgG puede observarse un trazado con un ascenso relativamente rápido y un descenso muy lento, que casi se convierte en una línea plana al cabo de un año. Con ambas técnicas se registra una respuesta significativa de anticuerpos hacia la segunda semana de la infección. El título máximo de anticuerpos por FC se registra hacia el tercer mes, y por IFI-IgG hacia el segundo mes.<sup>206</sup> Posteriormente se asiste a un lento declive de la positividad, tanto para la FC como para la IFI-IgG, con un perfil muy similar con ambas técnicas. Este comportamiento paralelo de la curva de anticuerpos ha sugerido a algunos autores que, en la fiebre Q, los anticuerpos detectados por FC serían del tipo IgG.<sup>213</sup> En el estudio de DUPUIS et al,<sup>206</sup> el 8% de los sueros estudiados al cabo de un año de la infección ya no presentaban anticuerpos detectables por FC, pero sin embargo el 20% retenían un título de 1/80. Por IFI-IgG, sólo el 1.2% de los sueros carecían de anticuerpos detectables en ese momento. Esta persistencia tan prolongada de anticuerpos por FC y por IFI-IgG en un alto porcentaje de sujetos hace muy difícil el diagnóstico de fiebre Q en base a un solo suero.<sup>206</sup> El problema se podría solventar mediante estudios de seroprevalencia en la población general, de manera que podrían ser aceptados como títulos significativos de infección reciente (y por lo tanto con valor diagnóstico), aquéllos que alcanzaran un valor claramente superior al más alto hallado en la encuesta seroepidemiológica efectuada.<sup>5, 211</sup> No obstante, este no es un tema sobre el que haya todavía un consenso general.



**Figura 20.** Curva de anticuerpos frente a *Coxiella burnetii* (IFI, fase II, IgM e IgG) en un varón de 30 años que consultó por fiebre, escalofríos y cefalea intensa de una semana de evolución. Dos semanas antes había tenido contacto con una cabra recién parida en una zona rural de Lanzarote. La radiografía de tórax fue normal. Leucocitos  $7.900/\text{mm}^3$ , con fórmula normal. VSG 43 mm/hora. GOT 108 UI/L, GPT 205 UI/L, gGT 96 UI/L, LDH 512 UI/L y fosfatasa alcalina 388 UI/L. La fiebre remitió sin tratamiento a los dos días de ingresar. Se detectaron anticuerpos IgM frente a *Coxiella burnetii* en la primera determinación. Es posible que la administración de antibióticos eficaces retarde o aborte la respuesta de anticuerpos en algunos casos de fiebre Q aguda. En este paciente se siguieron detectando anticuerpos de la clase IgG hasta seis meses después del cuadro agudo, sin objetivarse evolución a la cronicidad.

La cinética de los anticuerpos del tipo IgM por IFI es bastante diferente (FIGURA 20). En el estudio de DUPUIS et al<sup>206</sup> estos anticuerpos ya son detectables desde la primera semana de la infección y alcanzan un pico muy rápido al primer mes, para caer entonces abruptamente y desaparecer antes de medio año. Sin embargo, en otro trabajo, la persistencia de IgM al cabo de 6 meses de la infección ocurrió en casi el 80% de los casos.<sup>213</sup> Incluso en el estudio de DUPUIS et al<sup>206</sup>, un 3% de los pacientes mantuvieron anticuerpos IgM al cabo de un año de la infección. Estos hallazgos cuestionarían que se pudiera realizar un diagnóstico de fiebre Q aguda mediante la detección de IgM específica en un único suero. Sin embargo, este no es un asunto resuelto. En estudios de seroprevalencia efectuados en áreas de alta endemicidad de nuestro país también se detecta IgM específica en personas sin datos clínicos de fiebre Q aguda, pero en proporciones muy bajas. Así, en el trabajo de SANZO et al<sup>373</sup>, en 810 sueros de la población general del País Vasco, en sólo 3 muestras se encontró IgM a un título significativo, lo que supone que únicamente el 0.3% de la población general vasca retiene en su suero este tipo de anticuerpos. Con tan reducida seroprevalencia, es probable que el hallazgo de IgM en un único suero, especialmente si el título es alto, pueda ser aceptado como diagnóstico de fiebre Q aguda en un contexto clínico compatible. Sin embargo, como en el caso de la IFI-IgG, no existe un acuerdo unánime de los autores a este respecto.

## Criterios de diagnóstico serológico

Analizaremos por separado los criterios diagnósticos, mediante serología, de la fiebre Q aguda y de la fiebre Q crónica, ya que son totalmente diferentes (TABLA 5).

FIEBRE Q AGUDA	FIEBRE Q CRÓNICA
<ul style="list-style-type: none"><li>- Detección de anticuerpos contra <i>Coxiella burnetii</i> en fase II (IFI):</li><li>- Seroconversión (aparición de anticuerpos)</li><li>- Serorrefuerzo (cuadruplicación de títulos)</li><li>- Título aislado(*):<ul style="list-style-type: none"><li>- Ig M <math>\geq</math> 1/64</li><li>- Ig G <math>\geq</math> 1/1024</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Detección de anticuerpos contra <i>Coxiella burnetii</i> en fase I (IFI):<ul style="list-style-type: none"><li>- IgG <math>\geq</math> 1/800</li><li>- IgA <math>\geq</math> 1/50(**)</li></ul></li></ul>

**TABLA 5.** Criterios de diagnóstico serológico de fiebre Q.

(\*): Depende de la seroprevalencia de la población de la zona. No es un criterio universalmente aceptado.

(\*\*): Muy sugestivo de endocarditis.

### a. Fiebre Q aguda

El diagnóstico serológico de la fiebre Q aguda se basa en detectar anticuerpos contra antígenos de *Coxiella burnetii* en fase II por alguno de los métodos mencionados previamente. En todos los casos se precisan antígenos muy purificados. Dado que es complicado obtener *Coxiella burnetii* pura en fase II, se ha desarrollado un método para preparar antígeno en fase II de una forma artificial, consistente en tratar el germen en fase I con ácido tricloroacético. Como ya se mencionó en páginas precedentes, con este tratamiento se extrae el LPS de la envoltura del microorganismo, con lo que quedan expuestos los epitopos de la fase II<sup>201</sup> (FIGURA 7).

Se considera diagnóstico de fiebre Q aguda, con cualquier método serológico, la seroconversión o el serorrefuerzo, esto es, la aparición de anticuerpos o la cuadruplicación de su título en un suero tomado en la convalecencia de la enfermedad, con respecto al título existente en un primer suero recogido al inicio de la misma. El estudio debe efectuarse siempre en paralelo. El intervalo entre ambas muestras debe oscilar, según los autores, entre 2 y 4 semanas.<sup>197, 203</sup>

Cuando sólo se dispone de un suero, o bien en ambas muestras se ha obtenido un título positivo estable, puede hacerse el diagnóstico de fiebre Q si dicho título es superior al encontrado en los estudios de seroprevalencia realizados en la zona, o bien si se detecta IgM específica (tras descartar la presencia de factor reumatoide en el suero). De todas formas, ya se ha comentado que este planteamiento diagnóstico no es aceptado de una manera uniforme. Además, no en todos los lugares se conocen los títulos residuales de anticuerpos que mantiene la población general y es un error aplicar los resultados de seroprevalencia de unos lugares a otros. En efecto, ocurre que los títulos residuales en los estudios de seroprevalencia de fiebre Q varían mucho en

función de la geografía, de la época de su realización y de la metodología empleada. Hasta no hace muchos años, por ejemplo, se han venido usando en muchos lugares del mundo los clásicos criterios de CLARK et al,<sup>136</sup> según los cuales en presencia de un cuadro clínico compatible y ante títulos estables por FC de 1/32 se podía diagnosticar fiebre Q aguda. Estos criterios, que se elaboraron en California en la década de los años cincuenta, no pueden seguir siendo válidos. De hecho, en zonas de alta prevalencia como en Vizcaya, un título de 1/32 o superior se da en el 2.3% de la población general.<sup>7</sup> Allí, como probablemente en el resto de España, sólo puede considerarse significativo un título de 1/128 o superior.<sup>203, 211</sup> Respecto de la IFI-IgG puede decirse otro tanto, y el título mínimo que podría considerarse diagnóstico, ante un único suero, sería 1/1024 o superior,<sup>373</sup> aunque en algunos lugares pudieran ser valorables títulos menores.<sup>211</sup>

Mención aparte merece, en este mismo sentido, el valor diagnóstico de un único título de IgM específica mediante IFI, aspecto que ya ha sido discutido previamente. Dado que, incluso en regiones de alta prevalencia de fiebre Q, la detección de IgM frente a *Coxiella burnetii* en la población general es muy poco frecuente,<sup>373</sup> parece aceptable considerar que, con un título significativo de IgM (al menos, 1/64 o superior) y en presencia de un cuadro clínico sugestivo, puede establecerse un diagnóstico de fiebre Q aguda. Esto presentaría además una ventaja adicional, puesto que permitiría realizar el diagnóstico en una fase muy temprana de la infección. En un estudio efectuado por PÉTER et al,<sup>214</sup> en el 53% de 181 casos de fiebre Q aguda fue posible detectar un título significativo de IgM en la primera semana de la enfermedad, ascendiendo al 89% en la segunda semana. La FC, a efectos de diagnóstico rápido, se mostró claramente inferior, de modo que en la primera semana todos los sueros fueron negativos, y en la segunda semana sólo el 27% mostraron anticuerpos.<sup>214</sup> Recientes estudios con ELISA-IgM efectuados en nuestro medio, muestran que este método sería tan específico y casi tan sensible como la IFI-IgM, lo que la haría recomendable en aquellos laboratorios que no dispusieran de IFI.<sup>215</sup>

## **b. Fiebre Q crónica**

El diagnóstico serológico de la fiebre Q crónica depende de la detección, a títulos elevados, de anticuerpos contra antígenos de *Coxiella burnetii* en fase I.<sup>197</sup> Para ello puede usarse cualquier método serológico, incluyendo el ELISA, que se ha mostrado una técnica muy sensible.<sup>216</sup> Sin embargo, y a efectos prácticos, los métodos usados rutinariamente son la FC y la IFI. Un hallazgo de gran valor diagnóstico en los casos de fiebre Q crónica, y en particular en la endocarditis, es que en estos enfermos se suelen encontrar títulos altos de IgA contra antígenos de fase I.<sup>217</sup> Desde un punto de vista práctico, y aunque no existe un acuerdo general entre los diferentes autores, se considera que un título de 1/128 o superior por FC, y títulos de 1/800 o superior de IgG y de 1/50 o superior de IgA por IFI, contra antígenos de fase I, son diagnósticos de fiebre Q crónica, dado que en la fiebre Q aguda este tipo de anticuerpos son prácticamente indetectables.<sup>169, 203</sup>

## **Criterios de seroprevalencia**

En los estudios de seroprevalencia puede usarse, en principio, cualquier técnica serológica, pero lógicamente se obtendrán resultados más fiables con los métodos más sensibles

y que detectan anticuerpos de más larga duración. En la práctica esto puede realizarse con la IFI y con el ELISA. Con ambas técnicas normalmente se estudian IgG dirigidas contra antígenos de fase II. La FC es menos útil, pero todavía se emplea.<sup>7, 211</sup> Estos estudios tienen por objeto analizar si una zona geográfica determinada es o no endémica de fiebre Q, y si lo es, cuál es el nivel máximo de anticuerpos que mantiene la población sana. También puede estudiarse así la situación del ganado y otros animales de la zona. En dependencia de cada autor, los criterios de seroprevalencia son bastante dispares. En general, usando FC se considera como significativo de infección pasada, un título de 1/8 o para mayor seguridad, de 1/16.<sup>201, 203, 211</sup> Con IFI, el título mínimo aceptado como indicativo de exposición previa es 1/20.<sup>211, 373</sup> Sin embargo, debido a cuestiones metodológicas, prácticamente cada autor tiene establecido su propio valor de corte a estos efectos, y algunos lo han fijado en 1/40<sup>201</sup> y otros en 1/80.<sup>134, 218</sup> Estas diferencias obligan a comparar los resultados de los distintos estudios con cierta cautela. En cuanto al ELISA, los niveles de significación se sitúan alrededor de 1/500 a 1/1000.<sup>201, 203</sup>

## Tratamiento de la fiebre Q

El tratamiento de la fiebre Q es totalmente diferente en dependencia de si estamos ante una fiebre Q aguda o ante una fiebre Q crónica (TABLA 6).

FIEBRE Q AGUDA	FIEBRE Q CRÓNICA
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doxiciclina(*): 100 mg/12 h, v.o., 14 días.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doxiciclina + quinolona fluorada (p. ej. ofloxacino), 2-3 años como mínimo.</li> <li>- Recambio valvular(**).</li> <li>- En fase experimental(***).</li> <li>- Agentes lisosomotrópicos alcalinizantes</li> <li>- Inhibidores de las prostaglandinas</li> <li>- Interferón gamma</li> </ul>

**TABLA 6.** Tratamiento de la fiebre Q.

(\*) En niños podrían usarse los nuevos macrólidos (p.ej. claritromicina), ceftriaxona o doxiciclina (pauta corta de 1 día); en embarazadas podrían usarse macrólidos, ceftriaxona o cloranfenicol, vigilando posible toxicidad; no hay suficiente experiencia al respecto.

(\*\*) Sólo en caso de deterioro hemodinámico.

(\*\*\*) No todos están discutidos en el texto.

### Tratamiento de la fiebre Q aguda

El curso clínico de la fiebre Q aguda es autolimitado y, bajo este punto de vista, la infección no precisaría de tratamiento. Sin embargo, es evidente que si el diagnóstico se sospecha o se conoce, y el paciente está afectado por la enfermedad, debe ensayarse una terapia antimicrobiana apropiada, con lo que se acorta el periodo sintomático de la infección.<sup>219, 220</sup> En la práctica, el antibiótico de elección es la doxiciclina, en dosis de 100 mg cada 12 horas durante dos semanas. Otros antimicrobianos, como el cloranfenicol, la rifampicina, el trimetoprim-sulfametoxazol y las quinolonas fluoradas, también serían eficaces.<sup>60</sup> La eritromicina no es eficaz *in vitro* frente a *Coxiella burnetii*, pero parece ser útil en la práctica clínica, aunque éste es un tema controvertido. Así, frente a ciertos autores que han mostrado que la neumonía de la fiebre Q puede ser tratada eficazmente con este macrólido,<sup>221</sup> otros señalan que la respuesta no sería mejor que la lograda con placebo, y concluyen que la doxiciclina es claramente superior a la eritromicina en esta infección.<sup>222</sup> Los nuevos macrólidos, como la claritromicina,<sup>63</sup> pudieran ser una terapia válida en la fiebre Q aguda, al igual que las cefalosporinas de tercera generación, dado que una de ellas, la ceftriaxona, se ha mostrado con capacidad bacteriostática en estudios *in vitro*.<sup>62</sup> En este sentido, existe un caso documentado de meningoencefalitis por *Coxiella burnetii* que se resolvió con ceftriaxona.<sup>223</sup> De confirmarse estos hallazgos, claritromicina y ceftriaxona podrían ocupar un lugar importante en el tratamiento ambulatorio y hospitalario de las neumonías comunitarias allí donde la incidencia de neumonía por fiebre Q sea elevada.

Una cuestión, todavía no resuelta, es saber si debe tratarse con un antimicrobiano a todo paciente que ha presentado una fiebre Q aguda autolimitada y que ya está asintomático cuando se conoce el diagnóstico serológico. Algunos autores proponen realizar el tratamiento en todos los casos en evitación de una evolución a la cronicidad.<sup>2</sup> Sin embargo, parece más lógico reservarlo sólo para aquellos pacientes con alguna alteración inmunitaria y para los portadores de valvulopatías o prótesis de cualquier tipo.<sup>197</sup>

## Tratamiento de la fiebre Q crónica

El tratamiento de la fiebre Q crónica (endocarditis), debido al curso deletéreo de la infección, debe realizarse en todos los casos. El problema es que no existe un acuerdo entre los distintos autores acerca de qué antimicrobianos utilizar y durante cuánto tiempo. Se han ensayado diversas pautas, incluyendo tetraciclinas, rifampicina, trimetoprim y lincomicina, con desiguales resultados.<sup>2</sup> El reciente empleo con éxito del ciprofloxacino, basado en la buena actividad *in vitro* de las quinolonas fluoradas sobre *Coxiella burnetii*, abre una expectativa terapéutica muy alentadora.<sup>60, 224</sup>

Las orientaciones actuales son que debe usarse un tratamiento antimicrobiano combinado, con fármacos que posean la máxima actividad intracelular, y lo suficientemente prolongado. Los fármacos más usados son doxiciclina más rifampicina, o doxiciclina más una quinolona fluorada, aunque se han ensayado otras asociaciones.<sup>166, 198</sup> El papel de algunos agentes lisosomotrópicos alcalinizantes en el tratamiento de la fiebre Q crónica, como la cloroquina o la amantadina, que mejorarían la actividad antimicrobiana intracelular de la doxiciclina<sup>1, 61</sup> es un tema que está pendiente de evaluación. En ocasiones es necesario el uso transitorio de esteroides para tratar algunas manifestaciones inmunológicas serias de la fiebre Q crónica, como vasculitis cutánea grave o glomerulonefritis.<sup>169, 198</sup> La duración del tratamiento antimicrobiano no está establecida, pero todos los autores están de acuerdo en que debe ser muy prolongada. Una idea del tiempo que debe mantenerse el tratamiento, aparte de la respuesta clínica y la mejoría de los parámetros analíticos generales, la proporciona el seguimiento serológico. Se considera que el tratamiento puede suspenderse cuando los anticuerpos IgA hayan desaparecido y los IgG se hayan reducido a un título de 1/400 o menor.<sup>166</sup> Normalmente, esto no se observa hasta que no han transcurrido dos o tres años de terapia, por lo que esa debe ser la duración mínima del tratamiento.<sup>166</sup> Sin embargo debe seguirse controlando al paciente de forma indefinida mediante serología, debido a que las recidivas son muy frecuentes.<sup>1, 65</sup> Existen casos de aislamiento de *Coxiella burnetii* a partir de válvulas cardíacas incluso tras meses de tratamiento antimicrobiano.<sup>225</sup> Estas consideraciones han llevado a algunos autores a considerar que tal vez la terapia antibiótica de la fiebre Q crónica debería durar toda la vida.<sup>166</sup> La cirugía de reemplazo valvular en la actualidad ha quedado reservada para aquellos casos en los que se presente un deterioro hemodinámico.<sup>166</sup> De por sí, la extirpación de una válvula infectada, complementada con antibióticos, no necesariamente erradica la infección, debido a que la prótesis que se implanta se re infecta con gran facilidad. Se cree que el hígado y otras estructuras podrían actuar como reservorio del germen y ser la fuente desde la que se recolonizaría el tejido endocárdico.<sup>65</sup> Pese a todas estas medidas, la mortalidad de la endocarditis por fiebre Q es muy elevada, cifrándose en torno al 20% de los pacientes.<sup>169, 171</sup>

Para acabar este apartado es preciso señalar que la mayoría de los autores hacen especial hincapié en la enorme importancia que tiene el aislamiento por cultivo de *Coxiella burnetii* a partir de la sangre y de las válvulas infectadas, para lo que en la actualidad existen técnicas

disponibles.<sup>198, 203</sup> Esto permitirá, además de una confirmación diagnóstica, filiar las cepas del germen aisladas y estudiar su patrón de susceptibilidad frente a los diferentes antimicrobianos.

## Prevención y control de la fiebre Q

Existen múltiples medidas tendentes a limitar la expansión de la fiebre Q en un área dada.<sup>201</sup> Unas son de carácter general y otras son de tipo específico, como la vacunación. Ambas son aplicables tanto a los seres humanos como a los animales. Como en cualquier otra zoonosis, la colaboración entre clínicos, epidemiólogos y veterinarios es algo fundamental en el caso de la fiebre Q. A continuación se repasan brevemente cuáles son estas medidas (TABLA 7).

PARA EL GANADO	PARA HUMANOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Control de la importación(*).</li> <li>- Separación de las hembras parturientas(**).</li> <li>- Destrucción de restos del parto.</li> <li>- Limpieza y desinfección de los establos.</li> <li>- Desparasitación regular.</li> <li>- Vacunación de animales seronegativos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Laboratorios especializados y centros experimentales: Nivel de bioseguridad-3, vacunación.</li> <li>- Facultades de veterinaria y centros de experimentación animal: Manejo de animales seronegativos, vacunación.</li> <li>- Trabajadores de mataderos: Vacunación.</li> <li>- Portadores de prótesis y/o cardiopatías valvulares: vacunación (?) (***)</li> </ul>

**TABLA 7.** Medidas de prevención y control de la fiebre Q.

(\*) Cuarentena, estudios serológicos.

(\*\*) Sobre todo en caso de abortos.

(\*\*\*) Indicación no establecida; en cualquier caso, antes de la vacunación debe realizarse estudio serológico.

### Medidas generales

Existen diversas medidas de carácter general que, bien empleadas, pueden ser muy útiles en el control de la fiebre Q y, de paso, coadyuvar a la profilaxis de otras zoonosis. Atendiendo a la epidemiología de la infección, las primeras actuaciones se refieren a los animales y, en segundo lugar, a las personas.

Como es lógico, lo primero es detectar el reservorio animal que, en cada lugar, sea el el máximo responsable de la fiebre Q. Dado que el estudio de todos los reservorios salvajes es imposible en la práctica, el estudio debe limitarse al ganado. Este estudio suele efectuarse, en general, mediante métodos serológicos, aunque también pueden emplearse otros, como la detección del germen en la leche o las placentas, sobre todo en casos de aborto.<sup>226</sup> En principio, si se dispone de los reactivos adecuados, cualquier técnica serológica aplicable al hombre puede usarse en los estudios con animales, aunque la FC no es muy sensible al estudiar ganado ovino y

bovino, así como perros y gatos, siendo superada por el ELISA.<sup>74</sup> La mejor época para buscar anticuerpos específicos en el suero de los animales, en especial en ovejas y cabras, es en la época de partos, que es cuando, por diseminación aérea, se infecta un mayor número de animales.<sup>227</sup> También se observan mayores tasas de seropositividad en hembras abortivas, justo tras la pérdida fetal, aunque al cabo de un tiempo los animales se pueden seronegativizar, sin por eso dejar de estar infectados.<sup>228</sup> En lugares donde la fiebre Q sea rara o esté ausente, el control de la importación de ganado infectado puede ser una medida suficiente de control. En determinados sitios, cualquier animal importado es sometido a cuarentena.<sup>201</sup> La detección de uno o pocos animales seropositivos en un rebaño, o de alguna hembra que haya abortado por fiebre Q, y con el fin de evitar que la infección se propague al resto del ganado, puede hacer necesario el sacrificio del animal. Sin embargo, allí donde sean muchos los animales infectados, esta drástica medida resultará inviable por antieconómica. En lugar de esto, se han propuesto diversas medidas de control.

Algunos autores han planteado tratar al ganado con tetraciclinas, y si bien la eliminación de gérmenes se suprime transitoriamente durante el tratamiento, no se consigue erradicar totalmente la infección habida cuenta del carácter crónico que ésta adopta en los animales.<sup>132, 229</sup>

En la práctica, las medidas de carácter general más eficaces son aquellas encaminadas a mejorar las condiciones higiénicas del ganado, tales como el aislamiento de los animales infectados, en especial durante el parto y sobre todo si se dan abortos, la desinfección de los establos y la correcta eliminación de las placentas.<sup>201</sup> La adopción de actuaciones de este tipo ha logrado unos espectaculares efectos en la isla de Chipre.<sup>95</sup>

En la medida de lo posible debe reducirse la población de garrapatas en los animales, bien controlando su hábitat por el desbrozado de la maleza y la eliminación de los pequeños roedores, o bien tratando al ganado con acaricidas apropiados.<sup>201, 230</sup>

En el plano humano deben tomarse especiales precauciones en el manejo de animales potencialmente infectantes, tanto entre el personal investigador como en los trabajadores de mataderos, trabajadores textiles y otros, mediante el adecuado uso de guantes y mascarillas.<sup>201, 231</sup> Aun cuando no esté demostrado que la leche cruda contaminada pueda producir fiebre Q, debe evitarse su consumo, así como el de queso fresco. El hervido o la pasteurización de la leche son, por otra parte, prácticas rutinarias hoy en día en la prevención de otras enfermedades transmisibles por esta vía y son suficientes para la destrucción de *Coxiella burnetii*.<sup>201</sup>

La manipulación del germen en los laboratorios debe efectuarse bajo las garantías de bioseguridad propias de un nivel 3.

Todas estas precauciones deben extremarse en el caso de mujeres embarazadas, pacientes inmunosuprimidos y portadores de cardiopatías valvulares y prótesis.<sup>201</sup>

## Vacunas

La vacunación constituye la única medida auténticamente específica en la prevención y control de la fiebre Q. En la actualidad, y aunque se han realizado grandes progresos en este campo, todavía no existe una vacuna totalmente segura y eficaz que pueda usarse de forma rutinaria tanto en humanos expuestos como en el ganado.

## Desarrollo de las vacunas

En teoría, una buena vacuna contra la fiebre Q, como contra cualquier otra enfermedad infecciosa, debe reunir dos condiciones básicas: una elevada inmunogenicidad junto a una baja reactogenicidad. En el caso de la fiebre Q, la elevada reactogenicidad de las distintas vacunas ensayadas, siempre ha sido un gran escollo en la inmunoprofilaxis de la enfermedad. Ya en la década de los cuarenta se comenzó a preparar una vacuna contra la fiebre Q.<sup>232</sup> Inicialmente se usaron gérmenes inactivados por formol que habían sido cultivados en huevos de gallina embrionados. Aunque por entonces no se conocía, esta vacuna posiblemente era una mezcla de gérmenes en fase I y II, junto con contaminantes del huevo. Los primeros estudios mostraron que esta vacuna era muy inmunógena y proporcionaba protección tanto en el hombre como en los animales, pero tenía el inconveniente de ser muy reactogénica, ocasionando frecuentes reacciones locales, en forma de abscesos estériles que daban lugar a fistulización y que requerían ocasionalmente tratamiento quirúrgico.<sup>232</sup> Esto postergó un tanto las investigaciones, hasta que a primeros de los sesenta, cuando ya se conocía el fenómeno de la variación de fase de *Coxiella burnetii*,<sup>40</sup> ORMSBEE et al<sup>233</sup> descubrieron que las vacunas realizadas a partir de gérmenes en fase I eran entre 100 y 300 veces más inmunógenas que las realizadas a partir de la fase II del microorganismo. Este hallazgo impulsó entonces el interés por obtener vacunas a partir de gérmenes con un mínimo número de pases por huevos embrionados, así como a refinar los procedimientos de extracción, con objeto de conseguir vacunas más purificadas a base de microorganismos en fase I. Esto permitió, a su vez, ir reduciendo las dosis de la vacuna, en un intento de aminorar los efectos secundarios, sin por ello perder la capacidad inmunógena.<sup>232</sup> Pese a todo, estas vacunas realizadas con corpúsculos completos de *Coxiella burnetii* inactivadas con formol, también conocidas como WCV (*whole-cell vaccines*), si bien se mostraron muy inmunógenas y eficaces, seguían presentando una elevada reactogenicidad, con eritema y dolor local en el sitio de la inyección, formación de abscesos y ocasionales síntomas generales como cefalea y febrícula.<sup>234</sup> La reactogenicidad observada se comprobó que era mucho mayor y más frecuente cuando se vacunaba a un sujeto que ya había sido inmunizado de forma natural. Por tanto, era posible disminuir la incidencia de efectos secundarios de la vacuna si se descartaban aquéllos sujetos con inmunidad adquirida previamente. A este respecto, se comprobó que la detección de anticuerpos en el suero no era lo suficientemente sensible para discriminar a los individuos con exposición previa, y que los estudios de la inmunidad celular, con test cutáneos o mediante estudios de proliferación linfocítica *in vitro*, eran mucho mejores.<sup>235</sup> Sin embargo, la práctica rutinaria de estas pruebas previas a la vacunación hace que ésta sea un asunto difícil y engorroso a la hora de aplicarla a grandes colectivos. Esto ha abierto una nueva línea de investigación para conocer cuáles serían los factores del germen en los que radicaría la reactogenicidad de la vacuna, y en qué otros podría estar la inmunogenicidad.<sup>236</sup> El objetivo de estos trabajos era y está siendo, preparar una vacuna que, resultando inmunógena y protectora, careciese, en lo posible, de reactogenicidad incluso en sujetos previamente sensibilizados.

Habida cuenta de que las vacunas preparadas a base de *Coxiella burnetii* en fase I son, germen por germen, hasta 300 veces más potentes que las que consisten en microorganismos en fase II,<sup>233</sup> y que la diferencia fundamental entre ambas fases es el LPS de la envoltura,<sup>43</sup> parecería lógico pensar que la inmunogenicidad de las vacunas debería residir precisamente en el LPS de la fase I. Sin embargo, en estudios con animales se ha demostrado que el LPS de la fase I en estado puro, libre de proteínas, no estimula la producción de anticuerpos ni activa la inmunidad celular y, en consecuencia, no es protector.<sup>237</sup> Las proteínas de la fase II, aunque están asociadas

con los epitopos que activan a los linfocitos T, tampoco parecen tener, por sí solas, capacidad protectora.<sup>237</sup> Sin embargo, la extracción, mediante ácido tricloroacético, de un complejo LPS-proteínas produce una quimiovacuna, conocida como TCAV (*Trichloroacetic acid vaccine*), que es inmunógena y protectora.<sup>201, 238</sup> Por tanto, parece que una vacuna contra la fiebre Q debe asociar tanto LPS en fase I como las proteínas de la fase II para ser eficaz.<sup>238</sup> El LPS se comportaría como un potente e imprescindible adyuvante de las proteínas.<sup>237</sup> Lamentablemente, aunque en menor medida que las vacunas del tipo WCV, esta quimiovacuna TCAV sigue dando problemas de reactividad. En un intento final de evitarla, se ha observado que al tratar *Coxiella burnetii* con cloroformo-metanol se extrae un componente lipídico (presuntamente ácidos grasos del LPS), y queda un residuo, llamado CMR (*Chloroform-metanol residue*) que, conservando la inmunogenicidad es muy poco reactivo.<sup>201</sup> Actualmente se cree que es en esa fracción lipídica extraída (también conocida como CME o *chloroform-metanol extract*) y que carece de actividad inmunogénica, donde residiría la reactividad de las vacunas. A partir del CMR se ha producido una vacuna, conocida como CMRV (*Chloroform-metanol residue vaccine*), que se ha mostrado muy útil en estudios con animales. Así, la vacunación de un lote de ratones C57BL/10ScN con 100 microgramos de CMRV les dispensó una protección del 80% contra una dosis letal intraperitoneal de *Coxiella burnetii* en fase I, en tanto que WCV protegió al 50% de otro grupo de animales y CME no protegió a ninguno.<sup>239</sup> Además, los ratones que recibieron CMRV no desarrollaron las graves lesiones viscerales que les ocasiona la administración de WCV.<sup>240</sup> En la actualidad, la obtención de una vacuna para la fiebre Q parece ir en esta dirección, y aunque todavía no se ha logrado poner del todo a punto para su empleo a gran escala, los primeros ensayos en voluntarios humanos han resultado muy alentadores.<sup>241</sup>

## Vacunas para uso humano

Desde los años ochenta se han efectuado, en diferentes partes del mundo, varios ensayos de vacunación en amplios colectivos de humanos con factores de riesgo para padecer fiebre Q.

En Australia, en 1984 se publicó un estudio en el que 924 trabajadores de dos mataderos, en los que se descartó una inmunidad previa mediante estudios serológicos y test cutáneos, fueron vacunados con 30 microgramos de WCV. El 56% de los empleados de un matadero y el 64% de los trabajadores del otro presentaron seroconversión. En los 18 meses siguientes ninguno de los sujetos vacunados enfermó, en tanto que se dieron 34 casos de fiebre Q entre 1.349 trabajadores no vacunados. La mayoría de los vacunados tuvo alguna reacción local transitoria, y casi el 20% de ellos desarrolló síntomas generales como cefalea, malestar general y febrícula.<sup>242</sup> Con todo, este ensayo fue considerado positivo en su momento, pero evidenció con claridad la alta reactividad de la vacuna tipo WCV. Además, permitió intuir que los estudios preinmunización, incluyendo serología y test cutáneo, no son unos marcadores totalmente fiables de ausencia de exposición previa. Los estudios *in vitro*, como el índice de respuesta linfoproliferativa, se han mostrado claramente mejores a ese respecto, aunque son inaplicables en la práctica.<sup>235</sup>

Más recientemente, de nuevo en Australia, se ha publicado otro estudio clínico ampliando los datos del primer trabajo.<sup>242</sup> Durante un periodo de 8 años fueron vacunados unos 4.000 trabajadores de mataderos y otros profesionales expuestos, con una vacuna tipo WCV.<sup>232, 243</sup> De nuevo se pusieron de manifiesto frecuentes reacciones locales, aunque la protección, al menos durante 5 años, fue casi completa. Esto se correlacionó muy bien con los estudios de respuesta linfoproliferativa *in vitro*,<sup>235</sup> que mostró que el 90% de las personas vacunadas

desarrollaron marcadores de actividad de la inmunidad celular. La tasa de seroconversión fue del 80%. En el grupo vacunado sólo se dieron 8 casos de fiebre Q, pero se trató de individuos que habían sido presuntamente inmunizados mientras estaban incubando una infección natural. Por contra, en un grupo de control de sujetos no vacunados ocurrieron 97 casos de fiebre Q en el mismo periodo de tiempo.<sup>243</sup>

En otro estudio se analizó la protección de este tipo de vacuna en un ensayo randomizado y controlado, de manera que 98 trabajadores de matadero fueron vacunados con WCV y 102 recibieron vacunación antigripal.<sup>244</sup> En los 15 meses siguientes se observaron 7 casos de fiebre Q en este segundo grupo y además el 24% de ellos presentaron una seroconversión asintomática. En el grupo vacunado contra fiebre Q no hubo ningún caso de la enfermedad. Aunque se trató de un estudio limitado, estas diferencias tuvieron significación estadística, por lo que se decidió vacunar posteriormente a los componentes del grupo control que no habían seroconvertido.<sup>244</sup>

Finalmente, el mismo grupo de Australia comunica los resultados de un último ensayo de vacunación con WCV en tres mataderos del sur del continente, llevado a cabo entre 1985 y 1990.<sup>245</sup> Se vacunó a un total de 2.555 empleados con la vacuna comercial Q-Vax (CSL, Ltd)(*Coxiella burnetii*, cepa Henzerling en fase I, inactivada con formol, con dosis entre 20 y 30 microgramos). Se dieron 2 casos de fiebre Q en el grupo vacunado, que pudieron haber contraído la infección natural de forma coincidente con la vacunación, frente a 55 casos de un grupo de 1.365 trabajadores no vacunados. La eficacia protectora, durante al menos 5 años, se estimó en un 100%.<sup>245</sup>

En Europa, en el territorio de la antigua Checoslovaquia, se llevó a cabo otro estudio en el que 1.310 sujetos de riesgo fueron vacunados con una quimiovacuna tipo TCAV. Ocurrió seroconversión en el 74.4% de aquéllos que recibieron dos dosis de la vacuna. Alrededor del 40% de los sujetos presentaron reacciones locales y tan sólo el 4% las tuvo con carácter sistémico, ocurriendo más a menudo en aquéllos individuos que habían tenido positivas las pruebas cutáneas previas a la inmunización.<sup>246</sup> En Rumanía se han llevado a cabo campañas de vacunación similares.<sup>247</sup> Los resultados de estos programas parecen haber sido buenos, a tenor de los datos epidemiológicos que indican una reducción en la incidencia de casos humanos de fiebre Q en estos países a lo largo de la última década.<sup>247, 248</sup>

Recientemente se ha realizado un ensayo de vacunación controlado con placebo en 35 voluntarios humanos sanos empleando una vacuna del tipo CMRV administrada en una única dosis.<sup>241</sup> Los sujetos no fueron estudiados previamente acerca de si presentaban datos de inmunización natural a *Coxiella burnetii*. Los participantes se dividieron en 4 grupos, que recibieron, respectivamente, 30, 60, 120 ó 240 microgramos de vacuna por dosis. Esta experiencia mostró que las dosis de 30 y 60 microgramos causaron mínimas reacciones, en tanto que las dosis superiores produjeron efectos secundarios similares a los descritos con vacunas del tipo WCV. Sólo 3 sujetos tuvieron síntomas generales, como malestar y febrícula. La respuesta linfoproliferativa fue transitoria y de baja magnitud, alcanzando el 33% y el 40% de los que recibieron 120 y 240 microgramos, respectivamente. Pese a ello, los autores creen que esta baja tasa de respuesta de la inmunidad celular a la vacuna CMRV podría ser suficiente como para proteger al ser humano de una infección natural, dado que en estudios con animales se ha visto que respuestas cuantitativamente similares *in vitro* son compatibles con unas altas tasas de inmunoprotección.<sup>239</sup> La utilidad a gran escala de esta vacuna queda, evidentemente, pendiente de verificación, pero este estudio parece mostrar resultados esperanzadores.

Un aspecto que preocupa a los investigadores es conocer si la vacunación contra la fiebre Q, cualquiera que sea la cepa y el tipo de vacuna empleada, será capaz de prevenir las formas crónicas de la enfermedad, o si, por el contrario, será preciso preparar vacunas especiales para la profilaxis de la endocarditis por *Coxiella burnetii* en individuos de riesgo. En principio, los estudios realizados *in vitro* muestran que la respuesta linfocitaria frente a vacunas realizadas a partir de la cepa Nine Mile (que produce fiebre Q aguda) es esencialmente idéntica a la obtenida usando la cepa Priscilla (que se considera asociada a endocarditis).<sup>237</sup> Es más, estudios de inmunoprotección cruzada efectuados en cobayas empleando 4 cepas de *Coxiella burnetii* con diferente contenido plasmídico, dos de ellas presuntamente relacionadas con fiebre Q crónica, han mostrado que el uso de una vacuna monovalente puede ser perfectamente satisfactorio.<sup>201</sup>

## Vacunas para uso animal

Los estudios dirigidos a lograr una vacunación eficaz en el ganado han seguido un curso similar a los expuestos previamente con respecto a la vacunación en humanos.<sup>6</sup> Se sabe que la vacunación, para que sea protectora, debe realizarse antes de que el animal se infecte.<sup>6, 249</sup> Esto significa que debe efectuarse lo más tempranamente posible, dado que los animales que nacen en el seno de un rebaño con fiebre Q se infectan muy pronto. En un estudio, los corderos nacidos entre ovejas infectadas adquirieron la misma tasa de seroprevalencia que los animales adultos en tan sólo un año.<sup>227</sup> También se conoce que la vacuna a emplear debe estar compuesta por gérmenes en fase I, porque los microorganismos en fase II no dan lugar a una inmunidad consistente. Por ejemplo, en un lugar del sur de Francia, un rebaño de cabras que era vacunado anualmente con una vacuna comercial preparada con *Coxiella burnetii* inactivada en fase II, produjo un brote epidémico que afectó a varias personas de una institución psiquiátrica.<sup>250</sup> A pesar de la vacunación del ganado, el 59% de los animales no presentaban anticuerpos detectables. El resto tenía anticuerpos frente a antígenos de fase I y II, lo cual implicaba que estos animales sufrían una infección natural, ya que las vacunas en fase II sólo producen anticuerpos contra dicha fase. Además, dos cabras analizadas excretaban gérmenes con la leche.

Algunos estudios referentes a la vacunación del ganado y que han sido efectuados empleando vacunas a base de gérmenes en fase I inactivados con formol han producido buenos resultados. Así, en la antigua Checoslovaquia, en un estudio realizado en ganado bovino empleando un pequeño número de animales que nacieron en una zona endémica, ninguna ternera vacunada contrajo la infección, frente al 66% de un grupo control que no fue vacunado y que sí la desarrolló.<sup>251</sup> En California, 476 novillas que fueron vacunadas con una preparación similar desarrollaron anticuerpos a títulos altos, en tanto que no lo hicieron 486 animales no vacunados. Se analizó la leche de 163 vacas que habían sido vacunadas y en sólo el 1% de las muestras se detectaron gérmenes; por contra, en el 24% de 164 vacas que no habían sido vacunadas se comprobó que eran excretoras de *Coxiella burnetii* en su leche.<sup>252</sup>

Más recientemente, en EE.UU. se están empleando vacunas para uso animal del tipo CMRV, que se muestran inmunogénicas y escasamente reactivas,<sup>6, 201, 253</sup> y en un futuro próximo parece que esta tendencia podría consolidarse.<sup>253</sup> Estudios preliminares sugieren que la vacunación de ovejas y cabras con este tipo de vacunas es muy eficaz siempre que se administren a animales no infectados. Un esquema de vacunación del ganado con CMRV propuesto por algunos autores y que generaría una protección eficaz frente a la infección natural por *Coxiella burnetii*, implicaría la administración de una dosis de vacuna al nacer, con una revacunación en

el destete y una tercera dosis de recuerdo antes de la primera gestación del animal.<sup>253</sup> En animales de compañía, como en perros, la vacunación con CMRV también parece ser efectiva y es mejor tolerada que la vacunación con WCV, a tenor de los resultados de un reciente estudio experimental.<sup>254</sup>

Un problema que puede surgir en aquellos sitios donde se generalice el uso de vacunas animales con *Coxiella burnetii* en fase I, será saber, en los posteriores estudios de seroprevalencia que se practiquen en el ganado, qué proporción de la cabaña tiene anticuerpos debidos a la vacuna y qué animales, por contra, están infectados de una forma natural. Para distinguir, desde un punto de vista serológico, entre animales infectados y vacunados, se ha desarrollado una técnica similar al ELISA en la que el sustrato colorimétrico ha sido sustituido por un sustrato fluorogénico. Dicha técnica de ELISA de fluorescencia, conocida como ELIFA, resulta ser 50 veces más sensible que el ELISA convencional, y permite distinguir entre dos subclases de inmunoglobulinas G, las IgG1 y las IgG2.<sup>255</sup> Ambas se producen tanto frente a antígenos de fase I como de fase II, pero mientras las IgG1 se detectan a títulos altos exclusivamente en animales infectados de manera natural, los animales vacunados desarrollan IgG2 de una manera predominante. Aunque de un gran interés conceptual, la sofisticación de esta técnica impide, por ahora, su aplicación rutinaria. En la práctica, la eficacia de la vacunación del ganado podría valorarse de una manera indirecta, siguiendo la tasa de abortos en los animales, la incidencia de casos humanos de fiebre Q y la seroprevalencia humana de la infección a lo largo de los años siguientes a la puesta en marcha de la inmunoprofilaxis específica.

En la actualidad, las vacunas comercializadas en Europa contienen gérmenes en fase II, debido a que son más sencillas de producir.<sup>256</sup> Se trata de vacunas bivalentes, tanto frente a *Coxiella burnetii* como a *Chlamydia psittaci* (Aborstop-FQ<sup>r</sup>), y han mostrado alguna utilidad en ganados con problemas de fertilidad. Sin embargo, la razón de su eficacia quizá estribe más en que reducen el aborto relacionado con *Chlamydia* que el hecho de que sean capaces de proteger a los animales de la infección por *Coxiella burnetii*.<sup>256</sup>

# **II PARTE**

## **DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA FIEBRE Q**

# La fiebre Q en el mundo: Introducción

---

La fiebre Q ha sido descrita en casi todo el mundo, y en la actualidad muy pocos son los países en los que todavía no se ha detectado.<sup>107</sup>

Sin embargo, en una encuesta internacional realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y publicada en 1955, algunas zonas del mundo aparecieron libres de la infección en aquella época.<sup>16</sup> En concreto, no se encontró evidencia serológica de fiebre Q en Irlanda, Holanda, Polonia, Países Escandinavos y Nueva Zelanda. Desde entonces, y debido fundamentalmente a la importación de animales infectados, la enfermedad se ha ido extendiendo a estos países, con la excepción de Nueva Zelanda.<sup>257</sup> La importación de ganado en este país está sujeta a la presentación de un certificado que demuestre seronegatividad para fiebre Q.

En la páginas siguientes se revisa someramente la situación actual de la fiebre Q en las distintas partes del mundo, con un interés especial por España.

## LA FIEBRE Q EN AMÉRICA

### CANADÁ

La fiebre Q es reconocida en Canadá desde el año 1956. Sin embargo ha sido descrita muy poco hasta 1979.<sup>107</sup> Desde entonces, y gracias sobre todo al interés del grupo de MARRIE, la enfermedad se ha comunicado cada vez con más frecuencia. Entre 1980 y 1987 se describieron 328 casos, procedentes en su gran mayoría de Ontario y Nueva Escocia.<sup>107</sup> Paralelamente se han realizado varios estudios de seroprevalencia, tanto en humanos como en animales, que han mostrado que la infección es endémica en todo el país. Así, en cuanto a humanos, se han registrado tasas de positividad variables, según la técnica empleada y la zona geográfica analizada (4.1% en Nueva Escocia y 5% en la isla Príncipe Eduardo, por FC; 4.2% en Nueva Brunswick y 15.9% en Manitoba, por IFI).<sup>258, 259</sup> El reservorio fundamental de la infección en Canadá parece estar en el ganado vacuno.<sup>82, 260</sup>

La infección también se ha encontrado en animales salvajes de Nueva Escocia.<sup>78</sup> Una característica epidemiológica peculiar y que parece casi exclusiva de este país, es la gran importancia que tienen aquí los gatos en la aparición de brotes epidémicos de fiebre Q.<sup>106-110</sup> Para más detalles a este respecto, puede verse el apartado dedicado al reservorio animal de la infección, en la primera parte de esta monografía.

### ESTADOS UNIDOS Y MÉJICO

La historia de la fiebre Q en Estados Unidos se remonta a la época en que DAVIS y COX detectaron *Coxiella burnetii* en garrapatas de Montana.<sup>10</sup> En el año 1946 se dio la primera epidemia de fiebre Q en Estados Unidos en un matadero de Amarillo (Texas), afectando al 40% de 146 empleados, dos de los cuales fallecieron.<sup>107</sup> Desde entonces la enfermedad ha sido descrita en casi todos los demás Estados. Así, entre los años 1948 y 1977 se comunicaron 1.164 casos, de los que el 67% correspondieron a California.<sup>261</sup> En esta parte de EE.UU. se ha generado una ingente cantidad de bibliografía sobre fiebre Q, en especial en los años cincuenta, como expresión del alto interés epidemiológico que la infección suscitó allí.<sup>84-86, 100</sup> En otros Estados, como en Idaho, también se han descrito múltiples casos de fiebre Q,<sup>261</sup> así como algún brote epidémico.<sup>262</sup> La tendencia de la enfermedad en Estados Unidos parece seguir un ritmo decreciente en los últimos años.<sup>87, 263</sup> Una característica de este país es la rareza con que se han descrito formas crónicas de fiebre Q.<sup>372</sup>

Aunque no existe mucha información disponible relativa a la fiebre Q en Méjico, se sabe que existe desde 1945, cuando autores locales detectaron anticuerpos tanto en hombres como en animales. Las mayores tasas de seropositividad se encontraron en los ganados bovino y caprino, si bien sobre un número de animales muy escaso.<sup>264</sup>

## AMÉRICA CENTRAL

El primer caso de fiebre Q en América Central fue descrito en Panamá en 1946.<sup>265</sup> En 1966 se realizó un estudio de seroprevalencia en unas 2.200 muestras humanas procedentes de la población general de Guatemala, Honduras, El Salvador, Nicaragua, Costa Rica y Panamá. Se detectaron anticuerpos por FC en todos estos países, aunque las tasas fueron bajas, oscilando entre 0.6% en Nicaragua y 2.6% en Honduras.<sup>265</sup> Un estudio similar efectuado en unos 1.000 ganaderos de Panamá en 1968 y 1969 objetivó que un 9.4% tenían anticuerpos.<sup>266</sup> En El Salvador, de 297 vacas analizadas a finales de los años setenta, 26% fueron seropositivas.<sup>267</sup> A pesar de todos estos estudios serológicos indicativos de que la infección es endémica en América Central, se han comunicado pocos casos clínicos, quizá por falta de sospecha diagnóstica.

## AMÉRICA DEL SUR

Las investigaciones epidemiológicas efectuadas en trabajadores de mataderos y en el ganado bovino de Colombia han mostrado unas tasas de seroprevalencia muy altas en este país, aunque esto no se ha acompañado de la descripción de casos clínicos de fiebre Q hasta ahora.<sup>268</sup> Por contra, en Uruguay entre 1975 y 1985 se han comunicado 814 casos de la enfermedad, vinculados todos ellos a diversos brotes epidémicos ocurridos entre el personal de la industria cárnica.<sup>269</sup> En Brasil también se han detectado datos serológicos de infección en trabajadores de un matadero que sacrificaba cebús, así como en los propios animales.<sup>270</sup> En este mismo país, un estudio efectuado en una pequeña muestra de ganado caprino del noreste del territorio no mostró anticuerpos frente a *Coxiella burnetii*.<sup>271</sup> En una nación próxima, Surinam, sólo en uno de 1.443 sueros humanos analizados por FC se detectaron anticuerpos.<sup>272</sup> Una de las razones para esta baja seroprevalencia radicaría en las escasas importaciones ganaderas que Surinam recibe.

## LA FIEBRE Q EN OCEANÍA

### AUSTRALIA

La historia de la fiebre Q está estrechamente vinculada con este continente desde que DERRICK observase el primer brote de esta enfermedad en un grupo de trabajadores de un matadero de Brisbane.<sup>8</sup> Desde entonces, la fiebre Q en Australia sigue siendo una infección profesional de los matarifes, registrándose unos 28 casos por cada mil empleados y año.<sup>107</sup> Entre 1960 y 1986 se comunicaron 6.479 casos de la enfermedad en todo el territorio australiano.<sup>107</sup> En la última década se han hecho grandes progresos en esta nación en orden a desarrollar vacunas efectivas para los trabajadores de los mataderos.<sup>243</sup> Una característica de la fiebre Q en Australia es la rareza con que se detectan formas neumónicas de la infección.<sup>144, 145</sup>

## **NUEVA ZELANDA Y FIDJI**

La enfermedad era desconocida en Nueva Zelanda en la década de los cincuenta<sup>16</sup> y desde entonces no existen referencias en la literatura de que se haya introducido en las islas. Por el contrario, un trabajo reciente<sup>257</sup> confirma que Nueva Zelanda es un territorio libre de fiebre Q. Esto es algo que no deja de ser sorprendente en un país con una ganadería ovina muy abundante, y que ha recibido animales (al menos en la segunda mitad del siglo pasado) procedentes del Reino Unido, Chile y Australia.<sup>273</sup> Es posible que el desarrollo temprano (hacia 1870) de una política de saneamiento regular del ganado junto con la prohibición posterior de las importaciones de animales con anticuerpos frente a *Coxiella burnetii*, sean algunas de las razones de esta situación privilegiada.<sup>273</sup>

Se ha publicado en Fidji<sup>274</sup> un brote de abortos en un rebaño de ovejas importadas desde California y cuya causa fue fiebre Q.

## **LA FIEBRE Q EN ASIA**

### **INDIA Y SRI LANKA**

En India se han efectuado un gran número de estudios de seroprevalencia tanto en humanos como como en diversos animales.<sup>16, 275, 276</sup> Estos trabajos han mostrado que la infección está muy extendida por todo el subcontinente. Sin embargo, la descripción de casos humanos de la enfermedad es excepcional.

En Sri Lanka se conoce la existencia de fiebre Q desde 1952.<sup>16</sup> Determinaciones serológicas más recientes, efectuadas en vacas y cabras sacrificadas en un matadero de Colombo, han mostrado que la infección persiste en esta zona del mundo.<sup>277</sup>

### **INDONESIA**

En el estudio de la OMS de 1955 se hallaron anticuerpos en el ganado vacuno estudiado, pero no en una muestra reducida de sueros humanos.<sup>16</sup> En 1978 se publicaron los resultados de un estudio serológico que analizaba sueros de 1.181 personas de diversas partes del país. Un 25% de las muestras resultaron positivas. Las tasas más altas de seroprevalencia se dieron en trabajadores de mataderos y en sujetos relacionados con animales de labranza.<sup>278</sup>

### **CHINA Y JAPÓN**

En 1951 ya se detectaron sueros positivos para fiebre Q en sujetos afectos de neumonía atípica en la zona de Pekín.<sup>16</sup> Desde entonces se ha comprobado que la infección se halla muy extendida por toda China, desde Mongolia Interior al norte, hasta la isla de Hainan al sur, y desde Fujian y Anhui al este, hasta Tibet y Xinjiang, al oeste. Los estudios de seroprevalencia han mostrado anticuerpos por FC entre el 1.6% y el 28.7% de la población en diferentes localizaciones del territorio.<sup>279</sup> El factor epidemiológico más importante en China parece ser el contacto con vacas y ovejas. Se han descrito algunas epidemias de fiebre Q, como la que se dió en Kunming, en la provincia de Yunnan, en 1965, que afectó a trabajadores de la industria cárnica.<sup>279</sup> En esa oportunidad el primer caso se dió en el conductor de un camión que transportaba ovejas, algunas de las cuales abortaron durante el viaje. Más del 70% de estas ovejas resultaron ser seropositivas y *Coxiella burnetii* pudo aislarse de las placentas.<sup>279</sup> El germen también se ha detectado en garrapatas.<sup>279</sup>

En Japón, estudios serológicos en vacas a comienzos de la década de los cincuenta mostraron que entre el 2 y el 4% de los animales estaban infectados. Trabajos posteriores, empleando técnicas serológicas más sensibles, han evidenciado positividad de hasta el 45% en el ganado de la zona de Kikuchi.<sup>280</sup> En un estudio por IFI de animales domésticos en varias prefecturas del Japón, se han encontrado también altas tasas de seropositividad.

Así, se han registrado anticuerpos en el 46.6% de 562 vacas, en el 28.1% de 256 ovejas y en el 23.5% de 85 cabras.<sup>281</sup> En este trabajo también se han hallado anticuerpos en el 15% de 632 perros de compañía, pero una nula seroprevalencia en 247 gatos analizados.<sup>281</sup> En otro estudio, sin embargo, el 16% de 100 gatos examinados por todo el territorio japonés presentó anticuerpos.<sup>282</sup> En este país también se han detectado reservorios salvajes de la infección, de manera que el 26% de 511 sueros de 11 especies de animales silvestres estudiadas mediante ELISA tuvieron anticuerpos,<sup>283</sup> destacando el oso negro japonés, con tasas del 78%, el ciervo de Hokkaido (69%), la liebre japonesa (63%) y el ciervo japonés (56%).<sup>283</sup> Pese a estos datos, se han descrito muy pocos casos de infección humana, casi todos como infecciones de laboratorio.<sup>280</sup> Sin embargo, los estudios de seroprevalencia humana en Japón indican que la infección es frecuente y que posiblemente no se diagnostica o cursa de una forma asintomática.<sup>284</sup>

## TAIWÁN

La fiebre Q en Taiwan es una enfermedad de descripción reciente. Entre 1991 y 1992 se estudiaron 579 pares de sueros de otros tantos pacientes con fiebre vistos en distintas instituciones sanitarias del país. El método empleado fue la IFI. En total se diagnosticaron 48 casos de fiebre Q aguda, de los que casi todos eran varones entre 40 y 50 años. La mayoría de los enfermos se localizaron en la región sur de la isla (Tainan, Pingtung y Kaohsiung).<sup>285</sup>

## ARABIA SAUDÍ Y EMIRATOS ÁRABES UNIDOS

La fiebre Q está muy difundida por toda Arabia Saudí, pero los nativos parecen relativamente inmunes a la enfermedad. Por contra, se han descrito bastantes casos entre extranjeros, particularmente americanos.<sup>286</sup>

En un estudio de fiebre Q por FC en camellos de carreras en Abu Dhabi (Emiratos Arabes Unidos), se encontró una seroprevalencia del 7.9%.<sup>287</sup>

## **ISRAEL, IRÁN, IRAK y LÍBANO**

La fiebre Q es endémica en Israel. La mayoría de las infecciones parecen cursar de forma subclínica, posiblemente en la infancia, lo que determina un estado inmune para el resto de la vida.<sup>107</sup> Las primeras descripciones de la enfermedad en este país datan de 1949, y entre 1981 y 1985 se registraron 634 casos.<sup>288</sup> En el sur de Israel, en las mujeres beduinas se han detectado tasas de prevalencia superiores a las de los hombres,<sup>289</sup> indicando una participación más activa del sexo femenino en el cuidado del ganado. Esto mismo se ha observado en diferentes regiones del norte de Africa y en Lanzarote (islas Canarias), lo cual pudiera sugerir vínculos antropológicos comunes.<sup>211</sup>

En Irán, 13.5% de 318 sueros humanos analizados mediante FC fueron positivos.<sup>107</sup> La fiebre Q también ha sido observada en Irak y Líbano.<sup>286</sup>

## **LA FIEBRE Q EN ÁFRICA**

### **MARRUECOS, ARGELIA Y TÚNEZ**

En Marruecos se conoce la existencia de *Coxiella burnetii* en garrapatas desde 1947.<sup>16</sup> Desde entonces se han encontrado pruebas serológicas de fiebre Q tanto en humanos como en ganado caprino, vacuno y ovino, así como infección en animales salvajes, como ratas del desierto,<sup>54</sup> y también casos clínicos. Más recientemente, autores locales han llamado la atención acerca del papel de la infección en la producción de abortos ovinos en la región de Rabat.<sup>96</sup>

En Argelia, en 1949 se detectó *Coxiella burnetii* en garrapatas locales, y en 1951 se comunicaron los dos primeros casos clínicos de fiebre Q.<sup>16</sup> En 1978, en un estudio serológico de un número reducido de ovejas, cabras y dromedarios en la región de Ahaggar, se detectaron anticuerpos específicos en las tres especies referidas.<sup>290</sup>

En Túnez, en un estudio efectuado en los años 1952 y 1953, se encontraron evidencias serológicas de fiebre Q tanto en humanos como en el ganado, aunque con seroprevalencias relativamente bajas.<sup>291</sup> Sin embargo, un rebaño de ovinos importado en esa época, procedente de Cerdeña, mostró una alta tasa de seropositividad.<sup>291</sup>

### **EGIPTO, SUDÁN Y SOMALIA**

En 1959, TAYLOR et al<sup>139</sup> publicaron un trabajo muy completo sobre la situación de la fiebre Q en Egipto, tanto en la vertiente humana como animal, mostrando que la infección estaba muy extendida por todo el país, a tenor de las tasas de seroprevalencia encontradas. Detectaron algunos casos de la enfermedad en americanos residentes allí, pero ninguno entre los nativos. Hasta un 50% de los niños estudiados resultaron seropositivos, por lo que los autores concluyen que la fiebre Q sería esencialmente una infección de la infancia adquirida por contacto estrecho con el ganado y que cursaría de modo inaparente o como un cuadro febril no diagnosticado,

dejando inmunidad para el resto de la vida.<sup>139</sup> En Egipto, diversos animales, incluyendo cabras, vacas, ovejas, cerdos, dromedarios y búfalos, parecen ser los reservorios principales de la infección.<sup>292</sup>

En los años cincuenta se aisló *Coxiella burnetii* de garrapatas recolectadas sobre camellos y bóvidos exportados desde Sudan a Egipto.<sup>16</sup> Se han detectado anticuerpos en humanos y animales en Sudán, incluyendo vacas, cabras, ovejas y dromedarios.<sup>139, 204, 293</sup>

Estudios recientes de seroprevalencia humana en los países del noreste africano indican que la situación de endemia para fiebre Q no ha variado. Así, en donantes de Egipto se han encontrado tasas de hasta el 20% de seropositividad; en mujeres de Sudán, del 10%, y en el noroeste de Somalia, del 37%.<sup>294</sup> En Egipto, en 50 pacientes con fiebre se objetivó seroconversión indicativa de fiebre Q aguda en el 12% de los casos, y en Sudán, en un estudio de 185 síndromes febriles en personas de todas las edades, se encontraron anticuerpos frente a fiebre Q en el 54% de los mismos.<sup>294</sup> En resumen, la fiebre Q es una frecuente, aunque infradiagnosticada, causa de síndromes febriles en el noreste de África.

## **NIGERIA**

En Nigeria se describieron los primeros casos clínicos de fiebre Q en el Hospital de Zaria en 1977, si bien ya existían evidencias serológicas de la infección desde unos veinte años antes.<sup>295</sup> Desde entonces las cifras de seroprevalencia humana parecen haber ido en aumento. En un estudio reciente en Sokoto, el 44% de 75 muestras serológicas fueron positivas.<sup>296</sup> En cuanto a los animales existen trabajos que señalan la presencia de la infección en ovicápridos y en cebús.<sup>297</sup> También se han encontrado dromedarios portadores de anticuerpos.<sup>88</sup> Incluso en perros, el 28.8% de 786 animales investigados resultaron positivos.<sup>298</sup>

## **CABO VERDE**

En este archipiélago se han detectado unas cifras de seroprevalencia muy elevadas, tanto en el ganado como en las personas. Por ejemplo, el 54% de 132 cabras fueron positivas y casi el 42% de una muestra humana presentó anticuerpos.<sup>205</sup> También entre ratas y ratones capturados en el entorno doméstico se han encontrado animales infectados en una alta proporción.<sup>299</sup>

## **GUINEA BISSAU, GHANA Y BURKINA FASO**

Existen informes incidentales de la existencia de fiebre Q en estos países del África occidental.<sup>16, 300</sup> Estudios de seroprevalencia humana han mostrado tasas de positividad moderadas y con títulos bajos en general.<sup>301, 302</sup>

## **CHAD, CAMERUN Y REPÚBLICA CENTROAFRICANA**

En Chad, el 3.8% de 343 sueros humanos estudiados en los años sesenta fueron positivos. También se han observado datos serológicos de infección en animales, en particular cabras y dromedarios, aunque existiendo claras diferencias de unas regiones a otras.<sup>303</sup> En

Camerún existe algo parecido.<sup>303</sup> En la República Centroafricana, en la ciudad de Bangui, en un estudio reciente realizado mediante IFI, la prevalencia en una muestra de 49 sueros de personas sanas fue del 16.3%, similar a la registrada en pacientes con infección por VIH.<sup>304</sup>

## **KENIA Y TANZANIA**

La fiebre Q está muy extendida en Kenia según los estudios serológicos disponibles.<sup>305</sup> El 35.8% de una muestra de 585 sueros humanos de varias partes de este país mostraron anticuerpos por FC. Existen sugerencias de que también se dan casos sintomáticos de la enfermedad. El reservorio animal analizado correspondió a un lote de 814 vacas, de las que el 32% resultaron positivas.

En Tanzania no se han descrito casos clínicos de fiebre Q, pero existen datos serológicos de que la infección está presente en el país.<sup>306</sup> El 3.9% de 724 sueros humanos, el 13.3% de 1.507 vacas, el 17.1% de 525 ovejas y el 13.6% de 575 cabras mostraron anticuerpos por FC. También se han detectado sueros positivos en animales del Parque Nacional de Serengeti.<sup>306</sup>

## **MALAWI, ZAMBIA Y ZIMBABWE**

Existe una única referencia en la literatura que indica que la fiebre Q existe en los cebús de Malawi.<sup>89</sup>

En Zambia, en un estudio serológico de 214 vacas de las sabanas de Kafue,<sup>307</sup> sólo un 0.9% presentaron anticuerpos. Esta baja prevalencia pudiera deberse a un exhaustivo control de las garrapatas del ganado de la zona, puesto que los rumiantes salvajes de estas llanuras sí presentan mayores tasas de anticuerpos.<sup>307</sup>

Recientemente ha aparecido un estudio serológico por IFI en Zimbabwe, mostrando anticuerpos en el 37% de 494 sueros humanos, en el 39% de 180 vacas y en el 10% de 180 cabras.<sup>308</sup> En un grupo de 27 perros, el 15% fueron positivos. Pese a toda esta información, que sugiere una situación de epidemia importante, no se han detectado casos humanos de fiebre Q en Zimbabwe.<sup>308</sup>

## **REPÚBLICA SUDAFRICANA**

El primer caso clínico de fiebre Q en este país se describió en 1950.<sup>16</sup> En un estudio de 1953 se encontró que una mayoría de adultos presentaban anticuerpos y que casi todos los casos clínicos correspondían a inmigrantes y a niños.<sup>309</sup> En 1976, en el curso de un trabajo para estudiar la etiología de los abortos en vacas y ovejas, se consiguió aislar *Coxiella burnetii* de las placentas. Paralelamente se detectaron anticuerpos específicos en el suero de los animales.<sup>309</sup> Más tarde, en otro trabajo de 1987, se analizaron los sueros de 8.900 vacas de la región del Transvaal correspondientes a 178 granjas diferentes, encontrándose tasas de seropositividad de hasta el 30%.<sup>310</sup> En resumen, la fiebre Q está ampliamente extendida por el sur de África.

## **LA FIEBRE Q EN EUROPA**

## ANTIGUA UNIÓN SOVIÉTICA

La fiebre Q fue diagnosticada por primera vez en la antigua Unión Soviética en 1952 y es de declaración obligatoria allí desde 1957. En este año, un brote epidémico afectó a 562 personas en la región de Jaroslavl. La incidencia de la enfermedad entre 1957 y 1967 osciló entre menos de uno y algo más de seis casos por 100.000 habitantes y año. Entre 1980 y 1985 dicha incidencia permaneció más o menos igual. La fiebre Q es más frecuente en el sur del país, lo que coincide también con los estudios de seroprevalencia humana y animal. Las ovejas y las cabras parecen ser los principales reservorios de la enfermedad, con seroprevalencia muy altas en algunos lugares, cercanas al 50%. A finales de los setenta, en relación con el paso de un régimen de explotación extensivo de los ganados a un sistema de estabulación, se observó un claro aumento en la tasa de seropositividad en los animales.<sup>311</sup>

## POLONIA, HUNGRÍA, RUMANÍA Y BULGARIA

En Polonia se desconocía la existencia de la enfermedad hasta 1956. En ese año ocurrió la primera epidemia de fiebre Q en Gorlice, debida a la importación de rebaños de ovejas infectadas procedentes de Rumanía. Unos pocos meses después, unas muestras de lana recogidas de esas ovejas infectaron a algunos empleados del Instituto Zootécnico de Cracovia. En 1962 se dió un brote epidémico entre los trabajadores de una fábrica de pieles de Gdansk tras recibir cueros procedentes de Sudamérica. Hasta hace pocos años, la fiebre Q en Polonia parecía afectar sobre todo al este del país. De hecho, entre 1973 y 1985 se analizaron 28.000 sueros de vacas y ovejas de la región de Leszno, sin encontrarse ningún animal seropositivo. Sin embargo, en 1987, el 4.7% de una muestra de ovejas de esta zona presentó anticuerpos por FC, y en 1988 el 18% de un lote de vacas analizadas fueron positivas. De 4.264 personas estudiadas por FC, el 34% presentaron anticuerpos.<sup>312</sup> Incluso un estudio reciente ha mostrado que el 77% de 47 bisontes salvajes analizados en Polonia eran seropositivos.<sup>313</sup>

En Hungría se han diagnosticado 87 casos de fiebre Q entre 1977 y 1987, de los que el 84% se dieron en trabajadores de mataderos y el resto como casos esporádicos. En 1978, de un total de 1.004 vacas analizadas por FC, el 54% presentaron anticuerpos. El ganado ovino también constituye un reservorio importante de fiebre Q en Hungría, con tasas de seropositividad de entre un 12% y un 32%.<sup>314</sup> En 1983, autores locales demostraron la relación entre *Coxiella burnetii* y abortos en vacas y ovejas.<sup>90</sup>

En Rumanía, los primeros casos de fiebre Q ocurrieron en los años cuarenta tras la importación de ovejas desde Australia. Entre 1949 y 1956 se produjeron varias epidemias en diversas granjas, algunas de las cuales llegaron a afectar a más de 100 personas. En los años setenta esta tendencia epidémica fue decayendo, aunque todavía se observó algún brote entre sujetos expuestos. Más tarde la incidencia de la enfermedad ha descendido progresivamente, y así en 1985 sólo se comunicaron 10 casos esporádicos. Parece que este comportamiento favorable de la epidemiología de la fiebre Q en Rumanía tendría relación con la aplicación sistemática de un programa de vacunación a los trabajadores de riesgo, usando una cepa local de *Coxiella burnetii*.<sup>247</sup>

En Bulgaria la infección está muy extendida tanto entre el ganado como entre la fauna salvaje. En un estudio efectuado entre 1984 y 1988 se observaron las siguientes tasas de

seroprevalencia animal: vacas 10%, ovejas 20.4% y cabras 10.1%. Curiosamente, el 59% de 81 perros analizados fueron positivos.<sup>315</sup>

## CHIPRE

La fiebre Q fue comunicada en Chipre por primera vez en 1951. Por entonces se encontró que el ganado de la isla presentaba anticuerpos por FC. Sin embargo no se observaron prácticamente casos humanos, por lo que las investigaciones al respecto se suspendieron. El interés resurgió al final de los sesenta cuando un autor observó que el 5.3% de 547 sueros humanos eran positivos.<sup>81</sup> Un poco después, se comprobó, por parte de veterinarios, que *Coxiella burnetii* era causa de abortos en el ganado.<sup>93, 94</sup> Entre diciembre de 1974 y junio de 1975, 78 soldados británicos estacionados en la base militar de Dhekelia presentaron cuadros agudos de fiebre Q. Este brote fue precedido por abortos ovinos y caprinos en animales desplazados a la zona. El hecho más llamativo fue que no se detectaron casos entre los chipriotas residentes allí ni tampoco en los refugiados que condujeron al ganado, indicando una inmunidad basal en la población autóctona de la isla.<sup>81</sup> En la década de los ochenta el interés de los veterinarios chipriotas por el problema de los abortos animales relacionados con la fiebre Q propició que las autoridades sanitarias de la isla iniciasen medidas de control de la infección en el ganado. Combinando diversas actuaciones, como separación de las hembras que habían abortado, destrucción de restos abortivos y placentas, desinfección de los establos y desparasitación, consiguieron reducir la incidencia de abortos en ovinos y caprinos en un 60.5%, con un descenso paralelo de la seroprevalencia animal, desde un 28.6% en 1979 hasta un 4.7% en 1983.<sup>95</sup>

## ANTIGUA CHECOSLOVAQUIA

La fiebre Q fue reconocida en Checoslovaquia en 1952, a raíz de un brote entre los trabajadores del matadero de Praga. Desde entonces ha sido comunicada por todo el país. Se cree que la enfermedad fue introducida en Eslovaquia con ovejas procedentes de Rumanía y otros países del este durante y después de la Segunda Guerra Mundial. Posteriormente, entre 1953 y 1979, se han ido produciendo diversos brotes epidémicos relacionados casi siempre con la importación de ganado, lana, cuero, algodón, paja y forrajes. Así, en Moravia han ocurrido epidemias tras importar ganado vacuno de Austria y algodón de algunas repúblicas asiáticas de la antigua Unión Soviética, y en Eslovaquia por adquirir algodón, lana y cuero de Mongolia y China, y ovejas de Inglaterra.<sup>248</sup> En Moravia, parte de la actual República Checa, todavía persisten focos enzoóticos de fiebre Q latentes en algunas granjas de ganado vacuno, con tasas de positividad de entre el 6.1% y el 15.2% de los animales. Sin embargo, las investigaciones realizadas aquí no encuentran ninguna relación entre fiebre Q y abortos del ganado, así como tampoco anticuerpos en un grupo de trabajadores que fueron examinados por FC. Esta situación es interpretada por los autores<sup>316</sup> en el sentido de que la cepa de *Coxiella burnetii* circulante tuviese una baja virulencia en esta región. En este sentido, un trabajo reciente efectuado entre 1988 y 1993 sobre un total de 3.732 sueros de donantes recogidos en dos distritos de la República Checa alejados entre sí, empleando FC, registró una seroprevalencia de tan sólo el 1.1%, con títulos máximos tan bajos como 1/160.<sup>317</sup> Eslovaquia, por el contrario, parece ser la región más endémica del país, con más de 15 brotes epidémicos y más de 300 casos humanos desde 1962. En la zona de Kosice la seroprevalencia humana oscila entre el 34% y el 64%, especialmente en zonas rurales y entre los trabajadores de los mataderos.<sup>248</sup> Las ovejas y las vacas constituyen el reservorio doméstico de la fiebre Q en esta latitudes, aunque también se ha detectado la infección en animales salvajes y en garrapatas.<sup>73</sup> Sin embargo, desde 1980 la

incidencia de la enfermedad ha disminuido considerablemente, lo que pudiera relacionarse con el inicio de campañas de vacunación del ganado y de profesionales de riesgo, o con una disminución de la virulencia del germen.<sup>248,316</sup>

## **ALEMANIA Y SUIZA**

En Alemania, el primer caso autóctono de fiebre Q se comunicó en 1948. Desde entonces se han descrito más de 30 epidemias y alrededor de 5.300 casos humanos. La enfermedad fue catalogada como de declaración obligatoria en 1962 y a partir de ese momento se han registrado entre 30 y 100 casos cada año. Con todo, se sospecha que tan sólo se comunica una pequeña proporción de los casos reales, y que entre un 40% y un 70% de las infecciones humanas cursan de un modo inaparente.<sup>318</sup> La mayor incidencia se registra en el sur del país, lo que, según algún autor, se correlacionaría con una mayor abundancia de garrapatas en esa latitud.<sup>71</sup> En la población las cifras de seroprevalencia oscilan entre el 9.6% y el 22%.<sup>318</sup> En cuanto a los animales, el reservorio principal de la fiebre Q en Alemania parece ser el ganado vacuno. Las mayores tasas de infección ocurren también en el sur, observándose un incremento de las mismas a lo largo de los últimos años. Así, del 1.8% de abortos en ganado vacuno achacables a fiebre Q en 1980, se ha pasado al 4.1% en 1984.<sup>318</sup> En un reciente estudio efectuado en 1.095 vacas de Baviera, cerca de la República Checa, la tasa de animales positivos por ELISA fue del 12%. Lo más llamativo de este estudio es que no se logró detectar, pese a esta no despreciable seroprevalencia, ningún foco natural de la infección tras un amplio estudio de garrapatas y micromamíferos salvajes de la zona.<sup>75</sup> La enfermedad también se ha detectado en perros y gatos. El 13% de 1.127 perros y el 26% de 108 gatos analizados en Alemania resultaron tener anticuerpos.<sup>318</sup>

En Suiza la fiebre Q está también muy extendida. En un estudio seroepidemiológico sobre 1.437 sueros humanos recogidos por todo el país, el 12.2% resultaron positivos. Se observaron marcadas diferencias de unas regiones a otras, pero, en general, la seroprevalencia fue mayor en el medio rural. Los varones mostraron mayores tasas de positividad que las mujeres, y las personas mayores más que las jóvenes.<sup>319</sup> En Suiza se comunican entre 50 y 60 casos de fiebre Q al año, aunque se sospecha que la incidencia sea mucho mayor.<sup>319</sup> El reservorio mejor estudiado, y que parece ser el principal en esta parte de Europa, es el ganado ovino. En 1983, en Val de Bagnes, en el Cantón de Valais, se produjo una epidemia de fiebre Q que afectó a 415 personas.<sup>128</sup> Este brote fue ocasionado por el paso de unos rebaños de ovejas que descendían de los pastos alpinos al valle. Se analizaron los sueros de 448 de estas ovejas correspondientes a 12 rebaños, encontrándose una positividad global del 38%, aunque en alguno de los rebaños más del 90% de los animales presentaron anticuerpos.<sup>128</sup> En 1984, en un estudio de seroprevalencia humana en Valais, cantón que cuenta con unas 56.000 ovejas, se encontraron anticuerpos en casi el 30% de los 4.009 sueros analizados, indicando un alto grado de endemia en esta región suiza.<sup>320</sup>

## **HOLANDA, FINLANDIA Y SUECIA**

Los primeros casos de fiebre Q en Holanda datan de 1979, aunque se sabe de la existencia de sueros con anticuerpos frente a la infección desde 1968.<sup>140</sup> Con anterioridad a esta fecha, entre 1953 y 1958, se llevaron a cabo algunos estudios de seroprevalencia en vacas, trabajadores de mataderos y pacientes con neumonía, sin resultados positivos. Esto vendría a sugerir que la fiebre Q entró en Holanda en algún momento entre 1958 y 1968. Sin embargo, las

tasas de seroprevalencia humana a partir de 1968 no han variado. En 1983, el 45.5% de 857 sueros de donantes de más de 45 años recogidos en varias zonas del país, presentaban anticuerpos por IFI. Las cifras fueron muy dispares de unos lugares a otros. Por ejemplo, en Groningen, la serprevalencia fue del 60.4%, y en Rotterdam del 23.9%.<sup>140</sup> En este estudio también se observó una elevada tasa de anticuerpos en niños, indicando que la infección se contrae a temprana edad.<sup>140</sup> De hecho, la serie más larga de la literatura sobre fiebre Q en la infancia, con 18 casos de niños menores de 3 años, procede de autores de este país.<sup>129</sup> En Holanda, desde 1982, se describen unos 25 casos de fiebre Q al año en todas las edades, lo que indica que, habida cuenta de la alta seroprevalencia encontrada, un gran número de infecciones son asintomáticas o no se llegan a diagnosticar.<sup>83</sup> El estudio de los animales ha mostrado que el ganado vacuno parece ser el principal reservorio de la fiebre Q en Holanda. De 1.160 vacas analizadas, el 21.4% fueron positivas. Otros animales no parecen jugar tan importante papel en este sentido. En concreto, de 3.603 ovejas, el 3.5% fueron positivas, y de 594 cabras sólo el 0.3% presentó anticuerpos. Ninguno de 219 perros ni de 26 gatos estudiados fueron seropositivos.<sup>83</sup>

En Finlandia se han descrito 14 casos de fiebre Q, todos ellos importados. En concreto, cinco de los pacientes contrajeron la infección en las Islas Canarias.<sup>20,321</sup>

En Suecia, el primer caso autóctono de fiebre Q se describió en 1985.<sup>322</sup> Posteriormente, entre 1988 y 1989 se llevó a cabo un estudio seroepidemiológico en 36 propietarios de ovejas de la isla de Gotland, que encontró que casi el 42% de ellos tenían anticuerpos frente a *Coxiella burnetii*.<sup>323</sup> En 1990 se ha conseguido aislar el germen de placentas ovinas.<sup>324</sup> En un último estudio serológico, efectuado mediante ELISA en varias regiones del país, se han detectado anticuerpos tanto en grupos de riesgo (ganaderos y veterinarios, con una prevalencia del 21.1%) como en sujetos no expuestos (reclutas, empleados de hospital, con una tasa del 6.2%).<sup>325</sup> En resumen, Suecia constituye en el momento actual un nuevo país en el que la fiebre Q es endémica.

## ANTIGUA YUGOSLAVÍA, ITALIA Y GRECIA

El primer caso de fiebre Q en el territorio de la antigua Yugoslavia fue descrito en Croacia en 1948. Posteriormente la enfermedad se ha detectado en Serbia, Bosnia-Herzegovina, Eslovenia y Macedonia.<sup>326</sup> El principal reservorio animal es el ganado ovino y, debido a ésto, la mayoría de los casos se producen en invierno y primavera. En 1962, en relación con unos rebaños trashumantes de ovejas que provenían de Bosnia-Herzegovina, tuvo lugar una epidemia de fiebre Q en el noroeste de Croacia, donde antes no se había registrado ningún caso.<sup>326</sup> El ganado vacuno local también resultó infectado, constituyéndose en un nuevo foco enzoótico de la enfermedad.<sup>326</sup> En Kosovo, Serbia, un estudio serológico de 2.781 personas mostró que casi el 6% de ellas presentaban anticuerpos por FC.<sup>327</sup>

La historia de la fiebre Q en Italia ha seguido tres fases consecutivas.<sup>328</sup> La primera, durante la Segunda Guerra Mundial y en la inmediata postguerra, se caracterizó por la aparición de numerosas epidemias.<sup>15</sup> Entre 1960 y 1980 tuvo lugar una época en que la infección presentó un comportamiento endémico. Finalmente, en la actualidad tan sólo se registran algunos casos esporádicos, fundamentalmente como neumonías.<sup>328</sup> En Sicilia, el 3% de 685 sueros humanos analizados por IFI mostraron anticuerpos frente a *Coxiella burnetii*. La seroprevalencia en una muestra de 237 ovejas fue del 7%.<sup>328</sup> Al norte de Italia, en la provincia de Bolonia, el reservorio principal parece estar en las vacas. De un total de 711 vacas analizadas en 99 granjas, la

seroprevalencia por FC fue del 4.4%. Lo más destacable de este estudio es que los animales estabulados tuvieron mayores tasas de positividad que los que pastaban en extensivo; es más, los animales mantenidos en establos modernos presentaron prevalencias superiores a los estabulados de forma tradicional.<sup>329</sup>

En Grecia, tras los estudios de CAMINOPETROS en 1946, demostrando la presencia de *Coxiella burnetii* en la leche de ovejas y cabras, y su posible vinculación con los casos de fiebre Q aguda ocurridos en los soldados durante la Segunda Guerra Mundial,<sup>16</sup> la infección se ha presentado de forma esporádica en el país. En 1990 un estudio de seroprevalencia humana efectuado en el norte de Grecia mostró una tasa de positividad del 4.7%.<sup>330</sup> En Creta, otro estudio similar llevado a cabo entre 1985 y 1987 arrojó cifras muy superiores, de hasta el 38% en algunas zonas.<sup>330</sup> En un periodo de 5 años, entre 1989 y 1993, se han diagnosticado 98 casos de fiebre Q aguda en esta isla,<sup>330</sup> de los que un tercio cursaron con neumonía (patrón alveolar en la radiografía de tórax), y otro tercio con alteraciones intersticiales del pulmón.<sup>330</sup> La mitad de los casos tuvieron elevación de las transaminasas.<sup>330</sup> La mayoría de los casos se dieron en la primera mitad del año, especialmente entre los meses de marzo a junio, posiblemente en relación con el parto del ganado ovino.<sup>330</sup>

## REINO UNIDO, IRLANDA, FRANCIA Y PORTUGAL

En Gran Bretaña el primer caso de fiebre Q se describió en 1949. En los primeros años cincuenta se observaron más de 100 casos, de los que 69 fueron esporádicos y ocurrieron sobre todo en el sureste de Inglaterra y, especialmente, en Kent.<sup>331</sup> Los estudios de seroprevalencia, tanto humana como en el ganado vacuno y ovino, confirmaron que esta zona constituía una importante área endémica.<sup>331, 332</sup> Sin embargo, en la década de 1976 a 1985, la localización geográfica de la infección sufrió un desplazamiento, de manera que la incidencia fue superior en el suroeste de Inglaterra y en Gales,<sup>168</sup> con la aparición incluso de algunos brotes epidémicos en esta parte del país.<sup>126</sup> En las últimas tres décadas, se han observado entre 100 y 200 casos anuales de fiebre Q en Inglaterra.<sup>168</sup> En la primavera de 1989 tuvo lugar el mayor brote epidémico del Reino Unido en Solihull y alrededores, cerca de Birmingham, afectando a 147 personas, con una alta incidencia de neumonías.<sup>333</sup> Al norte de la isla, en Escocia, la fiebre Q parece ser menos frecuente, con una incidencia de unos 30 casos por año.<sup>168</sup> En Irlanda del Norte el primer caso ocurrió en 1966. Se cree que la infección fue introducida en esta parte del Reino Unido en algún momento entre 1957 y 1966, debido a que el 65.5% de los trabajadores del matadero de Belfast seroconvirtieron en ese intervalo.<sup>334</sup> En 1962 se transportaron ovejas desde el sur de Inglaterra hasta Down, y es posible que ésta y otras importaciones similares introdujeran la infección en la isla.<sup>334</sup> Entre 1962 y 1989 se han diagnosticado 443 casos de fiebre Q en Irlanda del Norte, de los que el 63% se presentaron como neumonía y una mayoría de ellos tras la época de parto del ganado ovino.<sup>150</sup> Una característica peculiar de la fiebre Q en el Reino Unido es la elevada frecuencia de formas crónicas, especialmente de endocarditis. Por ejemplo, en el periodo 1975-1981, el 11% de 839 casos de fiebre Q en Inglaterra y Gales se presentaron como endocarditis, lo que supuso que el 3% de todas las endocarditis diagnosticadas allí en aquella época fueran debidas a *Coxiella burnetii*.<sup>168</sup> En Irlanda del Norte, el 7% de los 443 casos vistos en el intervalo 1962-1989 fueron endocarditis.<sup>150</sup>

En la República de Irlanda el primer caso de fiebre Q fue publicado en 1967. Entre 1975 y 1978 se diagnosticaron 28 casos, de los que el 90% se dieron en el sureste del país. La frecuencia de endocarditis aquí también es muy elevada.<sup>335</sup>

En Francia, a pesar de que la fiebre Q es una enfermedad de declaración obligatoria, la información disponible al respecto es un tanto fragmentaria. En 1980, en un estudio humano de seroprevalencia efectuado en Dijon, el 4.4% de 966 sueros fueron positivos.<sup>336</sup> De 245 sueros de veterinarios y trabajadores de mataderos de varios departamentos del noroeste del país, el 36% resultaron positivos. En Marsella y zonas limítrofes, el 5% de 325 sueros de donantes recogidos a mediados de los ochenta presentaron anticuerpos.<sup>337</sup> En 1988, en otro estudio similar en la misma ciudad y sobre 942 sueros, la tasa de positividad fue del 4%.<sup>151</sup> Si bien estas seroprevalencias no pueden considerarse excesivas, en Francia se han comunicado 323 casos de fiebre Q aguda entre 1982 y 1990, especialmente en el sureste del país,<sup>151</sup> y, lo que es más llamativo, 92 casos de fiebre Q crónica en ese mismo periodo.<sup>169</sup> En cuanto al estudio de los reservorios animales, los trabajos realizados muestran que la infección existe, aunque con tasas de seroprevalencia pequeñas, en vacas, ovejas y cabras, estando además implicada en la génesis de abortos en el ganado.<sup>97, 338</sup>

En Portugal, el primer caso de fiebre Q fue visto en Lisboa en 1948. En un estudio serológico realizado en el sur del país en 1989, el 2.2% de 487 sueros humanos presentaron anticuerpos frente a *Coxiella burnetii*.<sup>339</sup>

## ESPAÑA

La fiebre Q en España comenzó a suscitar un interés mayoritario a comienzos de la década de los ochenta. Hasta entonces tan sólo comunicaciones incidentales señalaron la existencia de *Coxiella burnetii* en nuestro país.<sup>17-19</sup> Quizá fuera el brote epidémico de Murguía (Álava) el que, en 1981, planteó que la fiebre Q era un importante problema de salud pública en España. Desde entonces ha quedado patente que la totalidad del territorio es una zona endémica. En 1988, TÉLLEZ et al<sup>21</sup> comunicaron los casos de fiebre Q recogidos en España entre 1981 y 1985. En total se registraron 249 casos en ese periodo, 234 de fiebre Q aguda y 15 de crónica. La mitad de los casos de fiebre Q aguda recogidos por estos autores se dieron en el País Vasco, resaltando así que esta comunidad constituye una zona donde la infección es hiperendémica.<sup>21</sup> En una reciente recapitulación, el mismo grupo de trabajo comunica 64 casos de fiebre Q crónica en España entre 1981 y 1991, lo que significa el 7% de los 914 casos diagnosticados en ese intervalo.<sup>171,172</sup>

### País Vasco y Navarra

El País Vasco es posiblemente la zona de España donde la fiebre Q aguda es más frecuente. Hasta 1991 se habían contabilizado 16 brotes epidémicos afectando a más de 300 personas.<sup>373</sup> Sólo en 1985, se diagnosticaron en Vizcaya 200 casos de fiebre Q aguda, la mayoría con neumonía.<sup>7</sup> En esta misma provincia, entre 1982 y 1992 se recogieron 752 casos de fiebre Q.<sup>155</sup> En Guipúzcoa, entre 1984 y 1991 se vieron 492 nuevos casos.<sup>156</sup> En la última recopilación disponible de casos de fiebre Q en estas dos provincias vascas, entre 1982 y 1984 se han diagnosticado un total de 1.483 casos.<sup>340, 341</sup> La fiebre Q crónica, sin embargo, parece ser muy rara. Del total de los casi 1.500 casos de fiebre Q comunicados en Vizcaya y Guipúzcoa en los citados trabajos,<sup>340, 341</sup> tan sólo 2 cursaron como forma crónica (endocarditis), uno en cada provincia. Los estudios de seroprevalencia confirman la difusión de la fiebre Q entre la población vasca. En un estudio por FC de sueros de 556 donantes de Vizcaya publicado en 1983, el 9.5%

presentaron anticuerpos.<sup>342</sup> En otro estudio similar de 1985 efectuado en 1.286 donantes de sangre en Vizcaya, la seroprevalencia fue del 15.7%, pero con tasas de positividad variables, desde el 5.4% en Bilbao hasta el 30.2% en algunas zonas rurales.<sup>7</sup> En un trabajo más reciente, realizado con IFI y analizando 810 sueros de todo el País Vasco, la positividad fue del 32.3%.<sup>214</sup> En la población de riesgo, las tasas de anticuerpos son aún mayores. Así, en un estudio de 36 trabajadores de un matadero de San Sebastian, el 91.7% fueron seropositivos.<sup>343</sup> En cuanto al reservorio animal, se han encontrado datos serológicos de la infección en vacas, ovejas y cabras, aunque con tasas de seroprevalencia más bien bajas.<sup>7, 344</sup> En algún caso se han detectado otros animales seropositivos, como conejos, perros y burros.<sup>7</sup>

En Navarra, el 12.2% de 82 manipuladores de carne presentaron datos serológicos de infección previa por *Coxiella burnetii* en 1981,<sup>7</sup> y el 25% de una muestra de 100 sueros de la población general resultaron positivos en 1989.<sup>345</sup> Estos datos indican que la fiebre Q es frecuente en esta comunidad y, de hecho, el 9.4% de los 234 casos aportados por TÉLLEZ et al<sup>21</sup> procedían de Navarra.

## **Galicia, Cantabria y Asturias**

En la comarca de El Ferrol (La Coruña), en un estudio de seroprevalencia en donantes de sangre, el 11% resultó positivo por FC y el 18% por IFI.<sup>346</sup> En esa misma zona se diagnosticaron 11 neumonías por *Coxiella burnetii* en un periodo de 9 meses, lo que representó el 10.8% de las neumonías vistas en ese periodo.<sup>346</sup> En Orense, en un estudio sobre 1.345 sueros, en el 4.9% se detectaron anticuerpos.<sup>347</sup> En esta misma provincia, entre 1992 y 1995 se han diagnosticado 31 casos de fiebre Q aguda, de los que tan sólo el 6% tuvo neumonía, en tanto que el 74% presentó la forma febril con hepatitis.<sup>348</sup>

El 4.2% de los 234 casos de fiebre Q aguda descritos por TÉLLEZ et al<sup>21</sup> procedían de Cantabria. En un estudio piloto de seroprevalencia efectuado mediante IFI en pacientes con neumonía en la zona oriental de esta comunidad en 1993 y 1994 (datos no publicados), de un total de 66 pacientes, el 53% presentaron anticuerpos residuales indicativos de infección pasada por *Coxiella burnetii*, lo que da una idea de la difusión del patógeno en esta zona de Cantabria. El reservorio animal aquí parece ser el ganado bovino, puesto que en las personas que referían haber tenido contacto con vacas, la seroprevalencia fue del 74%, frente al 38.4% de las que negaban dicho contacto.

En Asturias, en 1990 ocurrió un brote epidémico en un matadero afectando a 14 personas.<sup>349</sup>

## **Castilla y León**

En Valladolid se han realizado algunos estudios de seroprevalencia en los últimos años, mostrando que la fiebre Q es frecuente en esta provincia. En 1983, en un estudio efectuado sobre 290 sueros, el 9.3% presentó anticuerpos por FC, con un neto predominio en la población rural, que alcanzó el 14% de positividad.<sup>350</sup> En 1991 se comunicaron los resultados de otro estudio serológico efectuado por IFI y FC sobre 1.166 sueros, donde el 13.6% de los mismos resultaron positivos. De nuevo se observó mayor prevalencia en el medio rural, así como en varones y en edades altas de la vida, aunque en los niños se detectó un 5% de positividad.<sup>351</sup> En este mismo trabajo se incluye un análisis de 554 vacas de la provincia, encontrándose que el 7.9% eran seropositivas.<sup>351</sup> En cuanto a la incidencia de casos humanos, entre 1981 y 1992 se han

registrado 53 enfermos con fiebre Q aguda en Valladolid (Dr. ORTIZ DE LEJARAZU, datos no publicados).

En Burgos se dieron el 6.8% de los 234 casos de fiebre Q diagnosticados por TÉLLEZ et al<sup>21</sup> entre 1981 y 1985. En 1992 se registró un brote de fiebre Q en un grupo de 48 soldados que habían pernoctado en un establo abandonado de un pueblo próximo a la capital.<sup>121</sup>

En Soria no se han descrito casos de fiebre Q. Sin embargo, en un estudio serológico reciente sobre 298 personas, el 20.8% presentó anticuerpos, con un predominio en varones por encima de los 40 años de edad.<sup>134</sup>

En Salamanca tampoco existen datos recientes de la incidencia de la infección, aunque el primer caso español de fiebre Q publicado proviniese de esa zona.<sup>18</sup> No obstante, los datos de un único estudio de seroprevalencia realizado en esta provincia indican una enorme difusión del germen, dado que el 50.2% de 400 sueros humanos mostraron anticuerpos.<sup>135</sup>

## **Aragón y La Rioja**

En Huesca, entre 1987 y 1991 se observaron 22 casos de fiebre Q aguda.<sup>157</sup> En un estudio serológico en el ganado de esta provincia, se encontró que la infección estaba presente especialmente en ovejas y cabras.<sup>352</sup>

En Zaragoza, en un estudio efectuado en estudiantes de Veterinaria, se obtuvo una tasa de seroprevalencia del 10%. Esta tasa era variable según la región de procedencia de los estudiantes (26.6% en los catalanes, 14.6% en los navarros/riojanos, 13.4% en los valencianos y 6.8% en los aragoneses), pero iba creciendo de los cursos inferiores a los superiores. El contacto con ovejas se presentó como un factor de riesgo de la infección.<sup>353</sup>

En un estudio de garrapatas del Valle del Ebro,<sup>72</sup> un importante porcentaje de las mismas presentó infección por *Coxiella burnetii*.

## **Cataluña**

La fiebre Q es también relativamente frecuente en Cataluña.<sup>21</sup> En la zona de Sabadell se han recogido 85 casos en 7 años, con una presentación neumónica en alrededor del 50%.<sup>158</sup> En Tarragona, de un total de 30 pacientes con fiebre de origen desconocido y granulomatosis hepática, el 36.6% correspondieron a fiebre Q.<sup>354</sup> En un estudio de seroprevalencia humana realizado por FC en diversas áreas de Cataluña, se encontraron anticuerpos en el 13.4% de 1.253 muestras, pero con grandes diferencias entre unas zonas y otras.<sup>355</sup> Así, en el medio urbano de Barcelona la seroprevalencia fue del 4.2%, frente al 39.2% en áreas rurales de Gerona.<sup>355</sup> En el ganado vacuno de esta última provincia se detectaron anticuerpos en el 10.9% de 708 animales analizados, pero junto a algunos pocos pueblos totalmente libres de la infección, otros, incluso relativamente próximos, mostraron unas tasas de seroprevalencia que llegaban al 61% de las vacas.<sup>355</sup>

## **Madrid**

El área de Madrid constituye una zona endémica importante de fiebre Q.<sup>21</sup> En un solo hospital, durante un periodo de once años, se diagnosticaron 258 casos de la enfermedad.<sup>80</sup> También se han realizado varios estudios de seroprevalencia humana y animal en esta comunidad, que han mostrado que la infección se encuentra muy extendida. Así, en 1970 se publicó el resultado de una encuesta serológica realizada en la población urbana de Madrid, que ya evidenció por entonces una tasa de positividad del 11.6% en 360 sueros estudiados.<sup>356</sup> En 1980, un estudio similar sobre 160 sueros mostró una prevalencia del 6.2%.<sup>357</sup> Otro estudio posterior señaló tasas de positividad del 8.8% en la capital frente al 15.4% en zonas rurales, aunque con una técnica serológica diferente y sobre un número de muestras pequeño.<sup>218</sup> Trabajos posteriores muestran aún mayores porcentajes. Así, COUR BOVEDA et al<sup>345</sup> comunican una tasa global de positividad del 28.2% en 577 muestras de suero analizadas tanto en la capital como en el medio rural (Bustraviejo), con una prevalencia mayor en este último. En cuanto al estudio de animales, aparte del trabajo pionero que mostró que los conejos de monte y los lirones de Madrid constituían un reservorio salvaje de la infección,<sup>19</sup> en los últimos años se ha analizado también el ganado, encontrándose que vacas y cabras constituyen probablemente el reservorio doméstico de la fiebre Q en esta parte de España.<sup>80, 218, 358</sup>

## **Extremadura**

En Guijo (Cáceres), de 86 personas estudiadas por FC, el 59.3% fueron positivas.<sup>345</sup> En la provincia de Cáceres también se han observado casos clínicos de fiebre Q.<sup>21</sup>

En Badajoz, entre 1992 y la primavera de 1995 se han visto 43 casos de fiebre Q, la mayoría como síndrome febril y alteraciones hepáticas, siendo rara la neumonía. Uno de los pacientes tenía endocarditis.<sup>146</sup>

## **La Mancha, Murcia, Comunidad Valenciana y Baleares**

Existe un único estudio de seroprevalencia en un pueblo de Guadalajara (Chiloeches), en el que, de 36 sueros analizados, el 33.3% fueron positivos.<sup>345</sup>

Recientemente se ha comunicado una serie de 32 casos de fiebre Q con alteraciones hepáticas estudiados en Valencia.<sup>359</sup> No existe más información de casos clínicos ni de estudios epidemiológicos en las demás comunidades de este grupo.

## **Andalucía**

En Sevilla, la fiebre Q parece una enfermedad frecuente. Durante un año, en un trabajo prospectivo encaminado a estudiar la etiología de neumonías atípicas y síndromes febriles sin focalidad, se observaron 34 casos de fiebre Q aguda y uno de crónica.<sup>159</sup> En otro estudio, en un periodo de siete años, se identificaron 108 casos de fiebre Q aguda al estudiar 505 pacientes con síndrome febril de duración intermedia.<sup>360</sup> La fiebre Q en esta provincia parece presentarse especialmente como síndrome febril sin focalidad,<sup>147</sup> y de hecho, en la serie antes mencionada,<sup>159</sup> sólo una tercera parte de los casos tuvieron neumonía. En cuanto a los estudios de seroprevalencia en Sevilla, en un trabajo sobre 544 sueros humanos recogidos por toda la provincia, se encontró una positividad del 10.8%, con mayores tasas en la zona rural y en los varones.<sup>361</sup>

En Huelva, entre 1986 y 1992 se diagnosticaron 50 casos de fiebre Q, ninguno de los cuales presentó neumonía.<sup>148</sup> En esta misma provincia, en la zona norte, en un estudio de 1990 sobre una muestra de 149 sueros humanos, el 30.9% presentaron anticuerpos.<sup>362</sup> En otro estudio más reciente, de 1994, analizando un total de 1.654 sueros recogidos en la misma zona geográfica, la seroprevalencia fue del 4.8%.<sup>363</sup> Es posible que este aparente descenso del porcentaje de anticuerpos frente a *Coxiella burnetii* en la población de esta zona de Huelva, se deba al diferente título de corte usado en cada uno de los dos trabajos (1/20 en el primero y 1/80 en el segundo)<sup>362, 363</sup> más que a una disminución real de las tasas de infección en la comarca estudiada.

## Canarias

Las Islas Canarias constituyen una región del mundo donde hay datos indirectos de la existencia de fiebre Q desde principios de la década de los setenta. Por entonces, autores finlandeses describieron los casos de unos turistas que desarrollaron la enfermedad poco después de unas vacaciones en el archipiélago.<sup>20</sup> A comienzos de los ochenta, el Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias de Majadahonda (Madrid) registró la existencia de sueros positivos para fiebre Q procedentes de la provincia de Tenerife.<sup>21</sup> Más tarde, en 1987, se comunicó el primer caso autóctono de Lanzarote.<sup>364</sup> En ese mismo año apareció una serie de 35 casos estudiados entre 1986 y 1988 en La Palma.<sup>160</sup> Entre 1989 y 1990 se han reportado otros casos de fiebre Q de diferente gravedad, en Gran Canaria y Tenerife.<sup>141, 365, 366</sup> En los primeros años noventa el interés por la fiebre Q en Canarias ha ido en aumento. Se han descrito 23 casos en Lanzarote,<sup>211</sup> 29 casos en Gran Canaria<sup>367, 368</sup> y 35 casos más en Tenerife.<sup>161</sup> En total, en el conjunto del archipiélago canario se han observado alrededor de 130 casos de fiebre Q hasta la fecha, de los que al menos cinco han cursado como forma crónica (endocarditis). En Canarias la forma de presentación más típica de la infección aguda por *Coxiella burnetii* está representada por la forma febril con hepatitis. La neumonía por fiebre Q se da en menos de una tercera parte de los casos agudos.<sup>211</sup>

El primer estudio seroepidemiológico de fiebre Q humana en Canarias fue efectuado en Lanzarote en 1986.<sup>369</sup> En dicho estudio se encontró, por FC, que un 3% de la población presentaba anticuerpos residuales frente a *Coxiella burnetii*. En 1989 se efectuó un nuevo estudio similar en esta misma isla, que puso en evidencia una tasa de casi el 6% de anticuerpos en la población adulta.<sup>370</sup> En 1991, un tercer estudio serológico, abarcando a toda la población de Lanzarote a través de un muestreo representativo de 1.016 sueros humanos, arrojó una tasa de anticuerpos del 10.9% por FC y del 18.7% por IFI.<sup>211</sup> En Tenerife, un estudio piloto similar comunicado recientemente, efectuado mediante IFI y sobre 308 sueros humanos, ha revelado una tasa de anticuerpos residuales del 11.6% en esta isla.<sup>371</sup> Toda esta información indica que la fiebre Q es endémica de las Islas Canarias. El ganado más abundante aquí el caprino. En un estudio efectuado en 64 pastores de cabras de la isla de Lanzarote se objetivó una tasa de seroprevalencia por IFI de casi el 61%.<sup>211</sup> El análisis serológico del ganado confirmó la sospecha de que (al menos en Lanzarote) las cabras son el reservorio de la fiebre Q en la Comunidad Canaria. De un total de 2.285 cabezas de ganado caprino estudiadas por IFI, en 24 explotaciones ganaderas de toda la isla, el 32.7% fueron seropositivas.<sup>211</sup> Un estudio limitado de placentas y leche de cabra no fue capaz de detectar *Coxiella burnetii*.<sup>211</sup> Las cabras adultas tuvieron una seroprevalencia más elevada que las crías, y los animales manejados en extensivo presentaron menores seroprevalencias que los estabulados.<sup>211</sup> Esto también ha sido observado en otros lugares, como, por ejemplo, en el ganado vacuno del norte de Italia.<sup>329</sup> Aparte de las cabras,

otros animales de Lanzarote, como ovejas (8.7% de anticuerpos por FC), perros (19.8% de anticuerpos por FC) y conejos silvestres (2.4% de anticuepos por FC) se han mostrado como reservorios potenciales de fiebre Q.<sup>211</sup> En cambio, los dromedarios dedicados al turismo y una muestra de gatos domésticos recogidos en ambientes urbanos y periurbanos, fueron totalmente seronegativos.<sup>211</sup> En las Islas Canarias, donde la brucelosis es una zoonosis inexistente, parece que la fiebre Q ha venido a ocupar su lugar, manifestándose como un problema sanitario importante en todo el territorio. Su control, y hasta su erradicación, son posibles en un medio limitado como es un archipiélago. La combinación de ciertas medidas higiénicas (aislamiento temporal de las hembras durante el parto, eliminación de las placentas, limpieza y desinfección de los establos y desparasitación de los animales), junto con un control de las importaciones de ganado y campañas periódicas de vacunación específica de los animales frente a la fiebre Q, pueden y deben lograr esos objetivos.

## Tablas de seroprevalencia humana y animal de fiebre Q en España

---

En las dos tablas siguientes se presentan los resultados de diversos estudios seroepidemiológicos realizados en España tanto en humanos como en el ganado. Sólo se incluyen los estudios disponibles efectuados a partir de 1980 y en los que se analizaron, como mínimo, 100 muestras de suero. Para estudios anteriores a esa fecha o que analicen un número de efectivos inferior a 100, véase el texto y las referencias correspondientes. El año (o años) que figuran en las tablas son aquellos en los que se efectuó el estudio o, en su defecto, el año de su publicación. El lugar indicado representa una comarca, una provincia o una Comunidad Autónoma. Para detalles sobre la procedencia de los sueros (rurales o urbanos), sexos y edades, se aconseja consultar las referencias bibliográficas. Las técnicas usadas fueron Fijación del Complemento (FC) y/o Inmunofluorescencia Indirecta (IFI). El título indicado es el que cada autor ha considerado como significativo de infección pasada por *Coxiella burnetii*, aunque en algún estudio este detalle no ha podido ser obtenido. En las dos últimas columnas de cada tabla se indican el número de sueros analizados y la tasa de seropositividad observada, expresada como porcentaje.

**TABLA DE SEROPREVALENCIA HUMANA DE FIEBRE Q EN ESPAÑA**

Ref.	Año	Lugar	Técnica	Título	Nº.	%
342	1983	Vizcaya	FC	1/4	556	9.5
7	1985	Vizcaya	FC	1/8	1.286	15.7
373	1991	País Vasco	IFI	1/20	810	32.3
345	1989	Navarra	IFI	-	100	25.0
346	1990	Ferrol	FC	1/8	923	11.05
346	1990	Ferrol	IFI	1/20	529	17.95
347	*	Orense	IFI	-	1.345	4.9
350	1983	Valladolid	FC	1/8	290	9.3
351	1991	Valladolid	FC+IFI	1/8;64	1.166	13.6
134	1993	Soria	IFI	1/80	298	20.8
135	1987	Salamanca	IFI	1/40	400	50.2
355	**	Barcelona	FC	1/8	1.016	8.8
355	**	Gerona	FC	1/8	237	32.9
218	1989	Madrid	IFI	1/80	219	12.7
345	***	Madrid	FC	1/8	577	28.2
361	1984	Sevilla	IFI	1/20	544	10.8
362	1990	Huelva	IFI	1/20	149	30.9
363	1994	Huelva	IFI	1/80	1.654	4.8
211	1991	Lanzarote	IFI	1/20	1.016	18.7
371	1995	Tenerife	IFI	1/80	308	11.6

\* 1985-1991  
 \*\* 1982-1983  
 \*\*\* 1985-1989

**TABLA DE SEROPREVALENCIA ANIMAL DE FIEBRE Q EN ESPAÑA**

<b>Ref.</b>	<b>Año</b>	<b>Lugar</b>	<b>Técnica</b>	<b>Título</b>	<b>Especie</b>	<b>Nº.</b>	<b>%</b>
344	*	PV/N	FC	1/32	Bovino	1.789	1.8
344	*	PV/N	FC	1/32	Ovino	1.273	2.4
344	*	PV/N	FC	1/32	Caprino	1.117	4.8
7	1985	Vizcaya	FC	1/8	Ovino	3.090	1.7
7	1985	Vizcaya <sup>1</sup>	FC	1/8	Bovino	557	3.4
351	1991	Valladolid	**	***	Bovino	554	7.9
352	1990	Huesca	FC	1/8	Bovino	362	1.1
352	1990	Huesca	FC	1/8	Ovino	329	18.8
355	***	Gerona	FC	1/8	Bovino	708	10.9
358	1989	Madrid	FC	1/8	Bovino	106	66.9
211	1991	Lanzarote	IFI	1/20	Caprino	2.285	32.7

\* 1981-1984  
 \*\* FC/IFI  
 \*\*\* 1/8; 1/32  
 \*\*\*\* 1982-1983  
 PV/N: País Vasco/Navarra; <sup>1</sup> Arceniaga

## Bibliografía

---

1. Raoult D, Marrie T. Q fever. Clin Infect Dis 1995; 20: 489- 496.
2. Sawyer LA, Fishbein DB, McDade JE. Q fever: current concepts. Rev Infect Dis 1987; 9: 935-946.
3. Reimer LG. Q fever. Clin Microbiol Rev 1993; 6: 193-198.
4. Nistal de Paz F, Nistal de Paz C. Fiebre Q. Med Clin (Barc) 1994; 103: 667-675.
5. Aitken ID, Bögel K, Cracea E et al. Q fever in Europe: current aspects of aetiology, epidemiology, human infection, diagnosis and therapy. Infection 1987; 15: 323-327.
6. Aitken ID. Clinical aspects and prevention of Q fever in animals. Eur J Epidemiol 1989; 5: 420-424.
7. Alayo Arrugaeta A. Estudio epidemiológico de la fiebre Q en Vizcaya. Tesis Doctoral. Universidad del País Vasco, 1986.
8. Derrick EH. "Q" fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. Med J Aust 1937; 2: 281-299.
9. Burnet FM, freeman M. Experimental studies on the virus of "Q" fever. Med J Aust 1937; 2: 299-305.
10. Wentworth BB. Historical review of the literature on Q fever. Bacteriol Rev 1955; 19: 129-149.
11. McDade JE. Historical aspects of Q fever. En: Marrie TJ, ed. Q fever. Volume I. The disease. Boca Raton, CRC Press, 1990; 5-21.
12. Dyer RE. Similarity of australian "Q" fever and a disease caused by an infectious agent isolated from ticks in Montana. Public Health Rep 1939; 54: 1229-1238.
13. Cox HR. Studies of a filter-passing infectious agent isolated from ticks. V. Further attempts to cultivate in cell-free media. Suggested classification. Public Health Rep 1939; 54: 1822-1827.
14. Derrick EH. The course of infection with *Coxiella burnetii*. Med J Aust 1973; 1: 1051-1057.
15. Robbins FC, Gauld RL, Warner FB. Q fever in the Mediterranean area: report of its occurrence in allied troops. II. Epidemiology. Am J Hyg 1946; 44: 23-31.
16. Kaplan MM, Bertagna P. The geographical distribution of Q fever. Bull Wld Hlth Org 1955; 13: 829-860.
17. Pérez Gallardo F, Clavero G, Hernández Fernández S. Hallazgo en España de la *Rickettsia burnetii*, agente etiológico de la fiebre Q. Rev San Hig Pub 1949; 23: 489-496.
18. Prada J, Gay B, Llorente A. Primer caso de fiebre Q humana en España. Gaceta Médica Española 1950; 24: 332-333.
19. Pérez Gallardo F, Clavero G, Hernández Fernández S. Investigaciones sobre la epidemiología de la fiebre Q en España. Los conejos de monte y los lirones como reservorios de la *Coxiella burnetii*. Rev San Hig Pub 1952; 26: 81-87.
20. Palosuo T, Leinikki P, Pettersson T et al. Hazards of expanding tourism: report of six cases of Q fever in Finland. Scand J Infect Dis 1974; 6: 173-176.
21. Téllez A, Sainz C, Echevarría C et al. Q fever in Spain: acute and chronic cases, 1981-1985. Rev Infect Dis 1988; 10: 198-202.
22. Ruiz Téllez A, Muñoz Saitúa J, Agud Aparicio JM et al. Fiebre Q en Alava: estudio clínico de un brote epidémico (primera de dos partes). An Med Intern (Madrid) 1985; 2: 104-108.

23. Ruiz Téllez A, Muñiz Saitúa J, Agud Aparicio JM et al. Fiebre Q en Alava: estudio epidemiológico de un brote (segunda de dos partes). *An Med Intern (Madrid)* 1985; 2: 217-223.
24. Baca OG, Paretsky D. Q fever and *Coxiella burnetii*: a model for host-parasite interactions. *Microbiol Rev* 1983; 47: 127-149.
25. Gimenez DF. Gram stain of *Coxiella burnetii*. *J Bacteriol* 1965; 90: 834-835.
26. Burton PR, Stueckemann J, Paretsky D. Electron microscopy studies of the limiting layers of the rickettsia *Coxiella burnetii*. *J Bacteriol* 1975; 122: 316-324.
27. Schmeer N, Schmuck W, Schneider W et al. Detection of *Coxiella burnetii* by the immunoperoxidase technique. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg* 1987; 267: 67-73.
28. Baumgärtner W, Dettinger H, Schmeer N et al. Evaluation of different fixatives treatments for demonstration of *Coxiella burnetii* in paraffin-embedded tissues. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 2044-2047.
29. Drancourt M, Raoult D. Taxonomic position of the Rickettsiae: current knowledge. *FEMS Microbiol Rev* 1994; 13: 13-24.
30. Weiss E, Moulder JW. Genus *Coxiella*. En: Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME et al, eds. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1984; vol 1: 701-704.
31. Stein A, Saunders NA, Taylor AG et al. Phylogenetic homogeneity of *Coxiella burnetii* strains as determined by 16S ribosomal RNA sequencing. *FEMS Microbiol Lett* 1993; 113: 339-344.
32. Weisburg WG, Dobson ME, Samuel JE et al. Phylogenetic diversity of the Rickettsiae. *J Bacteriol* 1989; 171: 4202-4206.
33. Myers WF, Baca OG, Wisserman Jr CL. Genome size of the rickettsia *Coxiella burnetii*. *J Bacteriol* 1980; 144: 460-461.
34. Mallavía LP. Genetics of Rickettsiae. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 213-221.
35. Heinzen R, Stiegler GL, Whiting LL et al. Use of pulsed gel electrophoresis to differentiate *Coxiella burnetii* strains. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590: 504-513.
36. Hendrix L, Samuel JE, Mallavía LP. Differentiation of *Coxiella burnetii* isolates by restriction endonuclease-digested DNA separated on SDS-PAGE. *J Gen Microbiol* 1991; 137: 269-276.
37. Stein A, Raoult D. Lack of pathotype specific gene in human *Coxiella burnetii* isolates. *Microb Pathog* 1993; 15: 177-185.
38. Thiele D, Willems H. Is plasmid based differentiation of *Coxiella burnetii* in "acute" and "chronic" isolates still valid?. *Eur J Epidemiol* 1994; 10: 427-434.
39. McCaul TF, Williams JC. Developmental cycle of *Coxiella burnetii*: structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. *J Bacteriol* 1981; 147: 1063-1076.
40. Stoker MGP, Fiset P. Phase variation of the Nine Mile and others strains of *Rickettsia burnetii*. *Can J Microbiol* 1956; 2: 310-321.
41. Brezina R. Contribution to the study of phase variation in *Coxiella burnetii*. *Acta Virol (Praha)* 1958; 2: 91-102.
42. Ormsbee RA, Peacock MG, Tallent G. Dynamics of phase I to phase II antigenic shift in populations of *Coxiella burnetii*. En: Kazar J, ed. *Rickettsia and rickettsial diseases*. Publishing House of the Slovak Academy of Sciences. Bratislava, Czechoslovakia, 1985: 146-149.

43. Shramek S, Mayer H. Different sugar compositions of lipopolysaccharides isolated from phase I and pure phase II cells of *Coxiella burnetii*. *Infect Immun* 1982; 38: 53-57.
44. Amano K, Williams JC, Missler SR et al. Structure and biological relationships of *Coxiella burnetii* lipopolysaccharides. *J Biol Chem* 1987; 262: 4740-4747.
45. Hackstadt T. Steric hindrance of antibody binding to surface proteins of *Coxiella burnetii* by phase I lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1988; 56: 802-807.
46. Hackstadt T, Peacock MG, Hitchcock PJ et al. Lipopolysaccharide variation in *Coxiella burnetii*: intrastrain heterogeneity in structure and antigenicity. *Infect Immun* 1985; 48: 359-365.
47. Hackstadt T. Antigenic variation in the phase I lipopolysaccharide of *Coxiella burnetii* isolates. *Infect Immun* 1986; 52: 337-340.
48. Ormsbee RA, Peacock MG. Metabolic activity in *Coxiella burnetii*. *J Bacteriol* 1964; 88: 1205-1210.
49. Hackstadt T, Williams JC. Biochemical stratagem for obligate parasitism of eukaryotic cells by *Coxiella burnetii*. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1981; 78: 3240-3244.
50. Hackstadt T, Williams JC. Stability of adenosine 5'-triphosphate pool in *Coxiella burnetii*: influence of pH and substrate. *J Bacteriol* 1981; 148: 419-425.
51. Akporiaye ET, Baca OG. Superoxide anion production and superoxide dismutase and catalase activities in *Coxiella burnetii*. *J Bacteriol* 1983; 154: 520-523.
52. Silverman DJ. Some contributions of electron microscopy to the study of the rickettsiae. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 200-206.
53. Oswald W, Thiele D. A sporulation gene in *Coxiella burnetii*?. *J Vet Med* 1993; 40: 366-370.
54. Babudieri B. Q fever: a zoonosis. En: Brandly CA, Jungherr EL, eds. *Advances in Veterinary Science*. New York, Academic Press 1959; 81-182.
55. Tigertt WD, Benenson AS, Gochenour WS. Airborne Q fever. *Bacteriol Rev* 1961; 25: 285-293.
56. Ormsbee RA, Peacock MG, Gerloff R et al. Limits of rickettsial infectivity. *Infect Immun* 1978; 19: 239-245.
57. Moos A, Hackstadt T. Comparative virulence of intra- and interstrain lipopolysaccharide variants of *Coxiella burnetii* in the guinea pig model. *Infect Immun* 1987; 55: 1144-1150.
58. Kazar J. Immunity in Q fever. *Acta Virol (Praha)* 1988; 32: 358-368.
59. Raoult D, Vestris G, Enea M. Isolation of 16 strains of *Coxiella burnetii* from patients by using a sensitive centrifugation cell culture system and establishment of the strain in HEL cells. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2482-2484.
60. Yeaman MR, Mitscher LA, Baca OG. In vitro susceptibility of *Coxiella burnetii* to antibiotics, including several quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1079-1084.
61. Raoult D, Drancourt M, Vestris G. Bactericidal effect of doxycycline associated with lysosomotropic agents on *Coxiella burnetii* in P388D1 cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1512-1514.
62. Torres H, Raoult D. In vitro activities of ceftriaxone and fusidic acid against 13 isolated of *Coxiella burnetii*, determined using the shell vial assay. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 491-494.
63. Maurin M, Raoult D. In vitro susceptibilities of spotted fever group rickettsiae and *Coxiella burnetii* to clarithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2633-2637.

64. Yeaman MR, Roman MJ, Baca OG. Antibiotic susceptibilities of two *Coxiella burnetii* isolates implicated in distinct clinical syndromes. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1052-1057.
65. Raoult D. Treatment of Q fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1733-1736.
66. Walker DH, Fishbein DB. Epidemiology of rickettsial diseases. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 237-245.
67. Cupp EW. Biology of ticks. *Vet Clin North Am* 1991; 21: 1-26.
68. Majerska M, Brezina R. The relationship between *Coxiella burnetii* and ticks. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1968; 12: 162-167.
69. Rehacek J, Sustakova G. Interaction between *Dermacentor reticulatus* cells and *Coxiella burnetii* in vivo. *Acta Virol (Praha)* 1989; 33: 465-473.
70. Brezina R, Rehacek J, Kordova N. Virulence of *Coxiella burnetii*. *Acta Virol (Praha)* 1963; 7: 260-268.
71. Liebisch A. Ecology and distribution of Q fever rickettsiae in Europe with special reference to Germany. *Recent Advances in Acarology* 1979; 2: 225-231.
72. Oteo Revuelta JA, Estrada Peña A, Ortega Pérez et al. Prevalencia de *Coxiella burnetii* (fiebre Q) en 3.154 garrapatas (*Ixodoidea*) del Valle del Ebro. IV Reunión Nacional de la SEIMC. Libro de Comunicaciones. Santiago de Compostela 1991: 663-665.
73. Rehacek J, Urvölgyi J, Kocianova E et al. Extensive examination of different tick species for infestation with *Coxiella burnetii* in Slovakia. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 299-303.
74. Lang GH. Coxiellosis (Q fever) in animals. En: Marrie TJ, ed. Q fever. Volume I. The disease. Boca Raton, CRC Press, 1990; 23-48.
75. Rehacek J, Krauss H, Kocianova E, Kovakova E et al. Studies of the prevalence of *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever, in the foothills of the southern Bavarian forest, Germany. *Int J Med Microbiol Virol Parasitol Infect Dis* 1993; 278: 132-138.
76. Hucko M. The role of the fly (*Musca domestica*) in the transmission of the *Coxiella burnetii*. *Folia Parasitol (Praha)* 1984; 31: 177-181.
77. Enright JB, Frantai CE, Behymer DE et al. *Coxiella burnetii* in wildlife-livestock environment. Distribution of Q fever in mammals. *Am J Epidemiol* 1971; 94: 79-90.
78. Marrie TJ, Embil J, Yates L. Seroepidemiology of *Coxiella burnetii* among wildlife in Nova Scotia. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 613-615.
79. Marrie TJ, Schleich III WF, Williams JC et al. Q fever pneumonia associated with exposure to wild rabbits. *Lancet* 1986; 1: 427-429.
80. Hellín Sanz T. Fiebre Q. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, 1990.
81. Polydorou K. Q fever in Cyprus: a short review. *Br Vet J* 1981; 137: 470-477.
82. Lang GH. Q fever: an emerging public health concern in Canada. *Can J Vet Res* 1989; 53: 1-6.
83. Houwers DJ, Richardus JH. Infections with *Coxiella burnetii* in man and animals in the Netherlands. *Zbl Bakt Hyg A* 1987; 267: 30-36.
84. Luoto L, Huebner RJ. Q fever studies in Southern California. IX. Isolation of Q fever organisms from parturient placentas of naturally infected dairy cows. *Pub Health Rep* 1950; 65: 541-544.
85. Lennette EH, Dean BH, Abinanti FR et al. Q fever in California. V. Serologic survey of sheep, goats and cattle in three epidemiologic categories, from several geographic areas. *Am J Hyg* 1951; 54: 1-14.

86. Biberstein EL, Behymer DE, Bushnell R et al. A survey of Q fever (*Coxiella burnetii*) in California dairy cows. *Am J Vet Res* 1974; 35: 1577-1582.
87. Martin RJ, Schnurrenberger PR, Ferris DH et al. Decreasing prevalence of Q fever in Illinois. *Public Health Rep* 1982; 97: 170-174.
88. Addo PB. A serological survey for evidence of Q fever in Camels in Nigeria. *Br Vet J* 1980; 136: 519-521.
89. Staley GP, Myburgh JG, Chaparro F. Serological evidence of Q fever in cattle in Malawi. *Onderstepoort J Vet Res* 1989; 56: 205-206.
90. Rady M, Glavits R, Nagy GY. Demonstration in Hungary of Q fever associated with abortions in cattle and sheep. *Acta Vet Hung* 1985; 33: 169-176.
91. Palmer NC, Kierstead M, Key DW et al. Placentitis and abortion in goats and sheep in Ontario caused by *Coxiella burnetii*. *Can Vet J* 1983; 24: 60-61.
92. Sandford SE, Josephson GKA, MacDonald A. *Coxiella burnetii* (Q fever) abortion storms in goat herds after attendance at an annual fair. *Can Vet J* 1994; 35: 376-378.
93. Crowther RW, Spicer AJ. Abortion in sheep and goats in Cyprus caused by *Coxiella burnetii*. *Vet Rec* 1976; 99: 29-30.
94. Spicer AJ, Crowther RW, Vella EE et al. Q fever and animal abortion in Cyprus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1977; 71: 16-20.
95. Polydorou K. Q fever control in Cyprus. Recent progress. *Br Vet J* 1985; 141: 427-430.
96. Benkirane A, Jabili N, Rodolakis A. Fréquence d'avortement et séroprévalence des principales maladies infectieuses abortives ovines dans la région de Rabat (Maroc). *Ann Rech Vét* 1990; 21: 267-273.
97. Quignard H, Geral MF, Pellerin JL et al. La fièvre Q chez les petits ruminants. Enquete epidemiologique dans la région Midi-Pyrénées. *Revue Méd Vét* 1982; 133: 413-422.
98. Hart RJC. The epidemiology of Q fever. *Postgrad Med J* 1973; 49: 535-538.
99. Welsh HH, Lennette EH, Abinanti FR et al. Air-borne transmission of Q fever: the role of parturition in the generation of infective aerosols. *Ann NY Acad Sci* 1958; 70: 528-540.
100. Huebner RJ, Jellison WL, Beck MD et al. Q fever studies in southern California. I. Recovery of *Rickettsia burnetii* from raw milk. *Pub Health Rep* 1948; 63: 214-222.
101. Enright JB, Longhurst WM, Franti CE et al. *Coxiella burnetii* in wildlife-livestock environment. Isolation of rickettsiae from sheep and cattle. *Am J Epidemiol* 1971; 94: 72-78.
102. Enright JB, Franti CE, Longhurst WM et al. *Coxiella burnetii* in a wildlife-livestock environment. Antibody response of ewes and lambs in an endemic Q fever area. *Am J Epidemiol* 1971; 94: 62-71.
103. Spicer AJ. Military significance of Q fever: a review. *J Roy Soc Med* 1978; 71: 762-767.
104. Willeberg P, Ruppanner R, Behymer DE et al. Environmental exposure to *Coxiella burnetii*: a sero-epidemiologic survey among domestic animals. *Am J Epidemiol* 1980; 111: 437-443.
105. Marrie TJ, Van Buren J, Fraser J et al. Seroepidemiology of Q fever among domestic animals in Nova Scotia. *Am J Public Health* 1985; 75: 763-766.
106. Higgins D, Marrie TJ. Seroepidemiology of Q fever among cats in New Brunswick and Prince Edward Island. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590: 271-274.

107. Marrie TJ. Epidemiology of Q fever. En: Marrie TJ, ed. Q fever. Volume I. The disease. Boca Raton, CRC Press, 1990; 49-70.
108. Webster JP, Lloyd G, MacDonald DW. Q fever (*Coxiella burnetii*) reservoir in wild brown rat (*Rattus norvegicus*) populations in the UK. Parasitology 1995; 110: 31-35.
109. Langley JM, Marrie TJ, Covert A et al. Poker players' pneumonia. An urban outbreak of Q fever following exposure to a parturient cat. N Engl J Med 1988; 319: 354-356.
110. Marrie TJ MacDonald A, Durant H et al. An outbreak of Q fever probably due to contact with a parturient cat. Chest 1988; 93: 98-103.
111. Pinsky RL, Fishbein DB, Greene CR et al. An outbreak of cat-associated Q fever in the United States. J Infect Dis 1991; 164: 202-204.
112. Rarotra JR, Yadav MP, Sethi MS. Sero-epidemiology of Q fever in poultry. Avian Dis 1977; 22: 167-169.
113. Krumbiegel ER, Wisniewski HJ. Q fever in Milwaukee. II. Consumption of infected raw milk by human volunteers. Arch Environ Health 1970; 21: 63-65.
114. Durand MP. L'excretion lactée et placentaire de *Coxiella burnetii*, agent de la fièvre Q, chez la vache. Importance et prévention. Bull Acad Natle Méd 1993; 177: 935-946.
115. Kanfer E, Farrag N, Price C et al. Q fever following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1988; 3: 165-166.
116. Raoult D, Stein A. Q fever during pregnancy. A risk for women, fetuses, and obstetricians. N Engl J Med 1994; 330: 371.
117. Janbon F, Raoult D, Reynes J et al. Concomitant human infection due to *Rickettsia conorii* and *Coxiella burnetii*. J Infect Dis 1989; 160: 354-355.
118. Simor AE, Brunton JL, Salit IE et al. Q fever: hazard from sheep used in research. Can Med Assoc J 1984; 130: 1013-1016.
119. Johnson JE, Kadull PJ. Laboratory-acquired Q fever. A report of fifty cases. Am J Med 1966; 41: 391-403.
120. Ganchev N, Serbezov V, Alexandrov E. Incidence of Q fever in two inadequately investigated occupational groups. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 1977; 21: 405-411.
121. Yañez Ortega JL, Cobos López JL, Martínez Rodríguez FJ et al. Brote de fiebre Q en la provincia de Burgos, año 1992. Boletín Microbiológico Semanal 6/1992: 1-3.
122. Raoult D. Host factors in the severity of Q fever. Ann NY Acad Sci 1990; 590: 33-38.
123. Heard SR, Ronalds CJ, Heath RB. *Coxiella burnetii* infection in immunocompromised patients. J Infect 1985; 11 15-18.
124. Raoult D, Levy PY, Dupont HT et al. Q fever and HIV infection. AIDS 1993; 7: 81-86.
125. Montes M, Cilla G, Marimon JM et al. *Coxiella burnetii* infection in subjects with HIV infection and HIV infection in patients with Q fever. Scand J Infect Dis 1995; 27: 344-346.
126. Salmon MM, Howells B, Glencross EJG et al. Q fever in an urban area. Lancet 1982; 1: 1002-1004.
127. Marrie TJ, Langille D, Papukna V et al. Truckin' pneumonia. An outbreak of Q fever in a truck repair plant probably due to aerosols from clothing contaminated by contact with newborn kittens. Epidemiol Infect 1989; 102: 119-127.

128. Dupuis G, Petite J, Peter O et al. An important outbreak of human Q fever in a swiss alpine valley. *Int J Epidemiol* 1987; 16: 282-287.
129. Richardus JH, Dumas AM, Huisman J et al. Q fever in infancy: a review of 18 cases. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4: 369-373.
130. Ruiz Contreras J, González Montero R, Ramos Amador JT et al. Q fever in children. *AJDC* 1993; 147: 300-302.
131. Marrie TJ. Q fever in octogenarians. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590: 266-270.
132. Leedom JM. Q fever: an update. En: Remington JS, Schwartz MN, eds. *Current clinical topics in infectious disease*. New York, Mc Graw Hill, 1980; 304-331.
133. Dupuis G, Péter O, Pedroni D, Petite J. Aspects cliniques observés lors d'une épidémie de 415 cas de fièvre Q. *Schweiz Med Wschr* 1985; 115: 814-818.
134. Saz JV, Bacellar F, Merino FJ et al. Seroprevalencia de la infección por *Coxiella burnetii* y *Rickettsia conorii* en la provincia de Soria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; 11: 469-473.
135. Ruiz Beltrán R, Herrero Herrero JI, Martín Sánchez AM et al. Prevalence of antibodies to *Rickettsia conorii*, *Coxiella burnetii* and *Rickettsia typhi* in Salamanca province (Spain). Serosurvey in the human population. *Eur J Epidemiol* 1990; 6: 293-299.
136. Clark WH, Lennette EH, Railsback OC et al. Q fever in California. VII. Clinical features in one hundred eighty cases. *Arch Intern Med* 1951; 88: 155-167.
137. De la Loma A, León P, De Ory F et al. Importancia de los virus, los parásitos y las bacterias de difícil diagnóstico en los síndromes febriles prolongados. *Rev Esp Microbiol Clin* 1992; 7: 249-250.
138. Marrie TJ. Acute Q fever. En: Marrie TJ, ed. *Q fever. Volume I. The disease*. Boca Ratón, CRC Press, 1990; 125-160.
139. Taylor RM, Kingston JR, Rizk F. Serological (complement fixation) surveys for Q fever in Egipt and the Sudan, with special reference to its epidemiology in areas of high endemicity. *Arch Inst Pasteur Tunis* 1959; 36: 529-556.
140. Richardus JH, Donkers A, Dumas AM et al. Q fever in the Netherlands: a sero-epidemiological survey among human population groups from 1968 to 1983. *Epidem Inf* 1987; 98: 211-219.
141. González Navarro E, González Reyes A, Soler Arocha A et al. Hepatitis aguda colestática y fiebre Q de evolución fatal. *An Med Intern (Madrid)* 1990; número extraordinario: 55. II Congreso de la Sociedad Canaria de Medicina Interna.
142. Berkovitch M, Aladjem M, Beer S et al. A fatal case of Q fever hepatitis in a child. *Helv Paediatr Acta* 1985; 40: 87-91.
143. Kelly RP, Byrnes DJ, Turner J. Acute, severe hepatitis due to *Coxiella burnetii* infection. *Med J Aust* 1986; 144: 151-154.
144. Powell O. Q fever: clinical features in 72 cases. *Aust Ann Med* 1960; 9: 214-223.
145. Spelman DW. Q fever. A study of 111 consecutive cases. *Med J Aust* 1982; 1: 547-553.
146. Pijjerro A, Vera Tomé A, Garduño E et al. Fiebre Q en el área de Badajoz. VI Reunión Nacional de la SEIMC. Libro de Comunicaciones. Sitges 1995: 41.

147. López LF, Torronteras R, Alcántara JD et al. Fiebre Q como causa frecuente de síndrome febril no focalizado y utilidad de la inmunofluorescencia indirecta en su diagnóstico. *Enferm Infec Microbiol Clin* 1985; 3: 279-280.
148. Morón Contreras A, Jiménez C, Gutiérrez C et al. Fiebre Q. Características clínicas y epidemiológicas en cincuenta casos. *Atención Primaria* 1992; 10: 987.
149. Martínez Eizaguirre JM, Pérez Rizo M, Olivella Pedregal A et al. Fiebre Q: brote epidémico de la forma febril pura. *Atención Primaria* 1992; 9: 425-428.
150. Connolly JH, Coyle PV, Adgey AAJ et al. Clinical Q fever in Northern Ireland 1962-1989. *Ulster Med J* 1990; 59: 137-144.
151. Dupont HT, Raoult D, Brouqui Ph et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 french cases. *Am J Med* 1992; 93: 427-434.
152. Ansola P, Sobradillo V, Baranda F et al. Neumonías adquiridas en la comunidad de Vizcaya. *Arch Bronconeumol* 1990; 26: 103-107.
153. Baranda García F, Ansola Zubiaur P, Corral Carranceja J et al. Estudio prospectivo sobre las neumonías atípicas en Vizcaya. *Osakidetza* 1987; 5: 375-380.
154. Antón Aranda E, Altuna Basurto E, García Martín C et al. Incidencia y características de la fiebre Q en un hábitat comarcal. *Enferm Infec Microbiol Clin* 1990; 8: 350-353.
155. Corral Carranceja J. Datos sobre 11 años de estudio de fiebre Q. Memoria de Serología 1992. Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.
156. Montes M, Cilla G, Otero F et al. Casos de fiebre Q en Gupúzcoa. Estudio epidemiológico. *Enferm Infec Microbiol Clin* 1992; supl 2: 89. V Congreso de la SEIMC.
157. González Sinda MC, Aznar R, Ferrero M et al. Fiebre Q en la provincia de Huesca. IV Reunión Nacional de la SEIMC. Libro de Comunicaciones. Santiago de Compostela 1991: 643-645.
158. Moreno M, Font B, Sanfeliu I et al. Neumonía por fiebre Q. VI Reunión Nacional de la SEIMC. Libro de Comunicaciones. Sitges 1995: 42.
159. Martínez Luengas F, Borobio MV, Gálvez J et al. Fiebre Q en Sevilla. Comparación con otras entidades. Descripción de 34 casos y revisión. *Rev Clin Esp* 1985; 176: 400-405.
160. Millán Mon A, Argany Fajardo A, Febles Bethencourt J et al. Fiebre Q en la isla de La Palma. Revisión de 35 pacientes. *An Med Intern (Madrid)* 1989; 6: 527-530.
161. Laynez P, Romero F, Pérez A et al. Fiebre Q. Revisión de 35 casos en la isla de Tenerife. *An Med Intern (Madrid)* 1994; 11 (supl 1): 85.
162. Marrie TJ. Q fever pneumonia. *Semin Respir Infect* 1989; 4: 47-55.
163. Sobradillo V, Ansola P, Baranda F. Neumonía por fiebre Q en España. *Arch Bronconeumol* 1986; 22: 227-232.
164. Millar JK. The chest film findings in Q fever. A series of 35 cases. *Clin Radiol* 1978; 29: 371-375.
165. Torres A, De Celis MR, Rodríguez Roisin R et al. Adult respiratory distress syndrome in Q fever. *Eur J Respir Dis* 1987; 70: 322-325.
166. Raoult D, Raza A, Marrie TJ. Q fever endocarditis and other forms of chronic Q fever. En: Marrie TJ, ed. Q fever. Volume I. The disease. Boca Raton, CRC Press, 1990; 179-199.

167. Wilson HG, Neilson GH, Galea EG et al. Q fever endocarditis in Queensland. *Circulation* 1976; 53: 680-684.
168. Aitken ID. Q fever in the United Kingdom and Ireland. *Zbl Bakt Hyg A* 1987; 267: 37-41.
169. Brouqui Ph, Dupont HT, Drancourt M et al. Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 642-648.
170. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F et al. Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 501-506.
171. Téllez A, Anda P, De Ory F et al. Chronic Q fever incidence in Spain. 6th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Abstract 299. Sevilla, marzo 1993.
172. Téllez A, Anda P, De Ory F et al. Fiebre Q crónica. Revisión de 58 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992; supl 2: 89. V Congreso de la SEIMC.
173. Laufer D, Lew PD, Oberhansli I et al. Chronic Q fever endocarditis with massive splenomegaly in childhood. *J Pediatr* 1986; 108: 535-539.
174. Marrie TJ. A comparison of Q fever endocarditis with native valve endocarditis. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590: 61-67.
175. Etienne J, Delahaye F, Raoult D et al. Acute hearth failure due to Q fever endocarditis. *Eur Heart J* 1988; 9: 923-926.
176. Yebra M, Marazuela M, Albarrán F et al. Chronic Q fever hapatitis. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 1229-1230.
177. Atienza P, Ramond MJ, Degott C et al. Chronic Q fever hepatitis complicated by extensive fibrosis. *Gastroenterology* 1988; 95: 478-481.
178. Janigan DT, Marrie TJ. Pathology of Q fever pneumonia. En: Marrie TJ, ed. Q fever. Volume I. The disease. Boca Raton, CRC Press, 1990; 161-170.
179. Khavkin T. Experimental studies of the infectious process in Q fever. En: Marrie TJ, ed. Q fever. Volume I. The disease. Boca Raton, CRC Press, 1990; 71-106.
180. Marrie TJ. Q fever hepatitis. En: Marrie TJ, ed. Q fever. Volume I. The disease. Boca Raton, CRC Press, 1990; 171-177.
181. Marazuela M, Moreno A, Yebra M et al. Hepatic fibrin-ring granulomas: a clinicopathologic study of 23 patients. *Hum Pathol* 1991; 22: 607-613.
182. Sriegley JR, Geddie WR, Wellend et al. Q fever. The liver and bone marrow pathology. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 752-758.
183. Fernández Guerrero ML, Muelas JM, Aguado JM, et al. Q fever endocarditis on porcine bioprosthetic valves. Clinicopathologic features and microbiologic findings in three patients trated with doxycycline, cotrimoxazole, and valve replacement. *Ann Intern Med* 1988; 108: 209-213.
184. Brouqui Ph, Dumler JS, Raoult D. Immunohistologic demonstration of **Coxiella burnetti** in the valves of patients with Q fever endocarditis. *Am J Med* 1994; 97: 451-458.
185. Samuel JE, Frazier ME, Mallavía LP. Correlation of plasmid type and disease caused by *Coxiella burnetii*. *Infect Immun* 1985; 49: 775-779.
186. Baca OG. Pathogenesis of rickettsial infections, emphasis on Q fever. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 222-228.
187. Khavkin T, Tabibzadeh SS. Histologic, immunofluorescence, and electron microscopic study of infectious process in mouse lung after intranasal challenge with *Coxiella burnetii*. *Infect Immun* 1988; 56: 1792-1799.

188. Tigertt WD, Benenson AS. Studies on Q fever in man. *Trans Assoc Am Physicians* 1956; 69: 98-104.
189. Dupont HL, Hornick RB, Levin HS et al. Q fever hepatitis. *Ann Intern Med* 1971; 74: 198-206.
190. Hackstadt T. The role of lipopolysaccharides in the virulence of *Coxiella burnetii*. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590: 27-32.
191. Atzpodien E, Baumgärtner W, Artelt A et al. Valvular endocarditis occurs as a part of a disseminated *Coxiella burnetii* infection in immunocompromised BALB/cJ (H-2<sup>d</sup>) mice infected with the Nine Mile isolate of *C. burnetii*. *J Infect Dis* 1994; 170: 223-226.
192. Koster FT, Williams JC, Goodwin JS. Cellular immunity in Q fever: a specific lymphocyte unresponsiveness in Q fever endocarditis. *J Infect Dis* 1985; 152: 1283-1289.
193. Fergusson RJ, Shaw TR, Kitchin AH et al. Subclinical chronic Q fever. *Q J Med* 1985; 57: 669-676.
194. Lev BI, Shachar A, Segev S et al. Quiescent Q fever endocarditis exacerbated by cardiac surgery and corticosteroid therapy. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1531-1532.
195. Marrie TJ, Cuning J, Dunford P. Reactivation of Q fever following cardiac surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 833-836.
196. McCaul TF, Dare AJ, Gannon JP et al. In vivo endogenous spore formation by *Coxiella burnetii* in Q fever endocarditis. *J Clin Pathol* 1994; 47: 978-981.
197. Dupuis G, Péter O. Infections aiguës et chroniques à *Coxiella burnetii* (fièvre Q): du diagnostic au traitement. *Rev Méd Suisse Romande* 1988; 108: 677-682.
198. Fernández Martín J, Raoult D, Normand JP et al. Endocarditis por fiebre Q. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 639.
199. Mallavia LP, Whitting LL, Minnick MF et al. Strategy for detection and differentiation of *Coxiella burnetii* strains using the polymerase chain reaction. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590: 572-581.
200. Finidori JP, Raoult D, Bornstein N et al. Study of cross-reaction between *Coxiella burnetii* and *Legionella pneumophila* using indirect immunofluorescence assay and immunoblotting. *Acta Virol (Praha)* 1992; 36: 459-465.
201. Kazar J. Q fever diagnosis and control. *Jornadas sobre epidemiología de fiebre Q*. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Bilbao 1991.
202. Lennette EH, Clark WH, Jensen FW et al. Q fever studies. XV. Development and persistence in man of complement-fixing and agglutinating antibodies to *Coxiella burnetii*. *J Immunol* 1952; 68: 591-598.
203. Téllez Urech A. Diagnóstico de la fiebre Q. *Bol Cont Cal* 1992; 4: 111-115.
204. Reinthaler FF, Mascher F, Sixl W et al. Incidence of Q fever among cattle, sheep and goats in the Upper Nile province in southern Sudan. *Vet Rec* 1988; 122: 137.
205. Sixl W, Sixl-Voigt B. Research on a possible Q fever infection in humans and animals on the Cape Verde islands (Santa Cruz/Santiago, West Africa). *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1987; 31 (4 suppl): 472-474.
206. Dupuis G, Péter O, Peacock M et al. Immunoglobulin responses in acute Q fever. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 484-487.
207. Gómez Criado C, Martínez Guardia P. Evaluación de un sistema comercial de EIA en la detección de anticuerpos a *Coxiella burnetii*. VI Reunión Nacional de la SEIMC. Libro de Comunicaciones. Sitges 1995: 45.

208. Cruchaga S, Lozano D, Martínez Zapico R. Evaluación de un ELISA como método de screening para el diagnóstico de la fiebre Q. VI Reunión Nacional de la SEIMC. Libro de Comunicaciones. Sitges 1995: 46.
209. Péter O, Dupuis G, Peacock MG, et al. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and complement fixation and indirect fluorescent-antibody tests for detection of *Coxiella burnetii* antibody. J Clin Microbiol 1987; 25: 1063-1067.
210. Chavenet P, Pechinot A, Lobjoy B et al. Valeur comparée des réactions de fixation du complément et d'immunofluorescence indirecte pour le dépistage de la fièvre Q. Path Biol (Paris) 1984; 32: 53-55.
211. Pascual Velasco F. Estudio epidemiológico de la fiebre Q en la isla de Lanzarote (Canarias). Tesis Doctoral. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, 1994.
212. Cowley R, Fernandez F, Freemantle W et al. Enzyme immunoassay for Q fever: comparison with complement fixation and immunofluorescence tests and dot immunoblotting. J Clin Microbiol 1992; 30: 2451-2455.
213. Guigno D, Coupland B, Smith EG et al. Primary humoral antibody response to *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever. J Clin Microbiol 1992; 30: 1958-1967.
214. Péter O, Dupuis G, Burgdorfer W et al. Evaluation of the complement fixation and indirect immunofluorescence tests in the early diagnosis of primary Q fever. Eur J Clin Microbiol 1985; 4: 394-396.
215. Montes M, Cilla G, Díaz de Tuesta JL et al. EIA-IgM en el diagnóstico de fiebre Q aguda. Enferm Infecc Microbiol Clin 1992; supl 2: 66. V Congreso de la SEIMC.
216. Péter O, Dupuis G, Bee D et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of chronic Q fever. J Clin Microbiol 1988; 26: 1978-1982.
217. Peacock M, Philip RN, Williams JC et al. Serological evaluation of Q fever in humans: enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. Infect Immun 1983; 41: 1089-1098.
218. Téllez A, Martín A, Anda P et al. Study of *C. burnetii* human and animal seroprevalence in a rural population in Madrid community. Eur J Epidemiol 1989; 5: 444-446.
219. Powell OW, Kennedy KP, McIver M et al. Tetracycline in the treatment of Q fever. Australas Ann Med 1962; 11: 184-188.
220. Yeaman MR, Baca OG. Antibiotic susceptibility of *Coxiella burnetii*. En: Marrie TJ, ed. Q fever. Volume I. The disease. Boca Raton, CRC Press, 1990; 213-223.
221. Pérez del Molino A, Aguado JM, Riancho JA et al. Erythromycin and the treatment of *Coxiella burnetii* pneumonia. J Antimicrob Chemother 1991; 28: 455-459.
222. Sobradillo V, Zalacain R, Capelastegui A et al. Antibiotic treatment in pneumonia due to Q fever. Thorax 1992; 47: 276-278.
223. Guerrero M, Gutierrez J, Carnero C et al. Acute meningoencephalitis as the sole manifestation of acute Q fever. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12: 35-37.
224. Yebra M, Ortigosa J, Albarrán F et al. Ciprofloxacin in a case of Q fever endocarditis. N Engl J Med 1990; 323: 614.
225. Mühlemann K, Matter L, Meyer B et al. Isolation of *Coxiella burnetii* from hearth valves of patients treated for Q fever endocarditis. J Clin Microbiol 1995; 33: 428-431.

226. Moore JD, Barr BC, Daft BM et al. Pathology and diagnosis of *Coxiella burnetii* infection in a goat herd. *Vet Pathol* 1991; 28: 81-84.
227. Enright JB, Franti CE, Longhurst WM et al. *Coxiella burnetii* in a wildlife-livestock environment. Antibody response of ewes and lambs in an endemic Q fever area. *Am J Epidemiol* 1971; 94: 62-71.
228. Russo P, Malo N, Thevenot C. La fièvre q dans le département de La Vienne. Cinétique des anticorps et avortement. *Rec Méd Vét* 1981; 157: 585-589.
229. Behymer D, Rupaner R, Riemann HP et al. Observation on chemotherapy in cows chronically infected with *Coxiella burnetii* (Q fever). *Folia Vet Lat* 1977; 7: 64-70.
230. Garris GI. Control of ticks. *Vet Clin North Am* 1991; 21: 173-183.
231. Harrison RJ, Vugia DJ, Ascher MS. Occupational health guidelines for control of Q fever in sheep research. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590: 283-290.
232. Ormsbee RA, Marmion BP. Prevention of *Coxiella burnetii* infection: vaccines and guidelines for those at risk. En: Marrie TJ, ed. Q fever. Volume I. The disease. Boca Raton, CRC Press, 1990; 225-248.
233. Ormsbee RA, Bell EJ, Lackman DB et al. The influence of phase on the protective potency of Q fever vaccine. *J Immunol* 1964; 92: 404-412.
234. Marmion BP. Development of Q fever vaccines, 1937 to 1967. *Med J Aust* 1967; 2: 1074-1078.
235. Izzo AA, Marmion BP, Worswick DA. Markers of cell-mediated immunity after vaccination with an inactivated, whole-cell Q fever vaccine. *J Infect Dis* 1988; 157: 781-789.
236. Williams JC, Hoover TA, Waag DM et al. Antigenic structure of *Coxiella burnetii*. A comparison of lipopolysaccharide and protein antigens as vaccines against Q fever. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590: 370-380.
237. Izzo AA, Marmion BP, Hackstadt T. Analysis of the cells involved in the lymphoproliferative response to *Coxiella burnetii* antigens. *Clin Exp Immunol* 1991; 85: 98-108.
238. Anónimo. Q fever: antigens and vaccines. *Lancet* 1984; 2: 1435-1436.
239. Williams JC, Damrow TA, Waag DM et al. Characterization of a phase I *Coxiella burnetii* chloroform-methanol residue vaccine that induces active immunity against Q fever in C57BL/10ScN mice. *Infect Immun* 1986; 51: 851-858.
240. Williams JC, Cantrell JL. Biological and immunological properties of *Coxiella burnetii* vaccines in C57BL/10ScN endotoxin-nonresponder mice. *Infect Immun* 1982; 35: 1091-1102.
241. Fries LF, Waag DM, Williams JC. Safety and immunogenicity in human volunteers of a chloroform-methanol residue vaccine for Q fever. *Infect Immun* 1993; 61: 1251-1258.
242. Marmion BP, Ormsbee RA, Kyrkou M et al. Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever. *Lancet* 1984; 2: 1411-1414.
243. Marmion BP, Ormsbee RA, Kyrkou M et al. Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever: eight years' experience in Australian abattoirs. *Epidemiol Infect* 1990; 104: 275-287.
244. Shapiro RA, Siskind V, Schofield FD et al. A randomized, controlled, double-blind, cross-over, clinical trial of Q fever vaccine in selected Queensland abattoirs. *Epidemiol Infect* 1990; 104: 267-273.
245. Auckland JR, Worswick DA, Marmion BP. Vaccine prophylaxis of Q fever. A follow-up study of the efficacy of Q-Vax (CSL) 1985-1990. *Med J Aust* 1994; 160: 704-708.

246. Kazar J, Brezina R, Palanova A et al. Immunogenicity and reactogenicity of a Q fever chemovaccine in persons professionally exposed to Q fever in Czechoslovakia. Bull WHO 1982; 60: 389-394.
247. Cracea E. Q fever epidemiology in Roumania. Zbl Bakt Hyg A 1987; 267: 7-9.
248. Rehacek J. Epidemiology and significance of Q fever in Czechoslovakia. Zbl Bakt Hyg A 1987; 267: 16-19.
249. Krauss H. Clinical aspects and prevention of Q fever in animals. Eur J Epidemiol 1989; 5: 454-455.
250. Fishbein D, Raoul D. A cluster of *Coxiella burnetii* infections associated with exposure to vaccinated goats and their unpasteurized dairy products. Am J Trop Med Hyg 1992; 47: 35-40.
251. Sadecky E, Brezina R, Michalovic M. Vaccination of cattle against Q fever. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 1975; 19: 200-206.
252. Biberstein EL, Riemann HP, Behymer DE et al. Vaccination of dairy cattle against Q fever (*Coxiella burnetii*): results of field trials. Am J Vet Res 1977; 38: 189-193.
253. Williams JC, Peacock MG, Waag DM et al. Vaccines against coxiellosis and Q fever. Development of chloroform-methanol residue subunit of phase I *Coxiella burnetii* for the immunization of animals. Ann NY Acad Sci 1992; 653: 88-111.
254. Williams JC, Peacock MG, Race RE. Immunization of dogs with Q fever vaccines: comparison of phase I, II and phase I CMR *Coxiella burnetii* vaccines. Revue Elev Med Vet Pays Trop 1993; 46: 87-94.
255. Schmeer N, Müller HP, Baumgärtner W et al. Enzyme-linked immunosorbent fluorescence assay and high-pressure liquid chromatography for analysis of humoral immune responses to *Coxiella burnetii* proteins. J Clin Microbiol 1988; 26: 2520-2525.
256. Schmeer N, Muller P, Lagel J et al. Q fever vaccines for animals. Zbl Bakt Hyg A 1987; 267: 79-88.
257. Hilbink F, Penrose M, Kovacova E et al. Q fever is absent from New Zealand. Int J Epidemiol 1993; 22: 945-949.
258. Marrie TJ, Van Buren J, Faulkner RS et al. Seroepidemiology of Q fever in Nova Scotia and Prince Edward Island. Can J Microbiol 1984; 30: 129-134.
259. Marrie TJ. Seroepidemiology of Q fever in New Brunswick and Manitoba. Can J Microbiol 1988; 34: 1043-1045.
260. Lang GH. Serosurvey on the occurrence of *Coxiella burnetii* in Ontario cattle. Can J Public Health 1988; 79: 56-59.
261. D'Angelo LJ, Baker E, Schlosser W. Q fever in the United States, 1948-1977. J Infect Dis 1979; 139: 613-615.
262. Rauch AM, Tanner M, Pacer RE et al. Sheep-associated outbreak of Q fever, Idaho. Arch Intern Med 1987; 147: 341-344.
263. Sawyer LA, Fishbein DB, McDade JE. Q fever in patients with hepatitis and pneumonia: results of laboratory-based surveillance in the United States. J Infect Dis 1988; 158: 497-498.
264. Varela G, Velasco R. Investigaciones de fiebre Q en la República Mexicana. Rev Invest Salud Publ (Mex) 1966; 26: 301-306.
265. Peacock MG, Ormsbee RA, Johnson KM. Rickettsioses of Central America. Am J Trop Med Hyg 1971; 20: 941-949.

266. Kourany M, Johnson KM. A survey of Q fever antibodies in a high risk population in Panama. *Am J Trop Med Hyg* 1980; 29: 1007-1011.
267. Rice DA, Knoke MAR. The prevalence of Q fever antibodies in dairy cows in El Salvador. *Trop Anim Hlth Prod* 1979; 11: 50.
268. De Ruiz HL. Q fever in Colombia, S.A. A serological survey of human and bovine populations. *Zbl Vet Med* 1977; 24: 287-292.
269. Somma-Moreira RE, Caffarena RM. Analysis of Q fever in Uruguay. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 386-387.
270. Riemann HP, Brant PC, Behymer DE et al. *Toxoplasma gondii* and *Coxiella burnetii* antibodies among Brazilian slaughterhouse employees. *Am J Epidemiol* 1975; 102: 386-393.
271. Brown CC, Olander HJ, Castro AE et al. Prevalence of antibodies in goats in north-eastern Brazil to selected viral and bacterial agents. *Trop Anim Hlth Prod* 1989; 21: 167-169.
272. Kooy P. Brucellosis, treponematosi, rickettsiosis, and psittacosis in Surinam. *Trop Geogr Med* 1970; 22: 172-178.
273. Hughes KL. History of veterinary public health in Australasia. *Rev Sci Off Int Epiz* 1991; 10: 1019-1040.
274. Raju NR, Collins DF, Saville PH. Abortion in black belly Barbados sheep in Fiji caused by *Coxiella burnetii*. *Aust Vet J* 1988; 65: 225-226.
275. Stephen S, Rao KNA. Q fever in India: a review. *J Indian Med Assoc* 1980; 74: 200-203.
276. Yadav MP, Sethi MS. Sero-epidemiological studies on coxiellosis in animals and men in the state of Uttar Pradesh and Delhi (india). *Int J Zoonoses* 1979; 6: 67-74.
277. Sixl W, Withalm H, Stüzner D et al. Serological examinations of slaughtered animals (cattle and goats) in the slaughter-house of Colombo (Sri Lanka) towards antibodies against brucellosis, Q fever, RMSF rickettsia group, listeriosis, echinococcosis and adenoviruses. *Geogr Med Suppl* 1988; 1: 77-80.
278. Van Peenen PFD, Gundelfinger BF, Koesharjono C et al. Seroepidemiological evidence for occupational exposure to Q fever in Indonesia. *J Occup Med* 1978; 20: 488-489.
279. Ming-Yuan F, Walker DH, Shu-Rong Y et al. Epidemiology and ecology of rickettsial diseases in the People's Republic of China. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 823-840.
280. Yoshie K, Oda H, Nagano N et al. Serological evidence that the Q fever agent (*Coxiella burnetii*) has spread widely among dairy cattle of Japan. *Microbiol Immunol* 1991; 35: 577-581.
281. Htwe KK, Amano K, Sugiyama Y et al. Seroepidemiology of *Coxiella burnetii* in domestic and companion animals in Japan. *Vet Rec* 1992; 131: 490.
282. Morita C, Katsuyama J, Yanase T et al. Seroepidemiological survey of *Coxiella burnetii* in domestic cats in Japan. *Microbiol Immunol* 1994; 38: 1001-1003.
283. Ejercito CLA, Cai L, Htwe KK et al. Serological evidence of *Coxiella burnetii* infection in wild animals in Japan. *J Wild Dis* 1993; 29: 481-484.
284. Htwe KK, Yoshida T, Hayashi S et al. Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* in Japan. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 722- 723.
285. Chen HL, Chen HY, Wu YC et al. Q fever in Taiwan. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei* 1994; 54: 1-6.
286. Gelpi AP. Q fever in Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg* 1966; 15: 784-798.

287. Afzal M, Sakkir M. Survey of antibodies against various infectious diseases agents in racing camels in Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Rev Sci Tech* 1994; 13: 787-792.
288. Yarrow A, Slater PE, Costin C. Q fever in Israel. *Public Health Rev* 1991; 18: 129-137.
289. Gross EM, Goldwasser RA, Bearman JE et al. Rickettsial antibody prevalence in southern Israel: IgG antibodies to *Coxiella burnetii*, *Rickettsia typhi*, and spotted fever group rickettsiae among urban and rural dwelling and bedouin women. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 1387-1391.
290. Dumas N. Rickettsioses et chlamydioses au Hoggar (République Algérienne): sondage épidémiologique. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1984; 77: 278-283.
291. Maurin J. Recherches sur l'existence de la fièvre Q en Tunisie par la réaction de déviation du complément. *Ann Inst Pasteur* 1954; 86: 69-75.
292. McDade JE, Zaklama NS, Imam IZE et al. Serological survey for Q fever in Egyptian domestic animals. *J Egypt Public Health Assoc* 1973; 48: 101-108.
293. Harbi MSMA, El Karim MHA. Serological investigation into Q fever in Sudanese camels (*Camelus dromedarius*). *Bull Epizoot Dis Afr* 1972; 20: 15-17.
294. Botros BA, Soliman AK, Salib AW et al. *Coxiella burnetii* antibody prevalences among human populations in north-east Africa determined by enzyme immunoassay. *J Trop Med Hyg* 1995; 98: 173-178.
295. Addo PB, Greenwood BM, Schnurrenberger PR. A serological investigation of Q fever in clinical patients. *J Trop Med Hyg* 1977; 80: 197-199.
296. Blondeau J, Yates L, Martin R et al. Q fever in Sokoto, Nigeria. *Ann NY Acad Sci* 1990; 590: 281-282.
297. Addo PB, Schnurrenberger PR. Q fever antibodies in food animals of Nigeria: a serological survey of cattle, sheep and goats. *Rev Elev Med Vet Pays Trop* 1977; 30: 359-362.
298. Okoh AEJ. Canine diseases of public health significance in Nigeria. *Int J Zoonoses* 1983; 10: 33-39.
299. Brosch R, Sixl W, Buchrieser C et al. Serological investigations in Q fever and listeriosis of wild-living small mammals on the Cape Verde islands. *Geogr Med Suppl* 1988; 1: 65-70.
300. Lyagoubi M, Fassin D, Rogeaux O et al. La fièvre Q en Guinée-Bissau. Une observation. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1989; 82: 575-577.
301. Russo V, D'Arrigo C. Ricerca degli anticorpi fissanti il complemento verso la *Coxiella burnetii* in un campione della popolazione di Acra (Ghana). *Ann Med Nav (Roma)* 1968; 73: 431-436.
302. Guidel R, Athawet B. Enquête sérologique sur la brucellose humaine et les rickettsioses dans un groupe de population nomade des régions sahéliennes de Haute-Volta. *Ann Soc Belg Med Trop* 1975; 55: 77-83.
303. Maurice Y, Gidel R. Incidence de la fièvre Q en Afrique Centrale. *Bull Soc Pathol Exot Filiales* 1968; 61: 721-737.
304. Belec L, Gresenguet G, Ekala MT et al. *Coxiella burnetii* infection among subjects infected with HIV type 1 in the Central African Republic. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 775-778.
305. Vanek E, Thimm B. Q fever in Kenya. Serological investigations in man and domestic animals. *East Afr Med J* 1976; 53: 678-684.
306. Hummel PH. Incidence in Tanzania of CF antibody to *Coxiella burnetii* in sera from man, cattle, sheep, goats and game. *Vet Rec* 1976; 98: 501-505.

307. Ghirotti M, Semproni G, De Meneghi D et al. Seroprevalences of selected cattle diseases in the Kafue flats of Zambia. *Vet Res Commun* 1991; 15: 25-36.
308. Kelly PJ, Matthewman LA, Mason PR et al. Q fever in Zimbabwe. A review of the disease and the results of a serosurvey of humans, cattle, goats and dogs. *S Afr Med J* 1993; 83: 21-25.
309. Schutte AP, Kurz J, Barnard BJH et al. Q fever in cattle and sheep in Southern Africa. A preliminary report. *Onderstepoort J Vet Res* 1976; 43: 129-132.
310. Gummow B, Poerstamper N, Herr S. The incidence of *Coxiella burnetii* antibodies in cattle in the Transvaal. *Onderstepoort J Vet Res* 1987; 54: 569-571.
311. Tarasevich IV. Epidemiology (1980-1985) and nonspecific prophylaxis of Q fever in the USSR (survey). *Zbl Bakt Hyg A* 1987; 267: 1-6.
312. Tylewska-Wierzbanowska S, Rumin W, Lewkowicz H et al. Epidemic of Q fever in Leszno district in Poland. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 307-309.
313. Szarek J, Rotkiewicz T, Anusz Z et al. Pathomorphological studies in european bison (*Bison bonasus* Linnaeus, 1758) with seropositive reaction to *Coxiella burnetii*. *Zentralbl Veterinarmed B* 1994; 41: 618-624.
314. Rady M, Glavits R, Nagy G. Epidemiology and significance of Q fever in Hungary. *Zbl Bakt Hyg A* 1987; 267:10-15.
315. Martinov SP, Pandarov S, Popov GV. Seroepizootology of Q fever in Bulgaria during the last five years. *Eur J Epidemiol* 1989; 5: 425-427.
316. Literak I, Calvo Rodriguez B. Latent Q fever in cattle in southern Moravia (Czech Republic). *Cent Eur J Public Health* 1994; 2: 91-94.
317. Literak I. Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* in blood donors in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health* 1994; 2: 52-54.
318. Krauss H, Schmeer N, Schifer HG. Epidemiology and significance of Q fever in the Federal Republic of Germany. *Zbl Bakt Hyg A* 1987; 267: 42-50.
319. Dupuis G, Peter O, Mottiez MC et al. Séro-prévalence de la fièvre Q humaine en Suisse. *Schweiz Med Wschr* 1986; 116: 494-498.
320. Dupuis G, Vouilloz M, Peter O et al. Fréquence de la fièvre Q en Valais. *Rev Méd Suisse Romande* 1985; 105: 949-954.
321. Lumio J, Penttinen K, Petterson T. Q fever in Finland: clinical, immunological and epidemiological findings. *Scand J Infect Dis* 1981; 13: 17-21.
322. Kindmark CO, Nystöm-Rosander C, Friman G et al. The first human case of domestic Q fever in Sweden. *Acta Med Scand* 1985; 218: 429-432.
323. Akesson A, Macellaro A Tüll P et al. Epidemiology of Q fever in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 153-157.
324. Akesson A, Krauss H, Thiele HD et al. Isolation of *Coxiella burnetii* in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 273-274.
325. Macellaro A, Akesson A, Norlander L. A survey of Q fever in Sweden. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 213-216.

326. Hrabar A, Soos E, Egri-Hecimovic E et al. Formation of a new enzootic foci of Q fever in Croatia. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1971; 15: 52-65.
327. Imami O, Galinovic-Wiesglass M, Vesenjnak-Hirjan J et al. Antibodies to *C. burnetii* and *R. prowazeki* in the population of Kosovo. *Acta Biol Med Exp* 1980; 5: 75-78.
328. Tringali G, Mansueto S. Epidemiology of Q fever in Italy and in other mediterranean countries. *Zbl Bakt Hyg A* 1987; 267: 20-25.
329. Martini M, Baldelli R, Paulucci de Calboli L. An epidemiological study on Q fever in the Emilia-Romagna region, Italy. *Zbl Bakt* 1994; 280: 416-422.
330. Tselentis Y, Gikas A, Kofteridis D et al. Q fever in the greek island of Crete: epidemiologic, clinical, and therapeutic data from 98 cases. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1311-1316.
331. Marmion BP, Stocker MGP, McCoy JH et al. Q fever in Great Britain. An analysis of 69 sporadic cases, with a study of the prevalence of infection in humans and cows. *Lancet* 1953; 1: 503-510.
332. Marmion BP, Stocker MGP. The epidemiology of Q fever in Great Britain. An analysis of the findings and some conclusions. *Br Med J* 1958; 2: 809-816.
333. Smith DL, Ayres JG, Blair I et al. A large Q fever outbreak in the West Midlands: clinical aspects. *Respir Med* 1993; 87: 509-516.
334. Connolly JH. Q fever in Northern Ireland. *Br Med J* 1968; 1: 547-552.
335. Hillary IB, Dooley S, Meenan PN. Q fever in the Republic of Ireland: an update. *Ir J Med Sci* 1980; 149: 59-62.
336. Edlinger EA. Q fever in France. *Zbl Bakt Hyg A* 1987; 267: 26-29.
337. Raoult D, Toga B, Chaudet H et al. Rickettsial antibody in southern France: antibodies to *Rickettsia conorii* and *Coxiella burnetii* among urban, suburban and semi-rural blood donors. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987; 81: 80-81.
338. Durand M, Strohl A. L'infection bovine par l'agent de la fièvre Q en 1977. *Revue Med Vet* 1978; 129: 491-500.
339. Bacellar F, Nuncio MS, Rehacek J et al. Rickettsiae and rickettsioses in Portugal. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 291-293.
340. Garea C, Corral J, Santaló B et al. Fiebre Q: algunas características de los casos diagnosticados en el Hospital de Cruces en los 13 últimos años (1982-1994). VI Reunión Nacional de la SEIMC. Libro de Comunicaciones. Sitges 1995: 40.
341. Montes M, Cilla G, Idigoras P et al. Variación de la incidencia de la fiebre Q en Guipúzcoa. VI Reunión Nacional de la SEIMC. Libro de Comunicaciones. Sitges 1995: 44.
342. Cisterna R. Epidemiología de la infección por *Coxiella burnetii*. Rodríguez Torres A, ed. Microbiología 83, vol 2. Conferencias, Simposia y Mesas Redondas. IX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Microbiología. Valladolid 1983; 455-464.
343. Pérez Trallero E, Cilla G, Montes M et al. Prevalence of *Coxiella burnetii* infection among slaughterhouse workers in northern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 71-73.
344. Muñoz Saitua J, Alayo Arrugaeta A, Arrazola Aranzadi A et al. Fiebre Q en la Comunidad Autónoma Vasca (1981-84). Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Vitoria-Gazteiz, 1986: 65-72.

345. Cour Bóveda MI, González Sinde MC, González Cuadrado S et al. *Coxiella burnetii*: estudio serológico en distintas poblaciones. An Med Intern (Madrid) 1990; 7: 513-516.
346. Sesma Sánchez P. *Coxiella burnetii* y neumonía comunitaria. Estudio de la seroprevalencia de anticuerpos a *Coxiella burnetii* en la comarca del Ferrol y su relación con la etiología de las neumonías adquiridas en el medio extrahospitalario. Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela, 1990.
347. Zúñiga MC, García J, Rodríguez J. Seroprevalencia a *R. Conorii* y *C. burnetii* en la provincia de Orense durante seis años. IV Reunión Nacional de la SEIMC. Libro de Comunicaciones. Santiago de Compostela 1991: 685.
348. Latorre M, García Costa J, Paz I et al. Infección por *Coxiella burnetii*. Estudio clínico-epidemiológico de la infección aguda en Orense (1992-1995). VI Reunión Nacional de la SEIMC. Libro de Comunicaciones. Sitges 1995: 39.
349. Morgolles M, González A. Brote de fiebre Q en un matadero de Asturias, 1990. Boletín Epidemiológico Semanal nº 1917; semana 41/1991: 329-331.
350. Ortiz de Lejarazu R, Tornel J, Onrubia C et al. Anticuerpos fijadores del complemento frente a *Coxiella burnetii* en diversos grupos de población. Estudio de 290 sueros seleccionados clínicamente. IX Congreso de la Sociedad Española de Microbiología. Libro de Comunicaciones. Valladolid 1983: 393-394.
351. Palenzuela MS, Ortiz de Lejarazu R, Orduña A et al. Prevalencia de infecciones por *Coxiella burnetii* y su relación con la infección por *Brucella* en Valladolid. IV Reunión Nacional de la SEIMC. Libro de Comunicaciones. Santiago de Compostela 1991; 695-699.
352. González Sinde MC, Giménez M, González S et al. Seroprevalencia de *Coxiella burnetii* en el ganado de Huesca. IV Reunión Nacional de la SEIMC. Libro de Comunicaciones. Santiago de Compostela 1991; 689-691.
353. Ortega C, Simón MC, Gironés O et al. Seroprevalencia de fiebre Q (*Coxiella burnetii*) en estudiantes de veterinaria: factores de riesgo asociados. III Simposium Ibérico sobre *Ixodoidea* y enfermedades transmitidas. Libro de Comunicaciones. Alcalá de Henares 1995: 76.
354. Viladés C, Ferré R, Martín Urda A et al. Hepatitis granulomatosa y fiebre de origen desconocido. An Med Intern (Madrid) 1994; 11: 334-337.
355. Ausina V, Sambeat MA, Esteban G et al. Estudio seroepidemiológico de la fiebre Q en áreas urbanas y rurales de Cataluña. Enferm Infec Microbiol Clin 1988; 6: 95-101.
356. Aparicio Garrido J, Echeverría V, Salinas VM. Contribución al estudio de la fiebre Q y de la fiebre botonosa en España. Diagnóstico de laboratorio. Rev Diag Biol 1970; 19: 447-456.
357. Daza Pérez RM, Castillo Ribera R, García Carbajosa S et al. Estudio de la tasa de anticuerpos a *Coxiella burnetii* en la población sana. Med Clin (Barc) 1980; 74: 52-54.
358. Palau Beato L, López Bartolomé O, Cour Bóveda MI et al. *Coxiella burnetii*: un estudio serológico en bóvidos de la comunidad de Madrid. Rev San Hig Pub 1989; 63: 43-46.
359. Abril V, Ortega E, Segarra P et al. El hígado en las infecciones por *Coxiella burnetii* y *Rickettsia conorii*. Estudio comparativo. III Simposium Ibérico sobre *Ixodoidea* y enfermedades transmitidas. Libro de Comunicaciones. Alcalá de Henares 1995: 74.

360. Viciano P, Reyes MJ, Alarcón A et al. Rickettsiosis como causa de síndrome febril de duración intermedia: estudio prospectivo, durante siete años, en la provincia de Sevilla. IV Reunión Nacional de la SEIMC. Libro de Comunicaciones. Santiago de Compostela 1991; 667-672.
361. García Curiel A, Nájera Morrondo E. Estudio eiológico de las rickettsiosis en la provincia de Sevilla, basado en las reacciones serológicas de inmunofluorescencia indirecta. Rev San Hig Pub 1984; 58: 83-98.
362. Igual R, Asencio R, Román P et al. Detección de anticuerpos frente a *C. burnetii* en el área norte de Huelva. IV Congreso de la SEIMC. Abstract E 6/14. Madrid, mayo 1990.
363. Lepe JA, Guevara D, Ubeda JM. Estudio seroepidemiológico de fiebre Q y fiebre botonosa en la zona norte de la provincia de Huelva. VI Congreso Nacional de la SEIMC. Libro de Comunicaciones. Valencia 1994: 324.
364. Laynez Cerdeña P, Pascual Velasco F. Fiebre Q en Lanzarote. Can Med 1987; 3: 37-38.
365. Antolín J, Amerigo MJ, Lafarga B et al. Pericarditis por fiebre Q. Med Clin (Barc) 1989; 92: 276.
366. Laynez Cerdeña P, Jiménez P, Artiles J et al. Fiebre Q. Análisis de 12 casos. An Med Intern (Madrid) 1990; número extraordinario: 31. II Congreso de La Sociedad Canaria de Medicina Interna.
367. Farfante J, Lafarga B, Segrera J et al. Fiebre Q. Estudio de 14 casos en la isla de Gran Canaria. Can Med 1992; 7: 23-26.
368. Santana OE, Cañas F, Martín Sánchez AM. Fiebre Q en el Hospital Insular de Gran Canaria 1993-1995. VI Reunión Nacional de la SEIMC. Libro de Comunicaciones. Sitges 1995: 43.
369. Pascual Velasco F, Otero Ferrío I, Borobio Enciso MV. Estudio de la prevalencia de anticuerpos frente a *Coxiella burnetii* en la población sana de Lanzarote (Islas Canarias). An Med Intern (Madrid) 1991; 8: 233-234.
370. Pascual Velasco F, Rodríguez Pérez JC, Otero Ferrío I et al. Seroprevalencia de la fiebre Q en la población natural adulta de Lanzarote (Islas Canarias). An Med Intern (Madrid) 1992; 9: 428-432.
371. Del Castillo A, Pérez Cabrera MA, De Armas F et al. Primeros datos sobre la seroprevalencia de la fiebre Q en Tenerife. III Simposium Ibérico sobre *Ixodoidea* y enfermedades transmitidas. Libro de Comunicaciones. Alcalá de Henares 1995: 75.
372. Kimbrough RC, Ormsbee R A, Peacock M et al. Q fever endocarditis in the United States. Ann Intern Med 1979; 91: 400-402.
373. Sanzo JM, García Calabuig MA, Audicana A et al. Q fever: prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* in the Basque Country. Int J Epidemiol 1993; 22: 1183-1188.



PREVENCIÓN Y CONTROL DE  
LAS ZONOSIS



**Junta de  
Castilla y León**

CONSEJERÍA DE SANIDAD Y BIENESTAR SOCIAL

