

## Fiebre Q: una zoonosis olvidada en Colombia

Verónica Contreras, Marco González, Camilo Guzmán, Salim Máttar.\*

Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico (IIBT), Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Córdoba, Montería, Colombia.

\* Correo electrónico: smattar@correo.unicordoba.edu.co

Fecha de Recepción: 01-03-2013.

Fecha de Aceptación: 10-07-2013.

### Resumen

La fiebre Q es una zoonosis ampliamente distribuida, capaz de provocar innumerables pérdidas económicas en rumiantes domésticos (ovinos, caprinos y bovinos). En humanos se presenta con gran versatilidad de manifestaciones clínicas; más de la mitad de los casos suelen ser asintomáticos, la infección aguda generalmente se presenta como una enfermedad febril no específica, con gran potencial para desarrollar neumonía, hepatitis y endocarditis crónica. En la mayoría de países latinoamericanos la fiebre Q es una enfermedad olvidada, principalmente por el desconocimiento y falta de asociación epidemiológica por parte de profesionales de la salud, sumado a la carencia de herramientas de diagnóstico preciso y asequible, que como consecuencia, influyen en el subreporte y subdiagnóstico de la enfermedad. El objetivo de esta revisión fue describir los aspectos clínicos, eco-epidemiológicos, diagnóstico y tratamiento de la fiebre Q. Se utilizó una búsqueda sistemática de artículos, los cuales fueron revisados y evaluados críticamente de acuerdo a su calidad, basado en el rigor científico, credibilidad, relevancia y aplicabilidad de los resultados sobre los temas abordados a fin de proveer una actualización y profundización en el conocimiento de la enfermedad.

**Palabras clave:** Neumonía; endocarditis; epidemiología; reservorios; brotes de enfermedades.

### Q fever: a neglected zoonosis in Colombia

#### Abstract

Q fever is a widespread zoonosis able to cause countless economic losses in domestic ruminants (sheep, goats and cattle). In humans occurs with great versatility of clinical manifestations; more than half of the cases are often asymptomatic, acute infection usually presents as a nonspecific febrile illness, with great potential to develop pneumonia, hepatitis and chronic endocarditis. In most of Latin American countries, Q fever is a neglected disease, mainly due to lack of knowledge and epidemiological association of health professionals, added to the absence of accurate diagnostic tools, which influence the sub-report and misdiagnosis of the disease. In this context, the aim of this review was to describe the clinical aspects, eco-epidemiology, diagnosis and treatment of Q fever. Was used a systematic search for items, which were critically reviewed and evaluated according to their quality, based on scientific rigor, credibility, relevance and applicability of the results on the subjects covered, in order to provide an update and further knowledge of the disease.

**Key words:** Pneumonia; endocarditis; epidemiology; reservoirs; diseases outbreaks.

### Introducción

*Coxiella burnetii* es el agente causal de la fiebre Q, que es una zoonosis descrita en más de 50 países del mundo (1). A pesar de su gran distribución, presenta una epidemiología compleja debido a la interacción de diversos factores, como su amplia variedad de reservorios animales, transmisión aerógena, baja dosis infecciosa, diversidad de manifestaciones clínicas y los factores de los hospederos. Adicionalmente, la carencia de herramientas precisas para el diagnóstico diferencial y el hecho de que no se encuentra incluida en la lista de enfermedades de notificación obligatoria en la mayoría de los países, hacen de ella una enfermedad subreportada y subdiagnosticada (2).

La fiebre Q presenta una gran variedad de manifestaciones clínicas; el 60% de los casos suelen ser infecciones asintomáticas seguidas por seroconversión. La fiebre Q aguda generalmente se expresa como una enfermedad febril no específica, con dolor de cabeza, fiebre alta y mialgia; y posibles complicaciones a neumonía y hepatitis (1). Los pacientes infectados que poseen ciertas condiciones previas como lesiones valvulares del corazón, linfomas, inmunosupresión, anomalías vasculares y embarazo, presentan un mayor riesgo de sufrir fiebre Q crónica, en la cual la manifestación clínica frecuente es la endocarditis (3).

El ganado bovino, caprino y ovino son los reservorios principales de la bacteria y constituyen una fuente de infección directa a humanos. Igualmente, una gran variedad de mamíferos domésticos y silvestres, aves y garrapatas también son reservorios (4, 5). La principal forma de contagio es por la inhalación de la bacteria contenida en partículas de polvo contaminados (6). La fiebre Q es considerada una enfermedad de tipo ocupacional en personas cuyos trabajos implican contacto

con animales; los veterinarios, trabajadores de campo, ordeñadores y trabajadores de mataderos presentan un mayor riesgo de infección (7). Sin embargo, al ser una bacteria que tiene alta resistencia a condiciones ambientales adversas (8) y a su capacidad de ser transportada por el viento, puede llegar a infectar personas que se encuentran en zonas urbanas alejadas de los focos de infección (9). En contraste, la ruta de transmisión oral no está totalmente comprobada.

Desde que la fiebre Q fue descrita por primera vez en Australia y Estados Unidos, han sido reportados casos y brotes de la enfermedad en humanos y animales en países europeos como Francia (10), Alemania (11), Reino Unido (12), entre muchos otros. El brote más largo y numeroso de fiebre Q ocurrió entre 2007 y 2010 en los Países Bajos, donde fueron notificados más de 3,500 casos humanos, la mayoría de ellos ocurrieron en sitios donde existían fincas de caprinos con abortos producidos por *C. burnetii* (13). En Estados Unidos, entre 1978 y 1999, la Fiebre Q era reportada con un promedio de 20 casos anuales, pero a partir de 1999 cuando fue declarada de notificación obligatoria, aumentó el número de casos reportados y entre el 2000 y 2004 fueron informados 255 casos humanos, con un promedio 51 casos anuales (14).

En la mayoría de países Latinoamericanos son pocos los estudios realizados sobre esta enfermedad. En Uruguay, entre 1975 y 1985, fueron notificados 14 brotes en trabajadores de una procesadora de carnes (15). En Nuevo León, México, en 2002, se informó una seroprevalencia de anticuerpos contra *C. burnetii* del 40% en ovejas, 35% en cabras, 28% en ganado lechero y 10% en ganado de carne (16). En Colombia, en 2006 fue reportada por primera vez una seroprevalencia de anticuerpos contra *C. burnetii* del 23,6% en trabajadores de campo de zonas rurales en los departamentos

de Córdoba y Sucre (17). A principios de 2012 se reportó un caso humano de endocarditis por *Coxiella* en Medellín, Colombia (18) y a finales de ese año fue reportado un caso de neumonía por *Coxiella* en un centro hospitalario de Cali, Colombia (19).

Se hace evidente que *Coxiella burnetii* se encuentra circulando en Colombia, y que la falta de conocimiento y asociación epidemiológica de la enfermedad por parte de los profesionales de la salud hacen de la fiebre Q una enfermedad subdiagnosticada. El objetivo de la presente revisión fue describir los aspectos clínicos, eco-epidemiológicos, diagnóstico y tratamiento de la fiebre Q.

Se realizó una búsqueda sistemática de información en las bases de datos SCIENCE DIRECT, NCBI (PubMed y PubMed Central), Biomed Search, MEDLINE, LILACS y Google Académico. Para la estrategia de búsqueda fueron utilizados los términos: “*Coxiella burnetii*”, “Fiebre Q”, combinados con infección aguda, infección crónica, endocarditis, epidemiología, reservorios, prevalencia, patogénesis, diagnóstico y tratamiento. Fueron considerados artículos en inglés, español, portugués y francés, los cuales fueron revisados y evaluados críticamente de acuerdo a su calidad, basado en el rigor científico, congruencia entre los objetivos y metodología, credibilidad, relevancia y aplicabilidad de los resultados sobre los temas abordados. Finalmente fueron seleccionados 89 artículos, los cuales se enfocan en proveer una información actualizada de la enfermedad.

### Aspectos históricos de la fiebre Q

En 1933 Derrick (20) describió la ocurrencia de varios casos de una enfermedad febril desconocida en trabajadores de un matadero en Brisbane, Australia. Era caracterizada principalmente por fiebre continua, desde siete hasta 20 días de duración, dolor de cabeza y malestar. Los análisis de laboratorio no permitieron asociar la enfermedad con algún agente etiológico conocido y tampoco pudo ser aislado en ningún medio de cultivo, por lo cual fue denominada Fiebre Q (del inglés Query: desconocido). Para esa misma época en Estados Unidos fueron colectadas garrapatas en el área de Nine Mile Creek (Montana), como parte de un estudio de Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas. Las garrapatas fueron alimentadas parasitando cobayos en los cuales fue hallado un microorganismo parecido a las rickettsias. Estudios liderados por Cox y Burnet (21) permitieron aislar el microorganismo en el saco vitelino de huevos embrionados de gallina y posteriormente se demostró que el microorganismo aislado por Cox y Burnet y el aislado del brote febril de Australia eran los mismos, por lo cual fue denominado inicialmente *Rickettsia diaporica* y *Rickettsia burnetii*; finalmente en 1948 fue llamado *Coxiella burnetii* en honor a Cox y a Burnet (22).

### Aspectos biológicos de *Coxiella burnetii*

Es una bacteria Gram-negativa e intracelular obligada, con forma de coco-bacilo pleomórfico y mide entre 0,2–0,4  $\mu\text{m}$  de ancho y 0,4–1  $\mu\text{m}$  de largo. Se replica dentro de una vacuola parasitofora de células eucariotas, principalmente en los monocitos circulantes en el torrente sanguíneo y en macrófagos localizados en los nódulos linfáticos, bazo, pulmón e hígado, con un tiempo de duplicación entre 20 y 45 horas (23). Aunque su membrana es similar al de las bacterias Gram-negativas, a diferencia de ellas, solo puede ser visualizada por el método de tinción de Giménez (24). Inicialmente fue clasificada en la subdivisión  $\alpha$ -1 de las proteobacterias, en el orden Rickettsiales, familia Rickettsiaceae (1); sin embargo, el análisis de la secuencia de ARN ribosomal 16S permitió reclasificar el género *Coxiella* en la subdivisión gamma de las proteobacterias, dentro del orden Legionellales, Familia *Coxiellaceae* (25).

El genoma de diferentes cepas de *Coxiella* comprende un tamaño entre 1,9 y 2,2 Mb y está organizado en un cromosoma circular. Presenta un gran número de pseudogenes, los cuales son secuencias de nucleótidos que no codifican un producto funcional y elementos móviles genéticos, como secuencias de inserción (26). La presencia de ellos favorece la plasticidad genómica y el intercambio de material genético, y a su vez le permite a la bacteria reorganizar o reducir su genoma para mejorar su adaptación al estilo de vida intracelular (27).

La bacteria puede contener uno de cuatro plásmidos autónomos denominados QpH1, QpDV, QpRS y QpDG (27) o secuencias plasmídicas integradas en el genoma (26). Inicialmente, los plásmidos eran agrupados en grupos genómicos, donde las cepas aisladas de humanos con fiebre Q aguda eran ubicadas dentro de los grupos genómicos I, II y III y caracterizadas por contener el plásmido QpH1, mientras que las cepas aisladas de pacientes con fiebre Q crónica eran ubicadas dentro de los grupos genómicos V y VI y asociadas al plásmido QpRS. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que los aislados de fiebre Q crónica podían llevar ambos tipos de plásmidos (QpH1 y QpRS), lo cual permitió sugerir que estos no estaban asociados a la presentación de la enfermedad (28). Además, otros estudios de genotipificación de un gran número de cepas de la bacteria, análisis polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), tipificación de plásmidos, entre otros, tampoco afirman esos resultados (29).

*Coxiella burnetii* presenta una variación de fase antigénica relacionada con una diferenciación en el lipopolisacárido (LPS). Las bacterias en fase I son virulentas y las de fase II avirulentas (2) y la transición de la fase I a II es producida por una pérdida de azúcares en el núcleo del antígeno O (30). Esta conversión de fase es algunas veces asociada con una gran delección cromosómica en la cual se eliminan un importante número de genes que participan en la biosíntesis del LPS (31). *C. burnetii* manifiesta un ciclo de desarrollo bifásico primordial para su supervivencia, en el cual se produce una alternación de dos morfotipos bacterianos, uno pequeño e inactivo denominado variante celular pequeña (VCP) y uno grande, metabólicamente activo denominado variante celular grande (VCG) (32). La variante pequeña puede sobrevivir fuera del hospedero, resistir condiciones adversas como desecación, radiación UV y presión osmótica (3). Por el contrario, la variante grande VCG es únicamente intracelular e interviene en la replicación bacteriana.

### Mecanismos de patogénesis de *Coxiella burnetii*

Los seres humanos suelen infectarse al inhalar partículas de polvo contaminadas con la bacteria, las cuales se establecen en los monocitos y macrófagos alveolares a través de una endocitosis dependiente de micro-filamentos (3). El ingreso de los organismos en fase II es intervenido por la proteína integrina  $\alpha\text{v}\beta 3$  y el receptor de complemento CR3, mientras que los de fase I únicamente son atraídos por la integrina  $\alpha\text{v}\beta 3$  (33). Este mecanismo les permite a los organismos de fase II incorporarse eficientemente y multiplicarse más rápido que los de fase I. No obstante, estos últimos inducen una reorganización de los filamentos de actina en la superficie de los monocitos que retiran a los receptores CR3, permitiendo así su ingreso a la célula (34). Ambas fases se multiplican en las células, sin embargo, las bacterias en fase II son destruidas rápidamente por los macrófagos, mientras que las de fase I utilizan mecanismos que evaden las propiedades microbicidas de estos para lograr su supervivencia (35).

Una vez los microorganismos entran a la célula, los fagosomas que contienen las bacterias se fusionan con los lisosomas del hospedero formando una gran vacuola parasitofora (36). Dentro de ella, la

variante pequeña entra en fase de latencia, la cual es posteriormente interrumpida por el pH ácido que induce su metabolismo a formar las variantes grandes. Una vez estas últimas se empiezan a formar entran en una fase de crecimiento logarítmico (10-12 h de generación) y al final de esta etapa las variantes grandes comienzan una morfogénesis para formar nuevas variantes pequeñas, lo que da el inicio de la fase estacionaria (32). *Coxiella* induce la biogénesis y el sostenimiento de la vacuola parasitófora a través de un sistema de secreción Tipo IV Dot/Icm (T4SS), que transloca proteínas bacterianas denominadas sustratos o efectoras hacia el citosol de la célula hospedera, en donde interactúan para garantizar una infección exitosa y favorecer la replicación bacteriana dentro de la vacuola (37).

*Coxiella burnetii* sobrevive dentro de los macrófagos humanos a través del control de la fagocitosis celular y la prevención del último paso de la fusión fagosoma-lisosoma. Los fagosomas que contienen organismos en fase I exhiben en su membrana algunos marcadores como Manosa 6 fosfato, LAMP1 y protones de ATPasa, pero no expresan una proteasa lisosomal llamada cathepsina D, que si es encontrada en los fagosomas que contienen organismos en fase II (35) y está implicada en la unión fagosoma-lisosoma. Finalmente, el interferón y restaura la etapa de fusión y permite la llegada de una GTPasa denominada Rab7 que está involucrada en la regulación del tráfico intracelular. El interferón y induce a la alcalinización de la vacuola y el control del metabolismo de iones en los macrófagos impidiendo así la replicación bacteriana (35). Los monocitos de los pacientes con fiebre Q crónica poseen un defecto en el proceso de fusión fagosoma-lisosoma y en consecuencia, son incapaces de destruir las bacterias. Esto se encuentra relacionado con una sobreproducción de interleucina 10 (IL10), la cual es una citoquina que interviene como moduladora en la conversión de los fagosomas. Esta falla puede ser corregida en los pacientes tratados con anticuerpos específicos contra esta última, los cuales le permiten a los monocitos restaurar sus propiedades antimicrobianas (38).

### Epidemiología de la fiebre Q

*Coxiella burnetii* presenta una gran variedad de reservorios en la naturaleza, infecta mamíferos domésticos y silvestres, aves y artrópodos, principalmente garrapatas (1, 5). Cualquier animal infectado tiene el potencial de transmitir la bacteria a través de su expulsión en los fluidos corporales. Sin embargo, los reservorios más importantes como fuente de infección de los humanos son los rumiantes domésticos (bovinos, caprinos y ovinos), en los cuales la bacteria coloniza el útero, placenta y glándula mamaria, y contaminan el ambiente al expulsar grandes cantidades del microorganismo en las secundinas del parto, placenta, fluidos amnióticos, secreciones

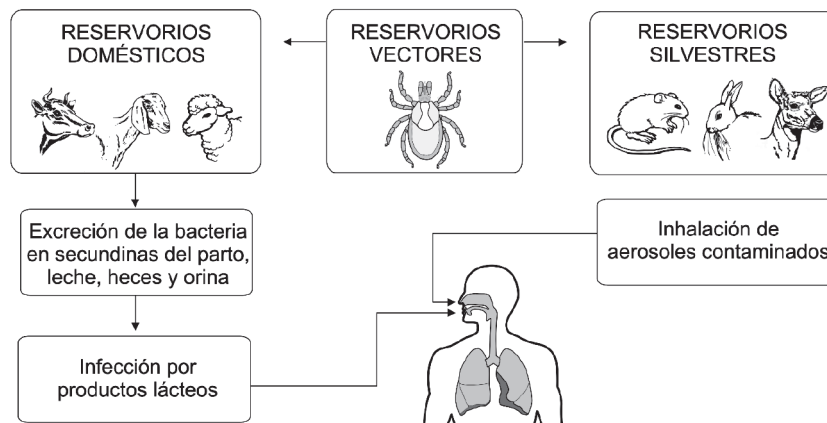
vaginales, leche, heces y orina (39, 40). En los ovinos y caprinos, la infección origina abortos, nacimientos de crías débiles y partos prematuros; por su parte, los bovinos pueden desarrollar infertilidad, mastitis o retención placentaria, sin embargo, estos últimos al ser asintomáticos en la mayoría de los casos, sirven como fuente de riesgo de adquisición de la infección entre animales y de animales a humanos (40, 41).

Más de 40 especies de garrapatas son infectadas con *C. burnetii* y pueden servir como indicador de infección en la naturaleza, incluyen los géneros *Haemaphysalis sp* e *Ixodes sp*, los cuales son prevalentes en Europa. De igual forma, los géneros *Rhipicephalus sp*, *Amblyomma sp* y *Dermacentor sp*, pueden ser infectados y son más frecuentes en América. Un estudio realizado en Argentina encontró que el 44,6% de 92 garrapatas *A. tigrinum* y el 15,4% de 13 garrapatas *A. parvum* provenientes de roedores (*Galea mulestoides*) estuvieron infectadas con *C. burnetii* (42). Las garrapatas son consideradas reservorios naturales de la bacteria debido a que *C. burnetii* puede multiplicarse en los intestinos, estómago, ser excretada en las heces y ser transmitida transováricamente (43). Estudios recientes basados en análisis de secuencias de ARN ribosomal de 16S, han reportado la presencia de una bacteria con características similares a *C. burnetii* en garrapatas (44), sin embargo, solo ha sido demostrada como endosimbionte de la garrapata *Amblyomma americanum* (45). Aún faltan estudios que permitan esclarecer cuál es la relación íntima entre este tipo de bacterias y las garrapatas hospedaderas.

### Rutas de infección

La principal vía de transmisión para los seres humanos es la inhalación de partículas de polvo contaminados con los productos de excreción de animales infectados. En un estudio que empleó un sistema de información geográfica se demostró que existe mayor riesgo de infección dentro de un radio menor a 5 km de la fuente de infección, el cual puede estar influenciado por factores ambientales (viento, precipitación), patrones de comportamiento animal y humano, entre otros (46). De otro lado, la ingestión de productos de leche cruda contaminada es considerada una ruta poco habitual de transmisión que no ha sido totalmente comprobada (Figura 1). Un estudio detectó la presencia de la bacteria en quesos provenientes de Francia, Japón e Italia, pero no se encontró viabilidad de la misma (47). Otro estudio reportó evidencia clínica y serológica de infección por *Coxiella* en un clúster de 5 personas que consumían leche de vaca no pasteurizada proveniente de una lechería en Estados Unidos (48). Se requieren investigaciones adicionales que permitan determinar la probabilidad de infección por vía oral.

Figura 1. Rutas de infección de la Fiebre Q.



### Factores de riesgo para el desarrollo de fiebre Q humana

Existen varios componentes que están relacionados con la expresión clínica de la fiebre Q aguda y crónica. Como por ejemplo, la ruta de infección o el tamaño del inóculo, pero fundamentalmente son los factores de los hospederos los que constituyen la mayor influencia para la presentación de la fiebre Q (3). La adquisición de la infección durante el embarazo es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fiebre Q crónica y además puede provocar abortos, nacimientos con bajo peso, prematurez y abortos frecuentes posteriores (49). Los pacientes con valvulopatías cardíacas, injerto vascular o aneurisma arterial tienen un alto riesgo de desarrollar fiebre Q crónica (3). En un estudio se encontró que la incidencia de endocarditis entre pacientes con fiebre Q aguda y anomalías valvulares fue del 39% (12/31 pacientes) e incluso más alta (75%) en pacientes no tratados (6/8 pacientes) (50).

El sexo es también un factor de riesgo; a niveles comparables de exposición y seroprevalencia, la proporción hombre-mujer con infección por *C. burnetii* es de 2•45 (3). Además, otro estudio reportó una tasa más alta de casos sintomáticos en hombres adultos (91%) que en mujeres adultas (75%) (51), lo cual podría ser explicado por la presencia de la hormona femenina 17β-estradiol, que constituye un factor protector en modelos animales (52). La edad es también otro factor de riesgo en la manifestación de la fiebre Q, las personas mayores de 15 años tienen más probabilidad de sufrir fiebre Q sintomática que los más jóvenes (3). Asimismo, la actividad ocupacional también constituye un factor de riesgo para la adquisición de fiebre Q, generalmente las personas que trabajan en contacto con animales como veterinarios, trabajadores de mataderos, trabajadores de campo son quienes presentan mayor riesgo de contraer la infección.

### Distribución geográfica

La fiebre Q es una zoonosis ubicua que se ha reportado en más de 50 países. En Europa el número de casos reportados es bajo; sin embargo, los estudios de seroprevalencia indican que entre un 2 y 14% de la población general ha estado infectada por *C. burnetii* (53). A su vez, se han reportado casos y brotes de fiebre Q en humanos y animales en Francia (54), Alemania (11), España (55), entre muchos otros países (Cuadro 1). La mayoría de los casos presentados en países europeos ocurren a finales de la primavera e inicio del verano y también se relacionan con los períodos de partos de ovejas y cabras. El brote más numeroso de fiebre Q que ha sido documentado ocurrió entre 2007 y 2010 en los Países Bajos, con más de 3,500 casos humanos notificados, los cuales ocurrieron en áreas con gran concentración de granjas caprinas infectadas por *Coxiella burnetii* (13). Por otra parte, en Dinamarca, los casos de fiebre Q parecen estar más relacionados con ganado bovino lechero (56).

**Cuadro 1.** Prevalencia de anticuerpos contra *Coxiella burnetii* en humanos en diferentes países.

País	Prevalencia %	Año, Referencia
Uruguay	60,0	1987, (15)
Estados Unidos	0,8-7,8	2002, (7)
Brasil	4,0	2005, (59)
Colombia	24,0	2006, (17)
Francia	4,0	2011, (54)
Guyana Francesa	24,0	2012, (58)
Países Bajos	59,0	2012, (13)

En Estados Unidos, entre 1978 y 1999 la fiebre Q era reportada con un promedio de 20 casos anuales. Sin embargo, desde que fue convertida en enfermedad de notificación obligatoria en 1999, un estudio de vigilancia nacional reportó un promedio de 51 casos anuales entre el 2000 y 2004. Las infecciones humanas por fiebre Q han sido reportadas en cada estado de los Estados Unidos, con una incidencia media anual de 0,28 casos por millón (14). Además, otro estudio reportó la presencia de la bacteria en el 23% de 1266 muestras ambientales procedentes de diferentes estados, la mayoría de ellas correspondientes a bacterias viables (57).

En los países latinoamericanos, la fiebre Q no se encuentra en la lista de enfermedades de notificación obligatoria y son escasos los estudios reportados sobre esta enfermedad. En Uruguay, *C. burnetii* ha sido descrita desde 1956 tanto en humanos como animales; entre 1975 y 1985 se reportaron 14 brotes de la enfermedad en trabajadores de un establecimiento de procesamiento de carnes. De un total de 1358 casos analizados, el 60% se confirmaron mediante técnica de fijación de complemento (15). De otro lado, en la Guyana Francesa, la fiebre Q es una enfermedad emergente y la principal manifestación clínica es la neumonía adquirida en la comunidad (CAP). En un estudio retrospectivo se reportó una seroprevalencia del 24% en 131 pacientes con CAP ingresados en un hospital de La Cayena entre 2004 y 2007 (58). En Brasil, en 2005 fue reportada una seroprevalencia de anticuerpos contra *C. burnetii* del 4% (17/437) en personas saludables de una comunidad rural del estado de Minas Gerais (59). En 2008, fue notificado un caso severo de endocarditis por *C. burnetii* con resultado fatal (60) y en 2012, un estudio reportó la secuenciación del elemento IS1111 del gen de transposasa de *C. burnetii* en muestras de sangre y lavado bronco-alveolar de un paciente con neumonía grave (60).

En Colombia fue reportada una seroprevalencia de anticuerpos contra *C. burnetii* del 24% en trabajadores de áreas rurales de los departamentos de Córdoba y Sucre (17). En 2012 fue notificado un caso humano de endocarditis por *Coxiella* en la ciudad de Medellín (18) y a finales de ese año fue reportado un caso de neumonía por *Coxiella* en un centro hospitalario de la ciudad de Cali, Colombia (19). Aunque en este país se ha demostrado la circulación indirecta de la bacteria, es importante la realización de estudios eco-epidemiológicos en poblaciones animales, de bovinos, ovinos y caprinos que constituyen la fuente de infección para humanos.

### Manifestaciones clínicas: Fiebre Q en humanos

La infección por *Coxiella* suele ser asintomática en el 60% de los casos (3). El período de incubación es aproximadamente de dos a tres semanas y no existe una presentación distintiva de la enfermedad, dado que las manifestaciones clínicas dependen de varios factores, anteriormente descritos, por lo cual los síntomas pueden ser diferentes entre pacientes y manifestarse en una forma aguda o crónica (1, 61).

### Fiebre Q aguda

La manifestación clínica más común es una enfermedad febril inespecífica, los síntomas frecuentes son fiebre alta entre 39-40°C, fatiga, escalofríos y dolor de cabeza severo (1). Otros síntomas como tos, náuseas, vómitos, dolor abdominal y mialgia también han sido reportados (62). La aparición de rash o exantema es poco frecuente (5-20% de pacientes), suele ser inespecífica y puede presentarse como lesiones maculares rosas o purpúricas en el tronco (1). La neumonía es una importante manifestación clínica de la fiebre Q aguda y *C. burnetii* puede ser una causa subestimada de neumonía adquirida en la comunidad. Suele aparecer cuatro o cinco días después de los primeros signos de la enfermedad, aunque también puede presentarse



en pacientes asintomáticos. Se manifiesta con una tos seca y no productiva, dolor retro-orbital, mialgia y sudoración (1). Los hallazgos en la radiografía de tórax pueden resultar inespecíficos y algunos casos pueden incluir opacidades redondeadas y adenopatía hiliar. Se pueden presentar otros síntomas como taquipnea, estertores, dolor en el pecho, efusiones pleurales, falta de aliento o distress respiratorio agudo (63).

La hepatitis es otra manifestación de la fiebre Q aguda, generalmente se expresa como una hepatitis granulomatosa, con fiebre y dolor abdominal. También puede manifestarse como una hepatitis infecciosa con hepatomegalia o ictericia (1, 64). Los niveles de transaminasas hepáticas pueden elevarse dos y tres veces de su nivel normal (62). En un estudio se encontró que los pacientes que desarrollan hepatitis son más jóvenes, no están inmunocomprometidos, presentan un mayor número de episodios febriles y dolores de cabeza, mialgia, trombocitopenia y exhiben una elevada velocidad de sedimentación globular. De forma contraria, los pacientes de mayor edad tienden a presentar problemas pulmonares, son inmunocomprometidos, y los dolores de cabeza, fiebre y trombocitopenia son menos frecuentes (65).

### Fiebre Q crónica

La infección crónica por *C. burnetii* es poco usual y puede desarrollarse después de una infección aguda o asintomática. Aproximadamente el 5% de los pacientes desarrollan fiebre Q crónica y la tasa de mortalidad varía de 5 a 60% (66). El órgano principalmente afectado es el corazón, aunque también las arterias, el hígado y los huesos. La endocarditis es la manifestación clínica más importante de la fiebre Q crónica y ocurre en el 60-70% de los casos (67), puede ser totalmente asintomática, tanto clínica como histológicamente y más de la mitad de los casos presentan hemocultivos negativos. Los factores de riesgo que predisponen a una fiebre Q crónica incluyen la presencia de lesiones valvulares previas, inmunosupresión, injertos vasculares, aneurismas y embarazo (51). Los resultados de la endocarditis por fiebre Q incluyen vegetaciones en cualquier válvula (aórtica bicúspide, mitral y válvulas protésicas), fiebre de bajo grado, insuficiencia cardiaca, hepatomegalia y esplenomegalia en aproximadamente la mitad de los pacientes. Además, otras manifestaciones como hepatitis crónica, osteomielitis, artritis séptica, enfermedad pulmonar intersticial o síndrome de fatiga crónica también pueden presentarse (62).

### Fiebre Q en el embarazo

En las mujeres embarazadas como en muchos otros mamíferos, la bacteria se establece y multiplica en la placenta, útero y glándulas mamarias (49). La fiebre Q es una causa importante morbilidad materno-fetal. Generalmente la infección ocurre de manera asintomática, pero puede estar asociada con la recurrencia de abortos espontáneos posteriores (68). Las consecuencias de la fiebre Q en el embarazo dependen del trimestre de adquisición de la infección. Las complicaciones obstétricas, son por ende, significativamente más frecuentes en pacientes que se infectan en el primer trimestre de embarazo en comparación con los que se infectan tardíamente (69).

En un estudio se encontró que en las mujeres infectadas durante el primer trimestre frecuentemente resulta en abortos, mientras que aquellas que se infectan en el segundo trimestre resultan en prematuridad (49). En otro estudio fue investigado el rol de la patogenicidad de *C. burnetii* en el embarazo en una serie de casos de 53 pacientes, y se observó que el 81,1% de las mujeres embarazadas que no recibieron tratamiento presentaron complicaciones obstétricas, entre las cuales se encontraron abortos espontáneos (13,3%), retardación en el

crecimiento intrauterino (27%), oligoamnios (10,8%) y muerte fetal intrauterina o parto prematuro (27%) (69).

### Evaluación de pacientes y diagnóstico

La versatilidad de manifestaciones clínicas en la Fiebre Q puede complicar o retardar el diagnóstico clínico, por lo cual el diagnóstico inicial debe estar basado en una sospecha epidemiológica de historia de exposición animal, cercanía a una zona endémica y en los resultados del test serológico. Los parámetros de diagnóstico paraclínico no son muy específicos y se pueden encontrar tanto en la forma aguda como en la crónica. Los más comunes son trombocitopenia (35% de los pacientes), elevación de enzimas hepáticas (62%) y aumento en la velocidad de sedimentación globular (55%). La creatina fosfoquinasa y lactato deshidrogenasa se aumenta en el 20% de los pacientes (65).

### Técnicas de diagnóstico indirecto: Serología

El diagnóstico serológico de la fiebre Q se basa en la detección de anticuerpos contra la fase I y II de *C. burnetii*. La técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) es la prueba de oro para el diagnóstico de la fiebre Q humana, sin embargo, otros métodos como el ensayo inmunoabsorbente unido a enzima (ELISA) y la técnica de fijación de complemento (TFC) también son utilizados (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Técnicas de diagnóstico serológico para fiebre Q.

Prueba	Sensibilidad-Especificidad%	Título de anticuerpos			Interpretación
		Fases	IgM	IgG	
IFI <sup>1</sup>	100-56	II	≥50	-	Probable caso agudo. Se requiere detección de IgG 2-3 semanas después del inicio de síntomas.
	97-100	II	-	≥ 256	Posible caso agudo. Para confirmación se requiere aumento de cuatro veces los títulos de anticuerpos en muestras pareadas, entre fase aguda y convaleciente.
IFI <sup>2</sup>	100-99	II	-	≥ 256	Igual interpretación que en IFI <sup>1</sup>
	94-75	I	-	≥1:800	Probable caso crónico.
ELISA <sup>3</sup>	84-98	II	-	≥1:1,024	Caso crónico
			-	<1.0 *	Negativo
				>1.0 *	Positivo

<sup>1</sup> Kit IFI Vircell (España). <sup>2</sup> Kit IFI Focus Diagnostics. <sup>3</sup> Kit ELISA PanBio.

\* Los puntos de corte pueden variar de acuerdo con la casa comercial utilizada.

En la infección aguda, la respuesta de anticuerpos contra la fase II surge primero y con títulos más altos que la respuesta de anticuerpos contra la fase I (1). La seroconversión generalmente ocurre siete a 15 días después de la aparición de los síntomas. Los anticuerpos IgM contra la fase II surgen en la segunda semana de la enfermedad aguda, seguido por los anticuerpos IgG contra la fase II (70).

Para la confirmación del diagnóstico mediante IFI, se requiere la demostración de una elevación de cuatro veces en los títulos de anticuerpos IgG contra la fase II, en las muestras de suero entre la fase aguda (primera semana de enfermedad) y la fase convaleciente (3-4 semanas después) (71). No obstante, para un diagnóstico en los estados iniciales de la enfermedad es recomendable la combinación del test serológico con PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) (72). De otro lado, la infección crónica está asociada con un continuo incremento en los títulos de anticuerpos IgG anti-fase I ( $\geq 1:800$ ) que podrían ser más altos que los anticuerpos IgG anti-fase II (73).

La IFI es una técnica altamente sensible y específica, por lo cual es de gran utilidad en situaciones endémicas. Por lo tanto, es importante para la detección, seguimiento de pacientes e identificación del riesgo de desarrollo de fiebre Q crónica (74). Inicialmente, la técnica de Fijación de Complemento (TFC) era empleada para el diagnóstico de fiebre Q en humanos y animales, sin embargo, es poco recomendable debido a su baja sensibilidad y porque no distingue entre las clases de inmunoglobulinas IgG e IgM (74). De otro lado, la técnica ELISA, es mucho más sensible y más fácil de estandarizar que el TFC. Es un método de diagnóstico de gran utilidad para la ejecución de estudios a gran escala en humanos y animales debido a que puede incluir un mayor número de muestras, por lo cual su uso es de gran ventaja en situaciones epidémicas (75).

Recientemente, se ha venido desarrollando una nueva técnica diagnóstica denominada ELISPOT, que consiste en un ensayo inmunoabsorbente que mide la respuesta del Interferon gamma (INF  $\gamma$ ) y de las células T específicas para antígenos en fase I y II de *Coxiella*. En un estudio se encontró que esta técnica identifica adecuadamente pacientes convalecientes, y en los pacientes crónicos se presenta un perfil distinto con un recuento mucho más alto en la fase I y fase II de *Coxiella*. No obstante, aún se requieren estudios adicionales de comparación de esta técnica con ensayos serológicos convencionales en una gran cohorte de pacientes para su validación (76).

#### Técnicas de diagnóstico directo

Este tipo de técnicas se basan en la identificación directa de la bacteria o uno de sus componentes y para su realización se requiere de un laboratorio con nivel de bioseguridad tipo III y de personal especializado en el manejo y cultivo de muestras clínicas (77). Existen tres técnicas que permiten visualizar directamente la bacteria, la tinción o coloración, la técnica de inmunohistoquímica y el cultivo bacteriano (Cuadro 3). En la técnica de coloración directa se utiliza el método de tinción de Giménez o Giemsa en frotis o tejidos fijados. La sensibilidad y especificidad de esta técnica es baja dado a que se corre el riesgo de confusión con otras bacterias como *Chlamydia sp*, *Chlamydothrix sp* o *Brucella sp* (40). La técnica de inmunohistoquímica es utilizada para la examinación patológica en casos de fiebre Q crónica y en la identificación de lesiones placentarias de animales abortados (78).

El cultivo celular en células in vitro es la prueba de oro para la identificación de *Coxiella*. Sin embargo, este método también requiere de un alto nivel de bioseguridad y presenta baja sensibilidad, por lo cual es raramente realizado y no es recomendable para estudios epidemiológicos a gran escala (77). *C. burnetii* puede ser cultivada en líneas celulares de riñón de mono verde africano *Chlorocebus sp* (Células Vero), línea celular de garrapatas IDE8, células de mosquito y células de fibroblastos humanos (79). De otro lado, en una investigación se desarrolló un medio complejo de nutrientes libre de células, con una composición que corresponde estrictamente a los requerimientos metabólicos del microorganismo dentro del fagolisosoma, por lo

cual favorece el crecimiento exitoso de *Coxiella*. Este es un avance importante porque facilita estudios nuevos de patogénesis y genética de la bacteria, así como el desarrollo de subunidades vacunales (80).

**Cuadro 3.** Técnicas de diagnóstico directo para *Coxiella burnetii*.

Tipo de técnica	Características	Referencia
Microscopía directa	Tinción de Giménez o Giemsa. Inmunohistoquímica	Baja sensibilidad. Patología en casos crónicos. (24, 78)
Cultivo	Cultivo celular	Baja sensibilidad. Cultivo en células Vero, en saco vitelino de huevos, línea celular de fibroblastos, entre otros. (77)
Detección molecular	PCR convencional y en Tiempo Real	Útil en el diagnóstico de fiebre Q aguda. Principales genes: Gen <i>IS1111</i> <sup>1</sup> , Gen <i>icd</i> <sup>2</sup> , Gen <i>Com1</i> <sup>3</sup> , Gen <i>htpAB</i> <sup>4</sup> (83-84)

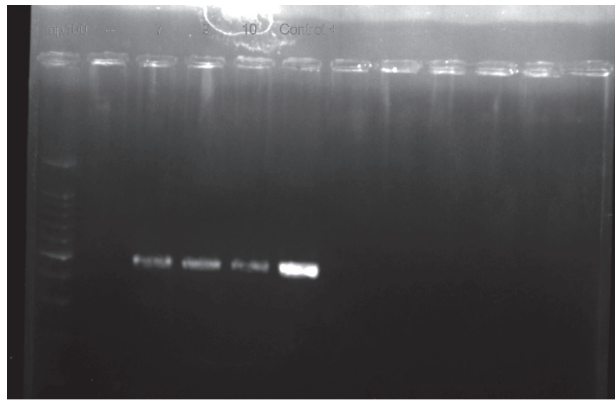
<sup>1</sup> Gen que codifica el elemento de inserción del gen transposasa. <sup>2</sup> Gen que codifica la enzima isocitrato deshidrogenasa. <sup>3</sup> Gen que codifica la proteína de membrana externa. <sup>4</sup> Gen que codifica la enzima superóxido dismutasa.

#### Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

En las últimas décadas han sido perfeccionadas técnicas rápidas y sensibles de PCR (PCR convencional o PCR cuantitativa a tiempo real) para la detección de ADN de *C. burnetii*. Puede ser usada en diversos tipos de muestras, como biopsias humanas, cultivo celular, sangre, suero, artrópodos o muestras ambientales (81). La PCR en muestras de sangre entera o suero es útil en el diagnóstico inicial de la fiebre Q aguda, dado a que el resultado suele ser positivo en la mayoría de pacientes que no han desarrollado anticuerpos durante la fase aguda de la enfermedad (primeras dos semanas después del inicio de síntomas) o en aquellos que presentan respuesta de anticuerpos IgM en fase II. Sin embargo, esta técnica resulta negativa en pacientes que han desarrollado respuesta de anticuerpos IgG o en aquellos que han recibido tratamiento antibiótico (72). En un estudio se encontró que cuando la PCR es incluida en el procedimiento de diagnóstico de infección basado únicamente en serología, se incrementa la sensibilidad (78% frente a un 29% con serología como único método diagnóstico) (82).

Los métodos basados en PCR utilizan una o más secuencias diana específicas del genoma de *C. burnetii*. Las más utilizadas son las secuencias plasmídicas (QpH1 y QpRS), los genes cromosómicos como el gen que codifica la enzima superóxido dismutasa (*htpAB*), el gen *icd* de la enzima Isocitrato-deshidrogenasa, el gen *com1* que codifica la proteína de membrana externa y el gen transposasa en el elemento de inserción *IS1111* (Cuadro 3, Figura 2). Esta última es la principal diana escogida para los ensayos de PCR, debido a que está presente en múltiples copias en el genoma (7 a 120 copias) y por tanto mejora la sensibilidad en la detección. No obstante, no es recomendable su uso si se requiere cuantificar la carga bacteriana del microorganismo debido a que el número de copias difiere entre las cepas de la bacteria (83); además, también es utilizada en estudios

de zoonosis para establecer la infección por *C. burnetii* en animales (Figura 2). Para obtener un método confiable de PCR cuando el fin es detectar y cuantificar, se debe incluir al menos un marcador (o diana) que se presente con copia única en el genoma (icd, com1, htpAB, etc) y adicionalmente se debe utilizar un marcador de múltiple copia (IS1111) que permita mejorar la sensibilidad. A pesar de la gran utilidad de estas técnicas en el diagnóstico de la fiebre Q, una desventaja de ellas es que son incapaces de distinguir si el ADN bacterial corresponde a microorganismos vivos o muertos (84).



**Figura 2.** Amplificación del gen IS1111 (Producto de 435 pb) obtenido de una muestra de leche bovina infectada por *Coxiella burnetii*.

#### **Tratamiento de la fiebre Q aguda y crónica**

Para la fiebre Q aguda el tratamiento de elección es doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante 14 a 21 días. Este debe ser administrado inmediatamente una vez existe sospecha de fiebre Q y aun cuando se carecen de los resultados de diagnóstico serológico, dado que la doxiciclina previene efectivamente el desarrollo de complicaciones severas cuando es administrada al inicio de la enfermedad. En niños menores de ocho años se recomienda el uso de cotrimoxazol en caso de enfermedad leve y doxiciclina si la enfermedad empeora. Otros regímenes de antibióticos pueden ser usados si la doxiciclina está contraindicada a causa de las alergias e incluyen moxifloxacina, claritromicina, cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) y rifampicina (69, 85). La terapia médica en pacientes con fiebre Q crónica consiste en una dosis de 100 mg de doxiciclina dos veces al día y 200 mg de hidroxiloroquinolona tres veces al día, puede variar de 18 a 24 meses de acuerdo al sitio de infección. Sin embargo, el tratamiento óptimo aun está siendo debatido (71). Los pacientes mensualmente deben ser evaluados clínica y serológicamente para evitar recaídas y evolución a endocarditis. Además, se recomienda un seguimiento oftalmológico cada seis meses para detectar acumulación de hidroxiloroquinolona en la retina.

#### **Tratamiento de la fiebre Q en el embarazo**

Existen controversias sobre la terapia médica de la fiebre Q aguda durante el embarazo, dado que el conocimiento es limitado y aun debe ser evaluado. Generalmente en este caso se utiliza cotrimoxazol (320 mg de trimetoprim y 600 mg de sulfametoxazol) durante cinco semanas, debido a que tiene efectos bacteriostáticos (69). En un estudio en donde se empleó una larga terapia con cotrimoxazol durante el embarazo indicó que se pueden reducir las complicaciones obstétricas; sin embargo, dicha evidencia está basada en una serie de casos no aleatorizados y sin controles, por lo cual su interpretación debe ser cuidadosa (69).

En otro estudio se evaluó las consecuencias materno-fetales de la infección por *Coxiella* en mujeres embarazadas después de un brote en Alemania, algunas de ellas recibieron distintos tratamientos

antibióticos (Cotrimoxazol, macrólidos, entre otros) y otras no. No se encontró relación entre la infección por *C. burnetii* y complicaciones en el embarazo, por ende, la tasa riesgo-beneficio en el tratamiento de este tipo de pacientes permanece incierto (86). De otro lado, en algunos estudios se ha reportado que el cotrimoxazol es antagonista del ácido fólico debido a que interfiere con su producción y puede causar una disminución del mismo en el feto. El uso de este antibiótico en el embarazo podría incrementar el riesgo de malformaciones congénitas (principalmente del tracto urinario y anomalías cardiovasculares), malformaciones en la edad gestacional, nacimiento prematuro, entre otros (87, 88). Por tanto, es recomendado el uso de ácido fólico si se utiliza este tratamiento. No obstante, son necesarias investigaciones adicionales sobre el uso del cotrimoxazol en el embarazo y una mayor evidencia para mejores opciones de tratamiento durante el mismo.

#### **Mecanismos de prevención y control**

Algunas ocupaciones están asociadas con un mayor riesgo de adquirir infección por *Coxiella burnetii*, principalmente aquellas que involucran el manejo de animales, como veterinarios, granjeros, trabajadores de mataderos y de plantas procesadoras de carne. De igual forma, el personal de hospitales y laboratorios de diagnóstico que manipulan material biológico o experimentan con animales también se encuentran en riesgo. Entre las medidas de prevención y control de la fiebre Q que deben ser usados se encuentra la educación a empleados con riesgo ocupacional sobre las fuentes de infección, el riesgo de exposición y presentación clínica de la fiebre Q. Asimismo, deben realizarse esfuerzos educativos en grupos vulnerables a desarrollar fiebre Q crónica, como trabajadores con valvulopatías preexistentes, con prótesis vascular, aneurismas, inmunosuprimidos o mujeres embarazadas (71).

El personal de atención de salud debe tomar precauciones en procedimientos que generen aerosoles, como atención de partos o manejo de pacientes infectados, para los cuales se debe utilizar protección facial y respiratoria, guantes y ropa de protección. Se requiere una adecuada disposición de residuos contaminados y manipulación cuidadosa de ropa de pacientes, la limpieza y desinfección de instrumentos, equipos y superficies. De igual forma, debe asegurarse una adecuada disposición y manipulación de material biológico como placentas, productos de partos o fetos abortados (71).

#### **Vacunación**

La fiebre Q puede ser prevenida con una vacuna que solo es producida y licenciada en Australia (Qvax) para protección de grupos de riesgo ocupacional, sin embargo, aún no ha sido registrada en la mayoría de los países. Su efectividad solo se ha probado en jóvenes adultos saludables y no en personas con factores de riesgo cardiovascular o pacientes con enfermedad vascular subyacente (89). Además, solo puede ser suministrada en individuos que no han estado en contacto con la bacteria y en personas que tienen respuesta inmune contra el patógeno puede provocar reacciones adversas como inflamación y abscesos, por lo cual, previo a su administración se requiere un test de piel para evitar complicaciones.

#### **Conclusiones**

La fiebre Q es una zoonosis que no es ajena en Colombia. Su prevalencia es subestimada y subdiagnosticada, principalmente por la falta de conocimiento y consecuente asociación epidemiológica por parte de los profesionales de la salud, pero además de ello, otros factores influyen en gran medida la dificultad para su identificación, lo cual añade un reto para la detección de la fiebre Q grave. En Colombia se ha demostrado la circulación de la bacteria en humanos, sin embargo,



no existen estudios epidemiológicos en animales que constituyan la fuente de infección, lo cual es importante, dado que este vacío de conocimiento impide la implementación de medidas de prevención y control de la enfermedad. Aún quedan por dilucidar distintos aspectos importantes de la bacteria, de reservorios como las garrapatas, de los factores de los hospederos y además, es importante conocer el rol que podría tener la infección por *Coxiella* a través de la ruta oral.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a Diva Santana por su colaboración en la realización de la figura ilustrativa del artículo. A la Universidad de Córdoba, Proyecto CIUC Código 1-2-08-110-26.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Referencias

1. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999;12(4):518-553.
2. Schaik E. Phylogenetic diversity, virulence and comparative genomics, in *Coxiella burnetii* In: Toman HR, Samuel JE, Mege JL editors. Recent advances and new perspectives in research of the Q fever bacterium. Springer Netherlands; 2012.p.13-38.
3. Raoult D, Marrie TJ and Mege JL. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005;5(4):219-226.
4. Ioannou I, Chochlakakis D, Kasinis N, Anayiotos P et al. Carriage of *Rickettsia* sp, *Coxiella burnetii* and *Anaplasma* sp by endemic and migratory wild birds and their ectoparasites in Cyprus. *Clin Microbiol Infec* 2009;15(s2):158-160.
5. Ruiz-Fons F, Rodríguez O, Torina A, Naranjo V et al. Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in wild and farmed ungulates. *Vet microbiol* 2008;126(1):282-286.
6. van Woerden HC, Mason B, Nehaul W, Lika K, Smith R et al. Q fever outbreak in industrial setting. *Emerg Infect Dis* 2004;10(7):1282.
7. McQuiston JH and Childs JE. Q fever in humans and animals in the United States. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002;2(3):179-191.
8. Waag D. *Coxiella burnetii*: Host and bacterial responses to infection. *Vaccine* 2007;25(42):7288-7295.
9. Tissot-Dupont H, Amadei MA, Nezir M, Raoult D. Wind in November, Q fever in December. *Emerg Infect Dis* 2004;10(7):1264.
10. Dupont H, Raoult D, Brouqui P, Janbon F et al., Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med* 1992;93(4):427-434.
11. Porten K, Rissland J, Tigges A, Broll S et al. A super-spreading ewe infects hundreds with Q fever at a farmers' market in Germany. *BMC Infect Dis* 2006;6(1):147.
12. Thomas DRT, Salmon RL, Kench SM, Coleman TJ et al. The risk of acquiring Q fever on farms: a seroepidemiological study. *Occup Environ Med* 1995;52(10):644-647.
13. Dijkstra F, Hoek W, Wijers N, Schimmer B et al. The 2007-2010 Q fever epidemic in the Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012;64(1):3-12.
14. McQUISTON JH, Holman RC, McCALL CL, Childs JE et al., National surveillance and the epidemiology of human Q fever in the United States, 1978-2004. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75(1):36-40.
15. Somma-Moreira RE, Caffarena RM, Perez G, Somma-Saldía S, Monteiro, M. Fiebre Q en Uruguay. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1987;29(3):168-173.
16. Salinas-Meléndez J, Avalos-Ramírez R, Riojas-Valdez V, Kawas-Garza J, Fimbres-Durazo H. Serologic survey in animals of Q fever in Nuevo Leon. *Rev Lat Amer Microbiol* 2002;44(2):75-78.
17. Máttar S, Parra M. Detection of antibodies to *Anaplasma*, *Bartonella* and *Coxiella* in rural inhabitants of the Caribbean area of Colombia. *Revista MVZ Córdoba* 2006;11(2):781-789.
18. Betancur CA, Múnera AG. *Coxiella burnetii* endocarditis: Q fever. *Acta Med Colomb* 2012;37(1):31-33.
19. Cardona JCM. Neumonía por *Coxiella burnetii*: presentación de un caso y revisión de la literatura/*Coxiella burnetii* pneumonia: Case report and literature review. *CES Medicina* 2012;26(2):201-208.
20. Derrick E. Q fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Rev Infect Dis* 1983;5:790- 800.
21. Cox HR. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. III. Description of organism and cultivation experiments. *Public Health Rep* 1938;53:2270-2276.
22. Derrick E. The course of infection with *Coxiella burnetii*. *Med J Aust* 1973;1:1051-1057.
23. Mertens K, Samuel JE. Bacteriology of *Coxiella*. In: Raoult D, Parola P Editors. *Rickettsial diseases*. New York, USA: Taylor & Francis Group LLC; 2007.p.257-270.
24. Gimenez DF. Staining rickettsiae in yolk-sac cultures. *Biotech Histochem* 1964;39(3):135-140.
25. Roux V, Bergoin M, Lamaze N, Raoult D. Reassessment of the taxonomic position of *Rickettsiella grylli*. *Int J Syst Bacteriol* 1997;47(4):1255-1257.
26. Seshadri RP, Eisen JA, Read TD, Nelson T, et al. Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*. *Proc NAS* 2003;100(9):5455-5460.
27. Beare PA, Samuel JE, Howe D, Virtaneva K, Porcella SF, Heinzen RA. Genetic diversity of the Q fever agent, *Coxiella burnetii*, assessed by microarray-based whole-genome comparisons. *J Bacteriol* 2006;188(7):2309-2324.
28. Thiele D, Willems H. Is plasmid based differentiation of *Coxiella burnetii* in 'acute' and 'chronic' isolates still valid? *Eur J Epidemiol* 1994;10(4):427-434.
29. Glazunova O, Roux V, Freylikman O, Sekeyova Z, et al. *Coxiella burnetii* genotyping. *Emerg Infect Dis* 2005;11(8):1211.
30. Amano K, Williams JC, Missler SR, Reinhold VN. Structure and biological relationships of *Coxiella burnetii* lipopolysaccharides. *J Biol Chem* 1987;262(10):4740-4747.
31. Thompson H, Hoover T, Vodkin M, Shaw E. Do Chromosomal Deletions in the Lipopolysaccharide Biosynthetic Regions Explain All Cases of Phase Variation in *Coxiella burnetii* Strains? *Ann N Y Acad Sci* 2003;990(1):664-670
32. Coleman SA, Fischer ER, Howe D, Mead DJ, Heinzen RA. Temporal analysis of *Coxiella burnetii* morphological differentiation. *J Bacteriol* 2004;186(21):7344-7352.
33. Capo C, Moynault A, Collette Y, Olive D, et al. *Coxiella burnetii* avoids macrophage phagocytosis by interfering with spatial distribution of complement receptor 3. *J Immunol* 2003;170(8):4217-4225.



34. Meconi S, Jacomo V, Boquet P, Raoult D, Mege J-L, Capo C. Coxiella burnetii induces reorganization of the actin cytoskeleton in human monocytes. *Infect Immun* 1998;66(11):5527-5533.
35. Ghigo E, Capo C, Tung CH, Raoult D, Gorvel JB, et al. Coxiella burnetii Survival in THP-1 Monocytes Involves the Impairment of Phagosome Maturation: IFN- $\gamma$  Mediates its Restoration and Bacterial Killing. *J Immunol* 2002;169(8):4488-4495.
36. Romano PS, Gutierrez MG, Berón W, Rabinovitch M, Colombo MI. The autophagic pathway is actively modulated by phase II Coxiella burnetii to efficiently replicate in the host cell. *Cell Microbiol* 2007;9(4):891-909.
37. Voth DE, Heinzen R. Coxiella burnetii type IV secretion and cellular microbiology. *Curr Opin Microbiol* 2009;12(1):74-80.
38. Ghigo E, Honstetter A, Capo C, Gorvel J-P, Raoult D, Mege J-L. Link between impaired maturation of phagosomes and defective Coxiella burnetii killing in patients with chronic Q fever. *J Infect Dis* 2004;190(10):1767-1772.
39. Berri M, Souriau A, Crosby M, Rodolakis A. Shedding of Coxiella burnetii in ewes in two pregnancies following an episode of Coxiella abortion in a sheep flock. *Vet Microbiol* 2002;85(1):55-60.
40. Guatteo R, Beaudeau F, Berri M, Rodolakis A, Joly A, Seegers H. Shedding routes of Coxiella burnetii in dairy cows: implications for detection and control. *Vet Res* 2006;37(6):827-833.
41. Rodolakis A. Q Fever in dairy animals. *Ann. N. Y. Acad.* 2009;1166(1):90-93.
42. Pacheco RC, Echaide IE, Alves RN, Beletti ME, Nava S, Labruna MB. Coxiella burnetii in Ticks, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2013;19(2):344.
43. Woldehiwet Z. Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis. *Res Vet Sci* 2004; 77(2):93-100.
44. Heise SR, Elshahed M and Little S. Bacterial diversity in Amblyomma americanum (Acari: Ixodidae) with a focus on members of the genus Rickettsia. *J Med Entomol* 2010;47(2):258-268.
45. Jasinskas A, Zhong J and Barbour AG. Highly prevalent Coxiella sp. bacterium in the tick vector Amblyomma americanum. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(1):334-336.
46. Schimmer B, Ter Schegget R, Wegdam M, Züchner L, De Bruin A, Schneeberger PM, et al. The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak. *BMC Infect Dis* 2010;10(1):69.
47. Hirai A, Nakama A, Chiba T, Kai A. Development of a method for detecting Coxiella burnetii in cheese samples. *J Vet Med Sci* 2012;74(2):175.
48. Signs KA, Stobierski MG, Gandhi TN. Q Fever Cluster Among Raw Milk Drinkers in Michigan, 2011. *Clin Infect Dis* 2012;55(10):1387-1389.
49. Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up. *Arch Intern Med* 2002;162(6):701.
50. Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;33(3):312-316.
51. Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, Raoult D. Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak. *Clin Infect Dis* 2007;44(2):232-237.
52. Leone M, Honstetter A, Lepidi H, Capo C, Bayard F, Raoult D, et al. Effect of sex on Coxiella burnetii infection: protective role of 17 $\beta$ -estradiol. *J Infect Dis* 2004;189(2):339-345.
53. de Valk H. Q fever: new insights, still many queries. *Euro Surveill* 2012;17(20062):571.
54. Frankel D, Richet H, Renvoisé A, Raoult D. Q fever in France, 1985-2009. *Emerg Infect Dis* 2011;17(3):350.
55. Montes M, Cilla G, Vicente D, Nieto V, Ercibengoa M, PEREZ-TRALLERO E. Gipuzkoa, Basque Country, Spain (1984-2004): a hyperendemic area of Q fever. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1078(1):129-132.
56. Bosnjak E, Hvass AMSW, Villumsen S, Nielsen H. Emerging evidence for Q fever in humans in Denmark: role of contact with dairy cattle. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(8):1285-1288.
57. Kersh GJ, Fitzpatrick KA, Self JS, Priestley RA, Kelly AJ, Lash RR, et al. Presence and Persistence of Coxiella burnetii in the Environments of Goat Farms Associated with a Q Fever Outbreak. *Appl Environ Microbiol* 2013;79(5):1697-1703.
58. Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, Drogoul A-S, Raoult D, Djossou F, et al. Q Fever Pneumonia in French Guiana: Prevalence, Risk Factors, and Prognostic Score. *Clin Infect Dis* 2012;55(1):67-74.
59. Costa PS, Brigatte ME, Greco DB. Antibodies to Rickettsia rickettsii, Rickettsia typhi, Coxiella burnetii, Bartonella henselae, Bartonella quintana, and Ehrlichia chaffeensis among healthy population in Minas Gerais, Brazil. *Mem Inst O Cruz* 2005;100(8):853-859.
60. Siciliano RF, Ribeiro HB, Furtado RH, Castelli JB, Sampaio RO, Santos FC, et al. Endocarditis due to Coxiella burnetii (Q fever): a rare or underdiagnosed disease? Case report. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008;41(4):409-412.
61. Marrie TJ, Stein A, Janigan D, Raoult D. Route of infection determines the clinical manifestations of acute Q fever. *J Infect Dis* 1996;173(2):484-487.
62. Terheggen U, Leggat PA. Clinical manifestations of Q fever in adults and children. *Travel Med Infect Dis* 2007;5(3):159-164.
63. Marrie TJ. Q fever pneumonia. *Infect Dis Clin N Am* 2010;24(1):27.
64. Rice PS, Kudesia G, McKendrick MW, Cullen DR. Coxiella burnetii serology in granulomatous hepatitis. *J Infect* 1993;27(1):63-66.
65. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier PE, Bernit E, et al. Q fever 1985-1998: clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine* 2000;79(2):109-123.
66. Landais C, Fenollar F, Thuny F, Raoult D. From acute Q fever to endocarditis: serological follow-up strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44(10):1337-1340.
67. Fenollar F, Fournier P, Raoult D. Molecular detection of Coxiella burnetii in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection. *J Clin Microbiol* 2004;42(11):4919-4924.
68. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Q Fever during Pregnancy. *Ann NY Acad Sci* 2009;1166(1):79-89.
69. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. *Clin Infect Dis* 2007;45(5):548-555.
70. Dupuis G, Peter O, Peacock M, Burgdorfer W, Haller E. Immunoglobulin responses in acute Q fever. *J Clin Microbiol* 1985;22(4):484-487.

71. Anderson A, Bijlmer H, Fournier P-E, Graves S, Hartzell J, Kersh GJ, et al. Diagnosis and Management of Q Fever - Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR* 2013;62(RR03):1-23.
72. Schneeberger PM, Hermans M, van Hannen E, Schellekens J, Leenders A, Wever P. Real-Time PCR with Serum Samples Is Indispensable for Early Diagnosis of Acute Q Fever. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(2):286-290.
73. van der Hoek W, Versteeg B, Meekelenkamp JCE, Renders NHM, Leenders ACAP, Weers-Pothoff I, et al. Follow-up of 686 Patients With Acute Q Fever and Detection of Chronic Infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52(12):1431-1436.
74. Herremans T, Hogema BM, Nabuurs M, Peeters M, Wegdam-Blans M, Schneeberger P, et al. Comparison of the performance of IFA, CFA, and ELISA assays for the serodiagnosis of acute Q fever by quality assessment. *Diag Micr Infect Dis* 2013;75(1):16-21.
75. Meekelenkamp J, Schneeberger, PM., Wever, PC., Leenders, A. Comparison of ELISA and indirect immunofluorescent antibody assay detecting *Coxiella burnetii* IgM phase II for the diagnosis of acute Q fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(6):1267-1270.
76. Limonard GJM, Thijsen SF, Bossink AW, Asscheman A, Bouwman JJM. Developing a new clinical tool for diagnosing chronic Q fever: the *Coxiella* ELISPOT. *FEMS Immunol Med Mic* 2012; 64(1): 57-60.
77. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol* 1998;36(7):1823-1834.
78. Bildfell RJ, Thomson GW, Haines DM, McEwen BJ, Smart N. *Coxiella Burnetii* Infection is Associated with Placentitis in Cases of Bovine Abortion. *J Vet Diagn Invest* 2000;12(5):419-425.
79. Herrin B, Mahapatra S, Blouin EF, Shaw EI. Growth of *Coxiella burnetii* in the *Ixodes scapularis*-Derived IDE8 Tick Cell Line. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011;11(7):917-922.
80. Omsland A, Cockrell DC, Howe D, Fischer ER, Virtaneva K, Sturdevant DE, et al. Host cell-free growth of the Q fever bacterium *Coxiella burnetii*. *Proc NAS* 2009;106(11):4430-4434.
81. Ughetto EG, Raoult D, Rolain JM. Three years experience of real-time PCR for the diagnosis of Q fever. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:200-201.
82. Hou MY, Hung MN, Lin PS, Wang YC, Lin CC, Shu PY, et al. Use of a single-tube nested real-time PCR assay to facilitate the early diagnosis of acute Q fever. *JPN J Infect Dis* 2011;64(2):161-162.
83. Klee SR, Tyczka J, Ellerbrok H, Franz T, Linke S, Baljer G, et al. Highly sensitive real-time PCR for specific detection and quantification of *Coxiella burnetii*. *BMC Microbiol* 2006;6(1):2.
84. Kramer M, Obermajer N, Bogovič Matijašić B, Rogelj I, Kmetec V. Quantification of live and dead probiotic bacteria in lyophilised product by real-time PCR and by flow cytometry. *Appl Microbiol Biotechnol* 2009;84(6):1137-1147.
85. Dijkstra F, Riphagen-Dalhuisen J, Wijers N, Hak E, Van der Sande M, Morroy G, et al. Antibiotic therapy for acute Q fever in The Netherlands in 2007 and 2008 and its relation to hospitalization. *Epidemiol Infect* 2011; 139:1332-1341.
86. Boden K, Brueckmann A, Wagner-Wiening C, Hermann B, Henning K, Junghans T, et al. Maternofetal consequences of *Coxiella burnetii* infection in pregnancy: a case series of two outbreaks. *BMC Infect Dis* 2012;12(1):359.
87. Yang JX, Krewski, D, Wang Y, Walker M, Wen SW. Exposure to trimethoprim/sulfamethoxazole but not other FDA category C and D anti-infectives is associated with increased risks of preterm birth and low birth weight. *Int J Infect Dis* 2011;15(5):336-e341.
88. Santos, F., Use of anti-infective drugs during pregnancy: prevalence, predictors of use and the risk of preterm birth and small-for-gestational-age newborns. 2012.
89. Gefenaite G, Munster J, Van Houdt R, Hak E. Effectiveness of the Q fever vaccine: a meta-analysis. *Vaccine* 2011;29(3):395-398.