



## ***FIEBRE Q***

***Fecha del documento: Marzo- 2007***

**elika**

Fundación Vasca para la  
Seguridad Agroalimentaria

Nekazaritzako Elikagaien  
Segurtasunarako  
Euskal Fundazioa

## INDICE

### 1.- Introducción

### 2.- Identificación del peligro

- 2.1 Bacteria *Coxiella burnetii*
- 2.2 Variaciones antigénicas y poder infeccioso de la bacteria
- 2.3 Ciclo de multiplicación
- 2.4 Signos clínicos en rumiantes
- 2.5 Transmisión de la infección entre rebaños
- 2.6 Métodos de diagnóstico
- 2.7 Tratamiento en animales

### 3.- Impacto en la salud humana

- 3.1 Manifestaciones clínicas de la enfermedad
  - 3.1.1 Forma aguda
  - 3.1.2 Forma crónica
- 3.2 Poblaciones de riesgo
  - 3.2.1 Edad y sexo
  - 3.2.2 Sujetos que presentan factores agravantes
- 3.3 Diagnóstico
- 3.4 Tratamiento en humanos
- 3.5 Incidencia de la enfermedad en España y la CAPV
- 3.6 Seroprevalencia en humanos

### 4.- Fuentes de emisión

- 4.1 Reservorios animales
  - 4.1.1 Rumiantes domésticos
  - 4.1.2 Animales de compañía
  - 4.1.3 Aves
  - 4.1.4 Otros vertebrados
  - 4.1.5 Artrópodos
- 4.2 Ambiente
- 4.3 Vías de transmisión entre los reservorios y el hombre
  - 4.3.1 Leche y otros alimentos
  - 4.3.2 Contacto directo y estrecho con ganado
  - 4.3.3 Contacto directo ocasional o indirecto con ganado
  - 4.3.4 Contacto con fauna silvestre y picaduras de artrópodos
- 4.4 Prevalencia de la Fiebre Q en animales
  - 4.4.1 Prevalencia en el mundo
  - 4.4.2 Prevalencia en la CAPV

### 5.- Referencias bibliográficas

## 1.- INTRODUCCIÓN

---

La Fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial. El reservorio natural de la enfermedad incluye el ganado bovino, ovino y caprino, otros mamíferos tanto domésticos como salvajes: gatos, perros, conejos, cerdos, caballos, camellos, búfalos de agua, ratas, ratones. También incluye a las aves y a más de 40 especies de artrópodos (garrapatas). Los rumiantes domésticos representan la fuente principal de infección de la Fiebre Q en humanos.

La Fiebre Q humana es una enfermedad infecciosa aguda, causada por *Coxiella burnetii*, una bacteria del género *Rickettsia*, que produce neumonía (infección pulmonar) y hepatitis (enfermedad inflamatoria del hígado) en la fase inicial y endocarditis (inflamación de la membrana que tapiza el interior de las cavidades cardiacas) si la enfermedad se cronifica. En mujeres embarazadas la Fiebre Q esta asociada a abortos, nacimientos prematuros y bajo peso de los recién nacidos.

## 2.- IDENTIFICACIÓN DEL PELIGRO

---

La Fiebre Q es una afección febril inicialmente descrita por Derrick en empleados de mataderos australianos (Queensland, Brisbane). La llamó "query fever" (en un juego de palabras por su coincidencia con "question mark" y con "Queensland"), es decir "la fiebre de los interrogantes". El agente causante de la Fiebre Q fue aislado por Burnet. Simultáneamente, en los Estados Unidos, Cox identificó una bacteria patógena aislada a partir de garrapatas recogidas en Montana, cerca de Nine Mile Creek, la cual había causado al personal de laboratorio una epidemia caracterizada por fuertes fiebres. En homenaje a ambos descubridores, el agente patógeno recibió el nombre de *Coxiella burnetii*.

### 2.1 Bacteria *Coxiella burnetii*

La Fiebre Q es una zoonosis ubicua causada por *Coxiella burnetii*, bacteria pleomorfa y de pequeña talla (de 0,2 a 0,4  $\mu\text{m}$  de amplitud et 0,4 à 2  $\mu\text{m}$  de longitud) e intracelular estricta. El agente de la Fiebre Q comparte numerosas propiedades con las Rickettsias, pero los estudios filogenéticos han mostrado que el género *Coxiella* debe excluirse de la familia Rickettsiaceae, y situarse dentro de las Coxiellaceae en el orden de las Legionellales, concretamente en el grupo gamma de las Proteobacteria, cerca de los géneros Legionella, Francisella et Rickettsiella. La cubierta exterior de estas bacterias muestra en general una estructura característica a las bacterias Gram negativas, aunque resultan difíciles de teñir por la técnica de Gram. Las tinciones más utilizadas son las de Gimenez, Ziehl-Neelsen modificada o Stamp, Giemsa, Macchiavello y Koster modificada.

### 2.2 Variaciones antigénicas y poder infeccioso de la bacteria

*Coxiella burnetii* presenta una variación antigénica similar a las variaciones "smooth-rough" (lisa-rugosa) que se observa en la familia de las Enterobacteriaceae. Esta variación de fase está unida a modificaciones del lipopolisacárido de superficie (LPS). La fase I es la fase natural, presente en el hombre y en el animal infectado (incluidos los artrópodos). Posee un LPS completo. La bacteria en fase I corresponde a la fase "smooth". La fase II,

menos virulenta y contagiosa, se obtiene sólo en laboratorio tras pasar por cultivos celulares o por huevos embrionados (es decir, por sistemas vivos no inmunocompetentes). La fase II, correspondiente a la fase "rough", presenta un LPS incompleto, pérdida de ciertas proteínas de la membrana exterior, y podría acompañarse de una importante delección cromosómica.

In vivo, las bacterias en fase II son sensibles a la acción del complemento, y son rápidamente eliminadas por los macrófagos, mientras que las bacterias en fase I sobreviven a la acción bactericida de dichos macrófagos. En el hombre o en cualquier otra especie de mamífero que haya sido infectado, la respuesta en anticuerpos es generalmente más precoz y más elevada en el caso de un antígeno constituido por bacterias en fase II. Por el contrario, el poder protector de los anticuerpos anti-fase I es claramente mayor que el de los anticuerpos anti-fase II. No se ha precisado aún la existencia o el papel de esta variación de fase en el huésped.

*Coxiella burnetii* en fase I es extremadamente infecciosa por vía aérea, en comparación con otros agentes conocidos. Por otra parte, bastan menos de cinco bacterias para provocar una infección en cobaya o ratón por vía peritoneal, sobre huevo embrionado o cultivo celular. La administración intraperitoneal de un inóculo con cuatro bacterias provocó en cobaya seroconversión, hipertermia y presencia de bacterias en bazo treinta días más tarde. En cualquier caso, es su capacidad de propagación y no su poder patógeno, relativamente bajo para el hombre, la causa de que se haya incluido entre los diez agentes potencialmente utilizables para la elaboración de armas.

### **2.3 Ciclo de multiplicación**

El ciclo de multiplicación de *Coxiella burnetii* comprende una división celular binaria transversal así como una fase de esporulación. *Coxiella burnetii* existe en la célula huésped bajo tres formas morfológica y metabólicamente distintas: una gran forma llamada LCV (de "Large Cell Variant"), metabólicamente activa y que contiene pocos LPS ("lipopolisacárido de superficie"), y una pequeña forma SCV (de "Small Cell Variant"), metabólicamente poco activa, más densa a los electrones y resistente en el medio exterior. Las SDC ("Small Dense Cell") serían más pequeñas que las SCV y podrían asimilarse a pseudo-esporas, diferentes de las esporas producidas por las bacterias Gram positivas (ausencia de ácido dipicolínico y de una cubierta rica en cisteína, y presencia de una proteína "histone-like" que compacta el ADN

A lo largo de su multiplicación, las LCV parecen capaces de presentar un fenómeno cercano al de la esporulación, ya que a veces es posible observar la presencia de un septo que divide el citoplasma de la célula en dos compartimentos de talla desigual, cada uno de los cuales contiene un material nuclear completo. El compartimento pequeño constituiría una endospora situada en una extremidad del LCV. Estas pseudo-esporas han sido descritas en el interior de las LCV, pero también han sido detectadas en las válvulas cardíacas infectadas por *Coxiella burnetii*. Las amebas (*Acanthamoeba castellanii*) podrían también representar un nicho intracelular para la formación de pseudo-esporas y la supervivencia de *Coxiella burnetii* en el medio.

El desarrollo posterior conduciría a un SCV que sería liberado en la lisis de las LCV o en una división celular asimétrica. Los mecanismos de transformación de las SDC en SCV, a día de hoy, no se conocen. La presencia en el genoma de la cepa Nine Mile de una secuencia de 1.741 pares de bases que presentan fuertes homologías con el gen *spoIIIE*, implicado en la esporulación de *Bacillus subtilis*, confirma la existencia de un ciclo de esporulación.

Sin embargo, no todos los autores aceptan la esporulación, y es posible que las LCV puedan dar lugar a SCV por condensación, sin pasar por el estadio intermedio de SDC.

Tanto las LCV como las SCV son infecciosas; sin embargo la ausencia de resistencia de las LCV a los choques osmóticos sugiere que sólo las SCV son capaces de sobrevivir en el medio extracelular y jugar un papel en la transmisión. Por el contrario, parece que las LCV son las responsables de la propagación de la bacteria en el interior de un organismo infectado. Estas dos variantes se diferencian también por sus proteínas, sobre todo por las de la membrana externa. Por ejemplo, la proteína P1 de 29 kD es abundante en las LCV y prácticamente ausente en las SCV, mientras que con la proteína OMP34 (« Outer membrane Protein » de 34 kD) se observa lo contrario.

El ciclo de multiplicación de *Coxiella burnetii* en la célula eucariota comienza con la fijación y la penetración de las SCV en la célula, que recurre a diferentes receptores según la fase antigénica. Estas diferencias de comportamiento entre *Coxiella burnetii* en fase I y *Coxiella burnetii* en fase II permiten explicar que sólo las bacterias en fase I sean infecciosas. *Coxiella burnetii* en fase II se fija sobre los receptores CR3 (receptor para el fragmento iC3b del sistema complementario). La bacteria penetra fácilmente en la célula pero es rápidamente destruída por el sistema fago-lisosomal.

En cambio, la forma infectante de la bacteria (fase I) bloquea el receptor CR3 y utiliza receptores relacionados con las integrinas, el complejo LRI (leukocyte response integrin,  $\alpha\text{v}\beta3$ ) – IAP (integrin-associated proteins). La bacteria en fase I induciría la reorganización de los filamentos de actina y la formación de pseudópodos, al igual que las *Salmonella*, para penetrar en los macrófagos por fagocitosis. Por esta vía, los CR3 se localizan fuera de estos pseudópodos mientras que las integrinas  $\alpha\text{v}\beta3$  están presentes en ellos. Así la bacteria es débilmente introducida en la célula, pero es capaz de sobrevivir y de multiplicarse en su interior.

Tras penetrar en la célula, las SCV se localizan en los fagosomas, que se acidifican sobre todo gracias a la adquisición de una V-H<sup>+</sup>-ATPasa. Producen factores capaces de bloquear la fusión del fagosoma con los lisosomas y, activadas por el medio ácido del fagosoma (pH 5,5), se transforman en LCV. Después, en los macrófagos, el fagosoma se fusiona con los lisosomas para formar un fagolisosoma, mientras que las bacterias virulentas inhibirían esta fusión en los monocitos. A continuación los diferentes fagolisosomas se fusionan en una única vacuola gracias a la síntesis de proteínas de *Coxiella burnetii* que por el momento se desconocen. Al final del ciclo, las LCV se condensan en SCV o inician una esporogénesis que da lugar a la formación de SDC. *Coxiella burnetii* se ha adaptado para sobrevivir en el fagolisosoma de las células eucariotas y

tener un metabolismo óptimo en medio ácido (pH entre 4,7 y 5,2). La necesidad de un medio ácido, igualmente observado para las formas amastigotes de *Leishmania* sp, sólo ha sido descrita en dos especies bacterianas: *Coxiella burnetii* y *Francisella tularensis*.

## 2.4 Signos clínicos en rumiantes

En los rumiantes, como en el hombre, la vía de penetración de *Coxiella burnetii* parece ser esencialmente la respiratoria. Los primeros objetivos de la bacteria durante la infección son a menudo los macrófagos alveolares y las células de Küpfer. Se ha encontrado la bacteria en estos macrófagos, y en los monocitos y macrófagos de muchos otros órganos (bazo, ganglios linfáticos, médula ósea, páncreas, corazón...).

La infección en ovino y caprino puede provocar abortos hacia el final de la gestación, partos prematuros o nacimiento de animales raquíuticos o muertos. En bovino puede causar metritis, abortos, esterilidad, terneros que nacen con bajo peso, así como neumonías.

El ganado bovino, ovino y caprino infectado por *Coxiella burnetii* presenta mayoritariamente una infección asintomática, con o sin respuesta serológica, y pueden excretar la bacteria. Los conocimientos sobre las vías de excreción de la bacteria son limitados y a menudo obsoletos. De forma general, la carga bacteriana es alta en placenta, productos del parto y secreciones vaginales, más baja en leche, y poco conocida en heces, orina y esperma (ver 1.3.2).

## 2.5 Transmisión de la infección entre rebaños

La difusión aérea de *Coxiella burnetii* en el momento del aborto o del parto juega un papel muy importante en la contaminación de los animales y en la transmisión de la infección entre rebaños, con la agravante de que esta contaminación puede diferir en el tiempo. Dado que *Coxiella burnetii* resiste el calor y la desecación, puede sobrevivir 150 días al sol. Una placenta infectada abandonada en un prado, estiércol o purines esparcidos en un campo, pueden infectar rebaños situados a varios kilómetros de distancia.

También es posible la transmisión por garrapatas. Si la vía respiratoria es la principal vía de penetración, la contaminación por vía ocular, que juega un papel importante en la brucelosis y en la clamidiasis, no se ha considerado en el caso de la Fiebre Q.

## 2.6 Métodos de diagnóstico

La infección por *C. burnetii* se diagnostica en animales mediante la investigación del agente en los casos de brotes de abortos con técnicas de aislamiento y moleculares. Debido a la dificultad y riesgo del aislamiento, en la actualidad se utiliza sobre todo una técnica de PCR. También puede recurrirse a las pruebas indirectas de detección de anticuerpos de las cuales la más utilizada hasta ahora era la Fijación del Complemento. Sin embargo, en la actualidad se dispone de métodos ELISA comerciales que tienen una sensibilidad mayor y son más fácilmente estandarizables.

## 2.7 Tratamiento en animales

El tratamiento para animales se realiza con tetraciclinas que disminuyen la incidencia clínica, pero no aseguran la eliminación de la bacteria de la población afectada.

## 3.- IMPACTO EN LA SALUD HUMANA

---

### 3.1 Manifestaciones clínicas de la enfermedad

La gran particularidad de la Fiebre Q es la variabilidad de su expresión clínica, que explica la dificultad de diagnóstico. La historia natural de la enfermedad comienza con un contacto entre un individuo no inmune y *Coxiella burnetii*. Se estima que la infección primaria que sobreviene es asintomática en el 60% de los pacientes, o sintomática en el 40% restante, en los que toma la forma de Fiebre Q aguda. La expresión clínica más frecuente de la Fiebre Q aguda es un síndrome pseudo-gripal, que se resuelve de forma espontánea. El cuadro puede complicarse con hepatitis, neumopatías o meningoencefalitis.

En determinados sujetos, *Coxiella burnetii* es capaz de multiplicarse, a pesar de la respuesta inmune que pone en marcha la infección primaria, sea ésta sintomática o no. Cuando el sistema inmunitario es incapaz de controlar la infección, se desarrolla una forma crónica. Esta teoría está reforzada por todos los estudios realizados tanto en el hombre como en el ratón.

#### 3.1.1. Forma aguda

Normalmente la enfermedad comienza de forma muy fuerte, con un cuadro que muestra fiebre alta, cefaleas, mialgias, artralgias y tos. Con menor frecuencia se observa también erupción o síndrome meníngeo que exige punción lumbar. La biología inespecífica muestra una trombocitopenia, incremento de enzimas hepáticas y aceleración de la velocidad de sedimentación eritrocitaria.

La variabilidad de la expresión clínica es importante y difiere según el país, incluso según la región, sin que se conozca la razón exacta. Se han propuesto algunas hipótesis para explicar esta diversidad: un interés particular de los expertos en medicina clínica por un cuadro clínico, así como la variabilidad de la cepa y la especificidad del huésped.

Predominan tres cuadros clínicos:

- la forma febril aislada (sin hepatitis ni neumonía) se acompaña habitualmente de cefaleas severas y puede durar lo suficiente como para cumplir los criterios que definen una fiebre prolongada de origen indeterminado. La duración de la fiebre es mayor en ancianos y se asocia con mayor frecuencia a la erupción (20%) que el resto de formas clínicas. Los pacientes que no muestran ni hepatitis ni neumopatías son con mayor frecuencia mujeres;

- la neumopatía es el cuadro más frecuentemente observado en **País Vasco**, Nueva Escocia (Canada) y Reino Unido. Los pacientes aquejados de neumopatía presentan características demográficas y clínicas particulares: en comparación con aquellos que presentan la forma febril aislada, con frecuencia éstos son de edad más avanzada, menos febriles, presentan con menor frecuencia cefaleas, mialgias y trombocitopenia, y más frecuentemente inmunodepresión y anomalías electrocardiográficas;
- la hepatitis es la forma clínica más extendida en todo el mundo, empezando por Francia y Australia. A menudo se define por un incremento de transaminasas, pero algunos pacientes presentan ictericia y/o hepatomegalia. Si se practica una biopsia hepática, se observa hepatitis granulomatosa, con lesiones anatomo-patológicas características. Los pacientes que presentan hepatitis son más jóvenes, menos veces inmunodeprimidos, más febriles, con mayor frecuencia de cefaleas, mialgias, trombocitopenia y aceleración de la velocidad de sedimentación.

También se han descrito otras formas clínicas, aunque son más raras:

- anomalías en el embarazo: hipotrofia, partos prematuros, falsos partos espontáneos o muerte fetal in utero;
- afecciones cardíacas: la miocarditis representa la primera causa de muerte. La fisiopatología de la lesión cardíaca no está demostrada, pero hay datos experimentales que muestran una relación entre la aparición de una miocarditis y el tamaño del inóculo [La Scola et al. 1997]. Generalmente la pericarditis no es específica. Entre los pacientes que presentan una pericarditis, un 10% desarrollan pericarditis crónica y presentan recidivas sin causa identificada.
- las afecciones neurológicas, descritas de manera excepcional, comprenden meningitis, meningoencefalitis y neuropatías periféricas.

### 3.1.2 Forma crónica

El cuadro clínico más frecuente y mejor conocido es el de la endocarditis, que da cuenta de la gravedad de la infección, con una letalidad de 25 a 60% en ausencia de tratamiento. Se han referido más de 800 casos en diversos estudios realizados entre 1949 y 2000. La endocarditis de la Fiebre Q afecta a sujetos más jóvenes (media de edad 48 años), que presentan bien lesiones valvulares anteriores, bien válvulas prostéticas, con mayor frecuencia que el resto de casos de endocarditis.

La infección vascular es el segundo cuadro clínico de Fiebre Q crónica. Un aneurisma de la aorta puede así infectarse y complicarse con una fístula intestinal o una espondilitis. *Coxiella burnetii* puede incluso infectar una prótesis vascular. En ausencia de tratamiento, el pronóstico es reservado.

Se han descrito otras manifestaciones de Fiebre Q crónica: osteomielitis, hepatitis crónicas en alcohólicos, pseudo-tumores esplénicos o pulmonares, infección del drenaje ventrículo-peritoneal.

### **3.2.- Poblaciones de riesgo**

#### **3.2.1 Edad y sexo**

Se han referido pocos casos en niños: una revisión reciente cuenta 46 casos publicados, mientras que los estudios sero-epidemiológicos muestran una frecuencia de exposición elevada en niños. Así, los niños tienden con mayor frecuencia a presentar casos asintomáticos y formas clínicas más atenuadas. Los niños de 11 a 14 años tienen 12 veces más riesgo de presentar síntomas clínicos que las franjas de edad inferiores, y tienden con mayor frecuencia a desarrollar formas pulmonares.

Las grandes series de casos clínicos en adultos muestran generalmente un ratio de sexo de 2,5 hombres por cada mujer, mientras que la seroprevalencia es la misma en los dos sexos. En niños, el ratio de sexo es de 1. Esta modificación del ratio de sexo hacia los hombres apunta a un papel protector de las hormonas femeninas frente a la expresión clínica. Esta hipótesis se encuentra actualmente en estudio.

En consecuencia, es lógico que la mayor parte de los cuadros clínicos y de las hospitalizaciones se concentren en hombres entre 30 y 70 años, con un pico más alto en la franja de edad de 50 a 59 años.

#### **3.2.2 Sujetos que presentan factores agravantes**

##### **- Sujetos inmunodeprimidos**

En lo que concierne a pacientes inmunodeprimidos, la Fiebre Q se ha estudiado en enfermos de cáncer y en sujetos infectados por el VIH. Dichos trabajos han mostrado que estos pacientes presentan un riesgo elevado de recaída o de evolución hacia una forma crónica. En particular, los sujetos infectados por el VIH y los pacientes aquejados de linfomas son los únicos que pueden desarrollar una endocarditis de Fiebre Q en ausencia de lesión valvular previa.

##### **- Mujeres embarazadas**

Según un estudio reciente, de 27 casos de infecciones de Fiebre Q durante el embarazo, en Francia, Reino Unido, Estados Unidos, República Checa, Israel y Canadá, sólo cinco niños nacieron al término del embarazo con buena salud.

Según Stein y Raoult, más de la mitad de las pacientes infectadas durante el curso de su embarazo sufren un parto prematuro o un falso parto espontáneo.

##### **- Pacientes aquejados de valvulopatías**

Un 38% de los pacientes aquejados de valvulopatías que son infectados por *Coxiella burnetii*, desarrollan una endocarditis en 2 años.

### 3.3 Diagnóstico

El diagnóstico de la Fiebre Q se realiza en individuos de quienes se sospecha tienen antecedentes de exposición a la enfermedad y desarrollan síntomas similares a una gripe, neumonía, hepatitis o endocarditis. El diagnóstico laboratorial se realiza mediante aislamiento en cultivos celulares, PCR y serología. Entre las técnicas serológicas, la técnica de referencia es la IFI, pero cada vez se usan más los métodos ELISA para IgG e IgM.

### 3.4 Tratamiento en humanos

El tratamiento inicial para la Fiebre Q es una terapia con antibióticos. Se utiliza la doxiciclina para tratar la Fiebre Q aguda y para la Fiebre Q crónica, doxiciclina e hidroxiclороquina.

### 3.5 Incidencia de la enfermedad en España y en el País Vasco

Según varios estudios, la Fiebre Q es altamente endémica en la CAPV, representando incluso, el mayor porcentaje de Fiebre Q que cursa con la forma de neumonía en el mundo.

Los datos registrados por el Sistema de Información Microbiológica de España (entre 1999-2005) en relación a los casos de Fiebre Q se muestran en la Tabla 1.

| AÑO      | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|
| Nº casos | 177  | 66   | 105  | 139  | 120  | 97   | 123  |

**Tabla 1.** Sistema de Información Microbiológica (entre 1999-2005) en el Estado español en relación a los casos de Fiebre Q

En humanos, un estudio (Sobradillo, 1989) relacionó la Fiebre Q con el 18.8% de las neumonías clínicas que se produjeron en la CAPV, la mayoría (>90%) entre Enero y Junio. Llama la atención la estacionalidad de la enfermedad en humanos, que está superpuesta con el periodo de partos de las ovejas. En otro estudio más reciente en Gipuzkoa (Montes et al., 2006) sobre una serie de 1261 casos durante 21 años, se señalaba la misma estacionalidad y se definía a esta provincia como hiperendémica de Fiebre Q. Aunque sería necesario hacer un análisis más riguroso, se observa que la mayor incidencia de casos de Fiebre Q comienza algo después de la temporada de partos ovinos. Datos de diferentes comunidades autónomas españolas sugieren, por otro lado una implicación del ganado vacuno ya que indican seroprevalencias humanas más altas en las comunidades que contienen aproximadamente el 80% del censo bovino nacional (Medina Blanco et al, 2004 ). En otras comunidades como la Canaria, el ganado caprino es la especie predominante y presenta una seroprevalencia elevada (32,7%) frente a Fiebre Q (Pascual Velasco, 1996).

### 3.6. Seroprevalencia en humanos

La evaluación de la AFSSA nuevamente proporciona una importante recopilación de datos que arroja cifras muy variables que van desde el 4% de los donantes de sangre en un estudio de Marsella, al 50% de los individuos en contacto con animales en varios estudios.

En España diversos estudios estiman prevalencias que se sitúan en el 15% en Barcelona (Cardenosa et al., 2006), el 32% en la Comunidad Autónoma Vasca (Sanzo et al., 1991), el 60% en una zona rural de Soria (Nebreda et al., 2001), el 49% en Cantabria (Pascual-Velasco et al., 1998), o el 41% en Leon (Suarez-Estrada et al., 1996). En general, también se observan grandes diferencias entre el medio rural y el urbano con diferencias significativas entre el 28% de las zonas más urbanas y el 38% de las más rurales en la CAPV (Sanzo et al., 1991) o del 4% y 39% en Cataluña (Ausina et al., 1988)

## 4. Fuentes de emisión

---

### 4.1 Reservorios animales

Todos los animales son reservorios potenciales de *Coxiella*. Generalmente, los rumiantes domésticos representan la fuente de infección humana más frecuentemente identificada, originando las epidemias con mayor número de pacientes. La seroprevalencia en la población en contacto directo con estos animales es generalmente elevada.

#### 4.1.1 Rumiantes domésticos

Los métodos de detección que se utilizaban anteriormente se basaban en el modelo animal, a menudo en cobaya. Este método tiene la ventaja de poder dar información cualitativa (investigación de *Coxiella burnetii* viva) y cuantitativa (dosis mínima infectiva).

La utilización cada vez más frecuente de métodos rápidos basados en la técnica PCR no permite cuantificar ni obtener información sobre el estado de las bacterias detectadas. Es por lo tanto difícil comparar los resultados de los trabajos anteriores con los de las publicaciones recientes.

- placenta:

La bacteria puede encontrarse en la placenta, incluso al término de la gestación, en vaca, en oveja y en cabra. Una placenta de oveja infectada puede contener más de 10<sup>9</sup> bacterias por gramo.

- secreciones vaginales:

#### En vaca

Se ha aislado *Coxiella burnetii* de las secreciones vaginales de vacas (13/61, 21,3%) procedentes de un rebaño que presentaba problemas de

reproducción, mientras que el aislamiento a partir de leche se obtenía en 36/214 vacas (16,8%).

### En oveja

Un estudio de Berri et al. realizado sobre un rebaño de 34 ovejas, en el que había habido casos de aborto, reveló la presencia de *Coxiella burnetii* en las secreciones vaginales de 15 animales después de llevar a término la gestación. Diez semanas después del parto, sólo dos ovejas seguían excretando la bacteria en sus secreciones vaginales.

- leche:

La excreción de *Coxiella burnetii* por vía mamaria ha sido demostrada en bovino, ovino y caprino.

### En vaca

La presencia de *Coxiella burnetii* en leche de vaca ha sido demostrada por un cierto número de trabajos tanto antiguos como recientes. La excreción se describe como intermitente, de duración variable, y que puede persistir durante largos períodos (dos años) en un rebaño. A veces se observa en algunos animales una excreción post-parto de corta duración. No hay relación sistemática entre la aparición de signos clínicos y la excreción. Así, una vaca que ha sufrido un aborto no tiene por qué ser necesariamente excretora y, si es el caso, esta excreción puede durar poco tiempo. Si se desarrolla una metritis, esta excreción parece ser más estable en el tiempo, pero esta observación no está confirmada.

En un rebaño con serología positiva, no existe una relación clara entre la seropositividad individual de una vaca y la excreción de *Coxiella burnetii* en leche.

### En oveja

Las publicaciones sobre la presencia de *Coxiella burnetii* en leche de oveja son más limitadas. Schaal 1977, apoyándose en trabajos basados en la contaminación experimental de 31 ovejas, mostró que *Coxiella burnetii* no se detecta en las ubres o en leche aunque esté presente en el útero. En cambio, su presencia en leche ha sido demostrada en oveja uno, dos y ocho días después del parto, con una buena correlación entre la excreción fecal y mamaria. Los trabajos en curso (INRA Nouzilly) han confirmado igualmente la presencia de *Coxiella burnetii* en excreciones vaginales de oveja, pero no se dispone aún de información sobre la frecuencia y la duración de la excreción en leche (fuera del período de calostro).

- Heces:

Tras proceder a la infección experimental en cabra, se vio que antes del aborto algunas excretaban la bacteria en heces, pero después del aborto lo hacían todas. La excreción bacteriana tuvo lugar los veinte días siguientes a la infección y duró un promedio de cuarenta días.

- Esperma:

Sólo un trabajo ha permitido aislar bacterias viables a partir de esperma de toros seropositivos.

#### 4.1.2 Animales de compañía

Perros y gatos son reservorios de *Coxiella burnetii*. Los perros pueden infectarse por picadura de garrapata, ingestión de productos contaminados (placentas, etc.), o por aerosoles. La infección en perras gestantes se ha asociado con el nacimiento de cachorros muertos. Diversos autores asocian la infección humana al contacto con perros.

En otro estudio se analizaron perros procedentes de bases militares, mediante una técnica de inmunofluorescencia de umbral 1/50 con antígenos fase I y II. Dieron resultado positivo 42 perros sobre 429, es decir un 9,7%.

#### 4.1.3 Aves

Se ha aislado *Coxiella burnetii* a partir de palomas, pollos, patos, gansos y pavas. Pollos infectados experimentalmente excretaron *Coxiella burnetii* en heces durante cuarenta días, comenzando a partir del séptimo día tras la infección.

La contaminación en humanos puede sobrevenir por inhalación de partículas infectadas procedentes de excrementos desecados. Se ha detectado presencia de *Coxiella burnetii* en excrementos de palomas y en sus garrapatas.

#### 4.1.4 Otros vertebrados

De manera ocasional, se ha podido aislar la *Coxiella burnetii* en muchos otros mamíferos, salvajes o domésticos, como caballos, liebres, cerdos, dromedarios, búfalos, ratas y ratones. En la India se han detectado anticuerpos en diversas especies de serpientes y tortugas, pero no se ha aislado *Coxiella burnetii* en estos animales. Se ha observado una placentitis debida a *Coxiella burnetii* en una foca común. También se ha implicado a los conejos en la transmisión de *Coxiella burnetii* al hombre. Un estudio seroepidemiológico inglés ha mostrado una seroprevalencia (anticuerpos anti-fase II) variable, de entre 7 y 53%, en ratas comunes. Los autores proponen la hipótesis de que las ratas representan un reservorio primordial de *Coxiella burnetii*, a partir del cual se infectarían los animales domésticos, en especial los gatos.

#### 4.1.5 Artrópodos

Poco después de ser infectados por *Coxiella burnetii*, la mayoría de los mamíferos y aves sufren una bacteriemia transitoria. En consecuencia, las

garrapatas podrían ingerir la bacteria a través de su alimento sanguíneo. Más de cuarenta especies de garrapatas se infectan así de forma natural de *Coxiella burnetii*, entre ellas *Rhipicephalus sanguineus*, la garrapata del perro. *Coxiella burnetii* se multiplica en la garrapata. Se ha conseguido experimentalmente infectar cobayas mediante la picadura de distintas especies de garrapatas infectadas: *Ixodes holocyclus*, *Haemaphysalis bispinosa* y *Rhipicephalus sanguineus*, así como con *Dermacentor andersoni*. Mientras se alimenta de sangre, la garrapata excreta una sustancia altamente contaminada sobre la piel de su huésped. También se ha encontrado *Coxiella burnetii* en los ovarios de la garrapata, lo que sugiere una transmisión vertical y la persistencia de la infección en la garrapata.

Es probable que las garrapatas representen un papel importante en la transmisión de *Coxiella burnetii* a vertebrados salvajes, principalmente roedores, lagomorfos y aves. *Coxiella burnetii* también ha sido ocasionalmente aislada de otros artrópodos como ácaros, piojos y moscas. Existen otros estudios realizados sobre piojos, pulgas, moscas, mosquitos, pequeños acáridos y otros artrópodos procedentes de bovino, ovino y roedores, pero no se ha podido aislar la bacteria. No se ha establecido el papel de estos artrópodos en el ciclo natural de *Coxiella burnetii*. En países como Alemania y Suiza se les otorga importancia, Opinión del "Bundesinstitut für Risikobewertung" del 17 de junio de 2003, respecto a la "Dictámen de expertos sobre la importancia de la Fiebre Q para la salud de los consumidores" ([www.bfr.bund.de](http://www.bfr.bund.de)).

## 4.2 Ambiente

El ambiente se considera una fuente de contaminación, debido a los aerosoles procedentes de las secreciones de animales infectados. Las "pseudo-esporas", formas de supervivencia de la bacteria, son pequeñas y extremadamente resistentes. Se han encontrado estas pseudo-esporas en el aire hasta dos semanas después del parto, y durante un período de 150 días al sol. Estas partículas infecciosas pueden ser transportadas por el aire a través de largas distancias. El viento, un tiempo seco o una vegetación árida, son factores que favorecen la diseminación de *Coxiella burnetii*. Recientemente, se ha aislado *Coxiella burnetii* a partir de heno, y se ha detectado por PCR en muestras de polvo recogidas en un establo. La estación y el manejo de cría, es decir si los partos se hacen al interior o al exterior, los desplazamientos del rebaño, abono con estiércol o purines, etc., pueden tener una gran influencia sobre la importancia de la contaminación ambiental.

## 4.3 Vías de transmisión entre los reservorios y el hombre

### 4.3.1. Leche y otros alimentos

Aunque *C. burnetii* puede encontrarse frecuentemente en la leche de los animales infectados, los tratamientos térmicos habituales y la curación de los quesos resultan eficaces para reducir o eliminar la infecciosidad, por lo que, junto al hecho de que las dosis necesitan ser mucho más altas para establecer la infección en ratones que las de otras vías, no se considera que la vía alimentaria suponga una vía de transmisión importante.

#### 4.3.2. Contacto directo y estrecho con ganado

Como se ha indicado el descubrimiento de esta infección tuvo lugar en un matadero. Esto y una amplia serie de observaciones posteriores indica claramente que la exposición profesional (ganaderos, veterinarios, personal de mataderos, transportistas de ganado, etc.) es una de las mayores causas de brotes de Fiebre Q en humanos. En general esta es la vía más importante si bien con notables matizaciones relativas a la especie, la frecuencia e intensidad del contacto, y el estado fisiológico de los animales.

#### 4.3.3. Contacto directo ocasional o indirecto con ganado

Esta vía de contagio incluye a las poblaciones rurales, excursionistas, visitantes de granjas, cazadores, etc. En esta categoría caería la exposición de los pacientes de brotes como el de Briançon en Francia, el de Valais en Suiza y el de Soest en Alemania. En Briançon se atribuye un brote de Fiebre Q de grandes dimensiones en torno a un matadero debido a sus malas condiciones higiénicas y a su proximidad a un helipuerto muy activo (Carrieri et al., 2002). En Valais se asoció un brote de más de 400 casos con el paso de un rebaño ovino en trashumancia (Dupuis et al., 1987). En el brote alemán, se determinó que el parto normal de una oveja durante una feria causó un extenso brote entre los visitantes y participantes de la misma a partir de que el segundo día una oveja pariese dos corderos normales (Porten et al., 2006). En este caso se determinó que el viento no jugó un papel importante.

#### 4.3.4. Contacto con fauna silvestre y picaduras de artópodos

La prevalencia demostrada en estas especies de la infección por *C. burnetii* no se ha demostrado claramente asociada con brotes importantes de Fiebre Q. Probablemente su papel sea más de reservorio para los animales domésticos, que actuarían de puente con los humanos. En todo caso, este papel de reservorio para las especies domésticas puede ser muy relevante para el control de la infección en la cabaña productiva.

### 4.4 Prevalencia de la Fiebre Q en animales

#### 4.4.1 Prevalencia en el mundo

Como se ha indicado más arriba, numerosas especies animales pertenecientes a grupos filogenéticos muy diversos son portadoras de *C. burnetii*. Los estudios sobre prevalencia en animales no son tan abundantes y los datos disponibles para especies no rumiantes ya se han presentado más arriba.

Para los rumiantes, la mejor recopilación de datos disponible es la realizada en el informe de la AFSSA. En este informe se señala que los abortos atribuidos a Fiebre Q oscilaron entre un 0.5 y un 16% en ganado vacuno de varias regiones francesas. Las estimaciones sobre seroprevalencia oscilaron entre 1 y 15% para bovino, 0 y 20% para ovino y 2 y 12% para caprino. La tasa de rebaños positivos se situaría entre 39 y 73% para bovino, 0 y 89% para ovino y 10 y 40% para caprino.

En Italia, en un estudio del año 2006 se demostró que *C. burnetii* se encontraba implicada en el 11.6% de los abortos bovinos y 21.5% de los ovinos y caprinos (Parisi et al., 2006), con una prevalencia estimada en todo el país de entre 1 y 12%. En el sur de este país se observó una seroprevalencia del 14% en vacuno, 12% en ovino y 6% en caprino (Capuano et al., 2004).

#### 4.4.2 Prevalencia en la CAPV.

##### Incidencia de abortos por Fiebre Q

No hay estudios sobre la incidencia de abortos en ganado vacuno causados por *C. burnetii*. En ovino, Oporto et al. (Oporto et al., 2006) estimaron que se detectaba *C. burnetii* en un 9% de los rebaños con problemas de abortos de la CAPV.

##### Estudios de seroprevalencia

Se han realizado dos estudios (liderados por Neiker) sobre seroprevalencia de Fiebre Q en la CAPV. Sus resultados se describen en los siguientes apartados.

##### a) Seroprevalencia individual

El estudio realizado en el año 2006, se incluía un total de 1011 sueros pertenecientes a 34 explotaciones ovinas de raza Latxa distribuidas en los 3 territorios de la siguiente forma: 16 rebaños en Gipuzkoa, 5 en Alava y 13 rebaños en Bizkaia. En cada rebaño se tomaron 30 muestras de sueros a 10 corderas, 10 primalas y 10 ovejas mayores de 2 años. En el momento de la toma de muestras de suero se preguntaba al ganadero si había problemas de abortos en su explotación. Las muestras se analizaron mediante la técnica de ELISA (LSI, Francia) utilizando un antígeno de procedencia ovina.

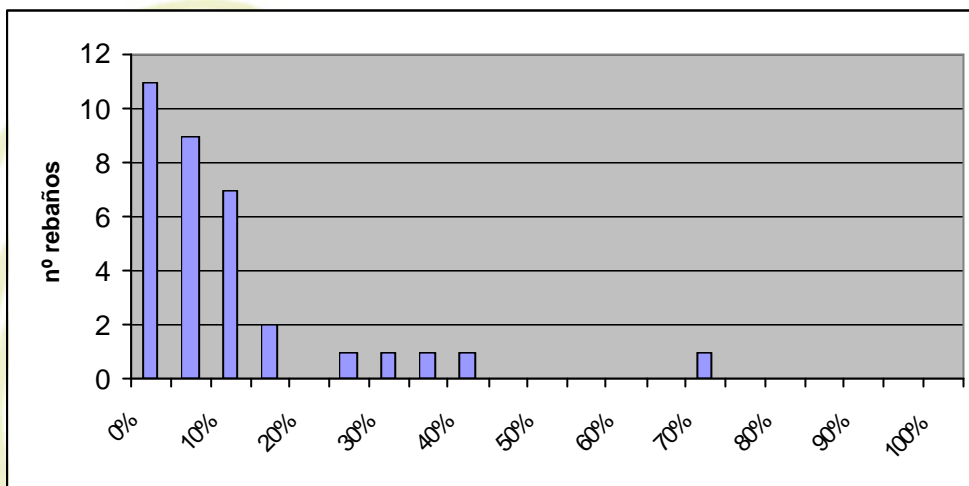
En la tabla 2 aparecen los resultados de seroprevalencia por grupos de edad y en el conjunto de los animales analizados, para cada uno de los 3 territorios. La mayor seroprevalencia se observó en Alava (16.6%), en contraposición a lo observado en Bizkaia, que presentó la seroprevalencia más baja (5.5%). Por grupos de edad se observaron diferencias significativas ( $P=0.0034$ ), siendo las ovejas >2 años las que presentaron una seroprevalencia más alta (17.5%) respecto a las primalas (7.5%) y corderas (1.5%). La seroprevalencia media para el conjunto de la población estudiada fue del 8.9%.

| Provincia    | Corderas   |            | Primalas   |            | Ovejas     |             | Total       |            |
|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|
|              | n          | % Seropr.  | n          | % Seropr.  | n          | %Seropr.    | n           | %Seropr.   |
| Bizkaia      | 128        | 2.3        | 130        | 3.1        | 126        | 11.1        | 384         | 5.5        |
| Gipuzkoa     | 157        | 0          | 154        | 10.4       | 166        | 16.9        | 477         | 9.2        |
| Alava        | 49         | 4.1        | 50         | 10         | 51         | 35.3        | 150         | 16.6       |
| <b>Total</b> | <b>334</b> | <b>1.5</b> | <b>334</b> | <b>7.5</b> | <b>343</b> | <b>17.5</b> | <b>1011</b> | <b>8.9</b> |

**Tabla 2.** Seroprevalencias medias por grupos de edad y por territorios.

## b) Seroprevalencia por rebaños

El 67% de los rebaños (23) tuvo al menos un animal positivo a la presencia de anticuerpos, si bien seroprevalencias moderadas-altas, superiores o iguales al 25%, se hallaron solamente en un 15% de los rebaños estudiados (5).



**Figura 2.** Distribución de los rebaños en función de la seroprevalencia.

Los rebaños que habían declarado haber sufrido problemas de abortos mostraron una seroprevalencia media más alta (14.2%) que los que no (6%), demostrándose que los rebaños con prevalencia alta tenían 10 veces más riesgo de padecer abortos que los de prevalencia baja.

## c) Comparación con estudios previos realizados en la CAPV

Los datos de prevalencia en sueros ovinos nos han permitido actualizar la situación actual de la distribución de *C. burnetii* en los rebaños ovinos latxos. La última encuesta serológica realizada en la CAPV data de 1987 (Saez de Okariz et al., 1987), en que se analizó un total de 1500 sueros procedentes de 50 rebaños ovinos. La técnica utilizada en aquel momento fue la Fijación de Complemento. La técnica utilizada en 2006 ha sido la técnica de ELISA y los resultados de seroprevalencia tanto a nivel individual como a nivel de rebaño son ligeramente más altos en la actualidad (tabla 3), si bien en Alava el número de rebaños estudiados ha sido limitado y podrían no ser representativos de la situación actual. En Gipuzkoa se observa un incremento especialmente importante en el número de rebaños positivos, ya que se pasa de un 13.3% en 1987 a un 62.5% de rebaños positivos en 2006. Respecto a Bizkaia, es la provincia con un mayor porcentaje de rebaños positivos en ambos estudios. La amplia distribución observada en Bizkaia coincide con lo observado en los diagnósticos hospitalarios, ya que según datos facilitados por el Servicio de Epidemiología del Gobierno Vasco, en 2005 se han diagnosticado 4,2 casos de Fiebre Q en humana en Bizkaia, 2.7 en Alava y 1.8 en Gipuzkoa (datos por 100.000 habitantes).

|          | 1986 (FC) |            |        |             | 2006 (ELISA) |            |        |             |
|----------|-----------|------------|--------|-------------|--------------|------------|--------|-------------|
|          | Nº ov.    | % ov.<br>+ | Nº reb | % reb.<br>+ | Nº ov.       | % ov.<br>+ | Nº reb | % reb.<br>+ |
| Alava    | 450       | 9.3        | 15     | 40.0        | 150          | 16.6       | 5      | 60.0        |
| Bizkaia  | 600       | 5.9        | 20     | 50.0        | 384          | 5.5        | 13     | 76.9        |
| Gipuzkoa | 450       | 3.3        | 15     | 13.3        | 477          | 9.2        | 16     | 62.9        |
| Total    | 1500      | 6.4        | 50     | 40.0        | 1011         | 8.9        | 34     | 67.6        |

**Tabla 3.** Comparación de los resultados actuales (2006) con resultados de una encuesta serológica realizada en 1986 (Saez de Okariz et al., 1987. Informes Técnicos, nº 5, 17 pags. Servicio de Publicaciones del DAPA del Gobierno Vasco).

En las pruebas de validación con los sueros de la propia encuesta se determinó que el ELISA era mucho más sensible que la Fijación del Complemento (Sensibilidad Complementaria: 355%). Este cambio de sensibilidad en la técnica de diagnóstico implica que la mayor prevalencia en la actual encuesta se deba en gran parte a la mejora de la técnica de detección. Por lo tanto, con la reserva mencionada, se puede concluir que entre la encuesta de 1986 (6.4%) y la actual (8.9%), se ha producido un incremento de un 50% en la detección animales altamente significativo ( $p=0.0087$ ). Igualmente, la proporción de rebaños con al menos un reaccionante positivo habría aumentado gracias al ELISA desde un 36% a un 68% ( $p=0.0044$ ). Por provincias, Alava habría aumentado de forma significativa la proporción de ovejas positivas desde un 9.3% a un 16.6% ( $p=0.0135$ ), Bizkaia habría disminuido de un 5.9% a un 5.5% sin que esto represente un cambio estadísticamente significativo y Gipuzkoa habría triplicado su prevalencia desde un 3.3% a un 9.2% ( $p=0.0002$ ). En términos de rebaños, se reproducen las diferencias en el mismo sentido con un incremento en el número de rebaños positivos desde un 40% a un 60% en Alava (N.S.), de un 50% a un 77% en Bizkaia (N.S.) y de un 13% a un 63% en Gipuzkoa ( $p=0.0050$ ).

En definitiva, se puede concluir que la Fiebre Q en la cabaña ovina de la CAPV no muestra una tendencia a la expansión y que las cifras de animales infectados se encuentran dentro de límites numericamente abordables desde una perspectiva de saneamiento.

#### d) Prevalencia de *Coxiella burnetii* en leche de tanque

En el examen de una muestra de leche de tanque de 154 explotaciones latxas entre los meses de marzo y abril de 2005 mediante la técnica de PCR para detección directa del genoma de *C. burnetii* se observó que el 22% mostró un resultado positivo. Gipuzkoa y Alava mostraron unos resultados similares, con prevalencias en torno al 25%, mientras que en Bizkaia se observó una prevalencia más baja, del 14%. La interpretación de estos resultados debería tomarse con cautela, ya que la detección de DNA no implica necesariamente que exista una infección activa en el rebaño y que sean bacterias viables. Por otro lado, debido a la metodología utilizada para la extracción de DNA y al efecto de dilución de la leche de tanque, no puede descartarse que se hayan producido

algunos resultados falsamente negativos. El análisis de la relación entre seroprevalencia y detección de *C. burnetti* en leche de tanque puso de manifiesto una polarización difícil de explicar ya que, en la muestra de 34 rebaños en los que se realizaron ambas técnicas, los positivos por PCR en leche de tanque se concentran en los extremos de la distribución de seroprevalencias: 75% de los rebaños con seroprevalencias inferiores a 10% y 66% de los de prevalencias superiores al 30%.

La presencia de *C. burnetti* en leche ovina por lo tanto alcanza unas proporciones altas, pero, con la metodología utilizada, no superiores a las determinadas en el estudio de seroprevalencia, lo cual confirmaría la conclusión anterior de que la infección por esta bacteria no se encuentra en expansión.

#### Otros resultados de proyectos relacionados con la epidemiología de la Fiebre Q en la CAPV

##### a) Epidemiología molecular de *Coxiella burnetii*

En un análisis preliminar se ha observado que en el País Vasco, donde la manifestación clínica mayoritaria es la respiratoria, y existe abundancia de ganado ovino, las cepas estudiadas fueron *adaA* PCR positiva. Por el contrario, en las regiones donde la Fiebre Q da lugar a alteraciones hepáticas, en un entorno de abundancia de ganado caprino, como Islas Canarias), las cepas estudiadas fueron *adaA* PCR negativa.

##### b) Estudio de los reservorios silvestres

También se han obtenido los primeros resultados de prevalencia de *Coxiella burnetii* en fauna silvestre de nuestra zona, en concreto en las poblaciones de micromamíferos. En capturas realizadas en el entorno de 4 explotaciones ovinas de Gipuzkoa y en 10 áreas recreativas distribuidas en los 3 territorios, se detectó la presencia de *C. burnetii* en las especies *Mus domesticus* (ratón doméstico) y *Apodemus sylvaticus* (ratón de campo) recogidos en una de las explotaciones ovinas. El general la prevalencia observada fue del 1.2% (3 ratones positivos de 253 ratones analizados), y en particular, el 0.6% y el 7% de los ratones de campo y los ratones domésticos respectivamente, mostraron tener DNA de *C. burnetii*.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

---

- AFSSA, Fièvre Q : Rapport sur l'évaluation des risques pour la santé publique et des outils de gestion des risques en élevage de ruminants. <http://www.afssa.fr/Ftp/Afssa/27631-27632.pdf>
- Ausina V; Sambeat MA; Esteban G et al., Estudio seroepidemiológico de la Fiebre Q en áreas urbanas y rurales de Cataluña. *Enf. Infecc. Y Microbiol. Clin.*, 6:95-101. 1988.
- Avance en la etiología de diagnóstico de los abortos infecciosos ovinos: causas de aborto en la CAPV. Barandika, J.F y otros. Departamento de Sanidad Animal. Neiker. <http://www.exopol.com/general/circulares/107circ.html>
- Boletín Epidemiológico. Centro Nacional de Epidemiología. <http://cne.isciii.es/bes/bes.htm>
- Capuano F, Parisi A, Cafiero MA, Pitaro L, Fenizia D. *Coxiella burnetii*: what is the reality? *Parassitologia.*, 46(1-2):131-4. 2004.
- Cardenosa N, Sanfeliu I, Font B, Munoz T, Nogueras MM, Segura F. Short report: seroprevalence of human infection by *Coxiella burnetii* in Barcelona (northeast of Spain). *Am J Trop Med Hyg.*, 75(1):33-5. 2006.
- Carrieri MP, Tissot-Dupont H, Rey D, Brousse P, Renard H, Obadia Y, Raoult D. Investigation of a slaughterhouse-related outbreak of Q fever in the French Alps. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 21:17-21. 2002.
- *Coxiella Burnetti* en rumiantes. Fichas de patología. Exopol. [www.exopol.com](http://www.exopol.com)
- Dupuis G, Petite J, Peter O, Vouilloz M. An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. *Int J Epidemiol*, 16(2):282-7. 1987.
- Eurosurveillance. Fiebre Q en Europa. Febrero 1997. <http://www.eurosurveillance.org/em/v02n02/0202-323.asp?langue=03&>
- Eurosurveillance. Q fever outbreak in the Chamonix Valley . Septiembre 2002. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2002/020911.asp>
- Fiebre Q. Centro de Investigación sobre el síndrome del aceite tóxico y enfermedades raras. [http://cisat.isciii.es/er/prg/er\\_bus2.asp?cod\\_enf=2309](http://cisat.isciii.es/er/prg/er_bus2.asp?cod_enf=2309)
- García-Perez A.L., Hurtado A, Povedano I, Rubio G, Aduriz G, Atxaerandio R, Barral M, Juste R. Estudio del ciclo doméstico y silvestre de *Coxiella burnetii* en la CAPV. Plan piloto de control de fiebre Q. Neiker.
- Maurin M, Raoult D. Q Fever. *American Society for Microbiology. Clin Microbiol Rev.* 1999 October; 12 (4): 518-553 <http://cmr.asm.org/cgi/content/full/12/4/518>
- Medina G, Gracia B, Sanz J. C., Garcia A, García S. Una revisión sobre la Fiebre Q. Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid. [http://www.ucm.es/BUCM/compludoc/S/10409/X531416339\\_1.htm](http://www.ucm.es/BUCM/compludoc/S/10409/X531416339_1.htm)
- Medline. National Center for Biotechnology Information <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Montes M, Cilla G, Vicente D, Nieto D, Ercibengoa M, Perez-Trallero E. Gipuzkoa, Basque Country, Spain (1984-2004): A Hyperendemic Area of Q fever. *Hospital Donostia. Ana. N.Y. Acad. Sci.* 1078: 129-132 (2006).

- Nebreda T, Contreras E, Jesus Merino F, Dodero E, Campos A. Outbreak of Q fever and seroprevalence in a rural population from Soria Province. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 19(2):57-60. 2001.
- Oporto B, Barandika J.F., Hurtado A, Aduriz G, Moreno B, Garcia-Perez A.L. Incidence of Ovine Abortion by *Coxiella burnetii* in Northern Spain. *Neiker. Ana. N.Y. Acad. Sci.* 1078: 498-501 (2006).
- Parisi A, Fracalvieri R, Cafiero M, Miccolupo A, Padalino I, Montagna C, Capuano F, Sottili R. Diagnosis of *Coxiella burnetii*-related abortion in Italian domestic ruminants using single-tube nested PCR. *Vet Microbiol.*, 26;118:101-6. 2006.
- Pascual Velasco F. 1996. Fiebre Q. Consejería Sanidad y Bienestar Social. Junta de Castilla y León.
- Pascual-Velasco F, Montes M, Marimon JM, Cilla G. High seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection in Eastern Cantabria (Spain). *Int J Epidemiol.*, 27(1):142-5. 1998.
- Porten K; Rissland; Tigges A; Broll S; Hopp W; Luneman M; van Treeck; Kimming P; Brockmann SO; Wagner-Wiening; Hellenbrand W; Buchholz U. *BMC Infect. Dis.*, 6:147, 2006. doi: 10.1186/1471-2334-6-147.
- Q fever. Animal Production and Health. FAO. [www.fao.org](http://www.fao.org)
- Q fever. Canada's national Occupational Health & Safety Resource. <http://www.ccohs.ca/oshanswers/diseases/qfever.html>
- Q Fever. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/qfever/>
- Real Decreto 2459/1996, de 2 de diciembre. Establece la lista de enfermedades de animales de declaración obligatoria y da la normativa para su notificación.
- Suarez-Estrada J, Rodriguez-Barbosa JI, Gutierrez-Martin CB, Castaneda-Lopez MR, Fernandez-Marcos JM, Gonzalez-Llamazares OR, Rodriguez-Ferri EF. Seroepidemiological survey of Q fever in Leon province, Spain. *Eur J Epidemiol*, 12(3):245-50. 1996.

## 7. ANEXOS

---