

UNA REVISIÓN SOBRE LA FIEBRE Q

GUILLERMO MEDINA BLANCO[1], **BERTRIZ GRACÍA AGUADO**[2], **JUAN CARLOS SANZ** [3], **ALMUDENA GARCÍA NIETO**[2], **SONIA GARCÍA GÓMEZ** [2]

Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid

[1] **Servicio de Salud Pública del Área V**

[2] **Servicio de Sanidad Ambiental**

[3] **Laboratorio Regional de Salud Pública**

El pasado mes de marzo, Técnicos Epidemiólogos del Instituto de Salud Pública de la Comunidad de Madrid detectaron un brote de fiebre Q en un colectivo de alumnos perteneciente a un centro ocupacional de Madrid. La investigación epidemiológica apuntó a que la fuente de infección había sido el contacto con animales ocurrido unas semanas antes, durante una estancia de tres días en una granja-escuela de la Comunidad de Madrid, concretamente por exposición puntual a aerosoles durante el parto de una oveja. Tras los correspondientes estudios, se determinó que el número de afectados fue de 26, la mayor parte de ellos alumnos del centro ocupacional, pero también trabajadores de la granja-escuela. Desde el Instituto de Salud Pública se adoptaron medidas de control, suspendiendo inmediatamente la actividad de la granja-escuela, que permaneció cerrada hasta que se constató, mediante la intervención de la Dirección General de Agricultura, y con la colaboración de los responsables de la propia granja-escuela, que el riesgo estaba controlado.

Este brote, el mayor del que se tiene noticia en la Comunidad de Madrid, pone de actualidad una enfermedad cuya incidencia está subestimada (en España no es de declaración obligatoria), pero que debe ser considerada una zoonosis prioritaria en Salud Pública, según se concluye en la siguiente revisión.

La fiebre Q es una enfermedad infecciosa de carácter zoonótico causada por *Coxiella burnetii* y presenta una amplia distribución mundial. La enfermedad fue descrita por primera vez por Derrick, a raíz de un brote epidémico febril que sucedió en 1935 entre los empleados de un matadero de Brisbane (Queensland, Australia), y la llamó fiebre de mataderos. Más tarde,

para señalar las incertidumbres concernientes a su etiología y a su epidemiología, la rebautizó con el nombre de **fiebre Q** (Q de la palabra inglesa query, traducible como interrogación, duda, pregunta). Poco después Burnet y Freeman, consiguieron aislar el microorganismo de la sangre y orina de estos pacientes, identificándole con una rickettsia.

Por aquella época Davis y Cox detectaron un agente filtrable en una garrapata del género Dermacentor hallada en Nile Mile Creek, un lugar de Montana (EEUU). Un investigador del laboratorio sufrió un cuadro similar al descrito por Derrick en Australia.

Posteriores estudios microbiológicos y serológicos evidenciaron que el agente del brote de Australia y el aislado en la garrapata de Montana eran el mismo, y se le llamó *Coxiella burnetii*, en honor a Cox y a Burnet.

En las décadas siguientes se detectó la presencia de fiebre Q en prácticamente la totalidad del mundo. Tan sólo Nueva Zelanda parece estar libre de la enfermedad.

En zonas endémicas, como el Área Mediterránea, la fiebre Q en el ser humano puede presentarse en forma de casos esporádicos o brotes epidémicos, pudiendo pasar desapercibida o confundirse con una gripe ligera, imposible de distinguir sin pruebas de laboratorio. También puede evolucionar hacia cuadros más complicados.

En los animales existen pocas expresiones clínicas asociadas a la infección, fundamentalmente, problemas de fertilidad.

La principal fuente de contagio para el ser humano es el ganado ovino, bovino y caprino, siendo vía de transmisión fundamental la inhalación de aerosoles con *Coxiella burnetii*, procedentes de placetas

tras el parto, de canales y vísceras de animales sacrificados, o bien de materiales contaminados, como estiércol y paja desecados, e incluso lana y ropa. No hay que olvidar el papel que animales de compañía, como perros, gatos y también conejos y palomas, pueden desempeñar en la transmisión, existiendo brotes documentados en los que estos animales resultaron ser la fuente de infección.

Debido a las características de este agente, resistencia en el medio,

“La fiebre Q, que presenta una amplia distribución mundial, debe ser considerada un zoonosis prioritaria en Salud Pública”

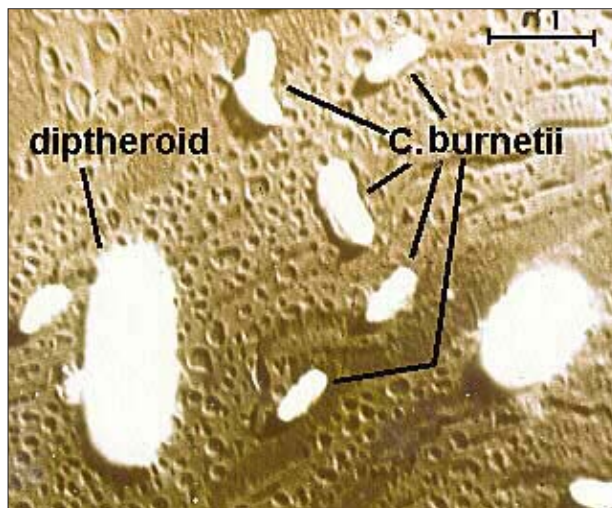
difusión vía aerógena y alta virulencia, *Coxiella burnetii* se considera potencialmente utilizable con fines bioterroristas, por lo que la Unión Europea la ha incluido dentro de las enfermedades a vigilar. Por otra parte, un grupo de trabajo creado dentro del Instituto de Salud Pública, ha trabajado en los últimos años en la priorización, en el entorno de la Comunidad de Madrid, de enfermedades emergentes asociadas a animales de compañía. La Fiebre Q ha resultado la segunda en importancia, de un total de 24 enfermedades evaluadas. En la actualidad, se ha creado un grupo específico para la definición de medidas de vigilancia y control de esta enfermedad en la Comunidad de Madrid.

AGENTE INFECCIOSO DE LA FIEBRE Q

El género *Coxiella* pertenece a la subdivisión gamma de las Protobacterias, junto al género *Legionella*, *Francisella* y *Rickettsiella*. Anteriormente se había clasificado como una rickettsia, pero se diferencia por su filtrabilidad, gran estabilidad y resistencia a agentes físicos y químicos, por no producir erupción cutánea en el hombre durante las infecciones agudas y por transmitirse sin intervención de vectores. **Actualmente, esta clasificación está en proceso de revisión.**

Coxiella burnetii es una bacteria de vida intracelular obligada y pared celular similar a las bacterias Gram negativas; es no capsulada, inmóvil y muy pleomórfica; su aspecto varía entre redondo y bacilar y sus dimensiones están entre 0,4 y 1 micra de largo y 0,2 y 0,4 micras de ancho.

Coxiella burnetii presenta un ciclo de multiplicación complejo caracterizado por la presencia de dos formas morfológicas: la variante de pequeña talla o "small-cell variant" y la variante de gran talla o "large-cell variant". La variante de pequeña talla corresponde a bacterias extracelulares; es metabólicamente poco activa, muy resistente en el medio exterior y fácil de



Coxiella Burnetii: Q-FEVER

aerosolizar. Se ancla a la membrana celular de células eucarióticas, infectándolas. Es, por tanto, la forma infecciosa de la bacteria.

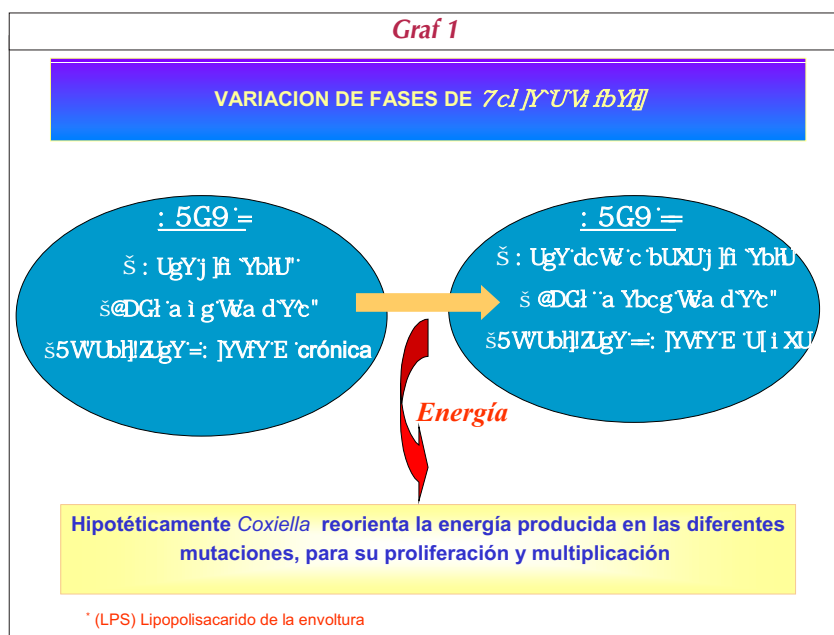
Una vez es captada por las células, se introduce en los fagosomas, que se fusionan rápidamente con los lisosomas para formar los fagolisosomas. Después los fagolisosomas se fusionan entre sí para formar una gran y única vacuola citoplasmática, con un pH entre 4,7 y 5,2. La acidez activa el metabolismo, transformándose en las variantes de gran talla, "large cell variant", intracelulares, metabólicamente activas, muy frágiles en el medio externo y aptas para su división por fisión binaria. Después de su multiplicación, estas variables de gran talla, pueden producir un fenómeno parecido a la esporulación, dando variantes de pequeña talla.

Coxiella burnetii, en su forma extracelular, es muy resistente al calor, a la desecación y a la mayoría de los desinfectantes. Se desactiva con éter, cloroformo, rayos gamma y a 130°C en 1 hora; además, es susceptible a desinfectantes como hipoclorito sódico, fenol, etanol, glutaraldehído y formaldehído.

Un fenómeno exclusivo y peculiar de *C. burnetii* es la variación de fase antigénica, fenómeno detectable serológicamente, y que se debe fundamentalmente a una modificación en el lipopolisacárido de la membrana (LPS).

En la naturaleza, en los animales y en las garrapatas, el germen está en fase I, que es la fase virulenta; en ella el LPS es mucho más complejo. En el laboratorio, tras pases seriados en huevos embrionados, el germen pasa a fase II, que es avirulenta y cuyo LPS es más sencillo.

La variación de fase de *Coxiella burnetii* es un fenómeno condicionado por el huésped pero que implica una gran adaptabilidad del germen. Desde el punto de vista de la economía del organismo, el cambio de la fase I a la fase II, supone la síntesis de un LPS menos complejo, con lo que libera un excedente energético que el parásito puede reorientar hacia su propia proliferación en un



medio biológicamente favorable (ver Grafico 1).

Estas consideraciones son muy útiles para entender la respuesta inmune del huésped ante el germen, el diagnóstico serológico y la preparación de vacunas.

EPIDEMIOLOGIA Y MODO DE TRANSMISION

Coxiella burnetii se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza. Sus reservorios animales incluyen una gran variedad de garrapatas y de animales domésticos y salvajes, tales como, rumiantes, équidos, osos, zorros, cerdos, gatos, perros, erizos, lagomorfos, lirones, ardillas y otros roedores, palomas y diversas especies de aves de granja y salvajes. Algunos autores citan también la infección de peces, reptiles y anfibios, pero sin aportar demasiadas precisiones. No obstante, la principal fuente de infección para el hombre y los animales domésticos son el ganado ovino, caprino y bovino. Entre los animales salvajes los lagomorfos parecen ser uno de sus reservorios predilectos.

Entre los ectoparásitos, existen más de 40 especies de garrapatas que están naturalmente infectadas, como *Amblyomma SSP*, *Dermacenter SSP*, *Haemophysalis SSP*, *Myalomma SSP*, *Ixodes SSP*, *Ornithodoru SSP*, *Rhipicephalu SSP*, *Otobius*, entre otros. Las garrapatas duras (*Ixodides*) representan posiblemente el reservorio natural más genuino y evolutivamente más antiguo de *C. burnetii*. El microorganismo está perfectamente adaptado a vivir en el interior de las garrapatas, y su virulencia va aumentando conforme realiza pases sucesivos por estos ectoparásitos. Las garrapatas ocupan un lugar central en el mantenimiento de la viabilidad de este microorganismo en la naturaleza, transmitiéndolo de unos animales salvajes a otros y, ocasionalmente, al ganado, si bien su papel directo de transmisión al hombre se considera poco significativo por muchos auto-

res. Una garrapata que contenga *C. burnetii* puede diseminar la infección a través de sus heces desecadas. Un gramo de heces desecadas puede contener hasta un billón de gérmenes viables, pudiendo transmitir la infección entre los animales salvajes y entre el ganado, bien por inhalación, o bien penetrando a través de erosiones cutáneas producidas por el rascado.

A pesar de que algunos estudios indican tasas apreciables de infección en ciertas aves, el papel de las aves migratorias en la diseminación de la fiebre Q de un país a otro, no parece tener gran importancia.

Se piensa que el ciclo salvaje y el doméstico de la fiebre Q han coexistido desde hace milenios. El primero representa el reservorio ancestral, natural e inexpugnable de la infección, mientras que el segundo constituye la base realmente importante de la epidemiología contemporánea de esta enfermedad en el hombre. La confluencia cada vez más estrecha entre ambos ha contribuido a que en la actualidad sea considerado como un patógeno reemergente.

Los animales infectados, durante la fase aguda pueden eliminar gérmenes con las heces, orina, secreciones genitales, leche, y exudados nasales, infectando a otros animales, principalmente por vía respiratoria. En el semen de toros seropositivos, también se ha detectado *C. burnetii* viable, lo que sugiere que puede ocurrir la transmisión venérea en el ganado. El riesgo de transmisión es particularmente elevado en el momento de producirse el parto o el aborto. Durante la gestación, especialmente en las últimas semanas, se incrementa la proliferación de estos microorganismos, alcanzando altas concentraciones en ciertos órganos y tejidos (útero, placenta, envolturas y líquidos fetales, fetos abortados, glándulas mamarias, etc.), y en el momento de producirse el parto o el aborto, estos patógenos son dispersados en el ambiente, pudiendo infectar a otros animales y al hombre. Las muestras de aire son positivas hasta dos semanas después, aunque en ocasiones la excreción puede ser intermitente y prolongarse durante meses.

La placenta de un animal infectado puede contener más de un millón de microorganismos viables por gramo. Cuando las hembras recién paridas ingieren la placenta y otros productos del parto, los agentes causales sobreviven a la digestión y son expulsados en los excrementos, permitiendo que la infección se propague en el ambiente.

Los gatos, además, se pueden infectar en el contexto de su actividad depredadora de pequeños roedores.

“La principal fuente de contagio para el ser humano es el ganado ovino, bovino y caprino”



Tabla 1 - Relación de estudios Seroprevalencia de fiebre Q en animales en diferentes Áreas geográficas.

“La fiebre Q, que presenta una amplia distribución mundial, debe ser considerada un zoonosis prioritaria en Salud Pública”

“La principal fuente de contagio para el ser humano es el ganado ovino, bovino y caprino”

“El riesgo de transmisión es especialmente elevado en el momento de producirse el parto o el aborto”

“La principal vía de transmisión es por inhalación de aerosoles que contagian el germen”

“La infección aguda se manifiesta con signos clínicos inespecíficos: fiebre, debilidad, malestar general...”

“Debido a su difusión aerógena y a su alta virulencia, el *Coxiella burnetii* se considera potencialmente utilizable con fines terroristas”

En la **tabla 1** figuran algunos datos relativos a estudios de seroprevalencia en animales domésticos.

En el hombre, la principal vía de transmisión es por inhalación de aerosoles que contengan el germen. Estos aerosoles pueden proceder directamente de animales infectados, especialmente de tejidos placentarios tras los partos, líquidos del parto, fetos abortados, leche o excretas de animales infectados, canales y vísceras de animales sacrificados, o indirectamente a través de materiales previamente contaminados como paja, estiércol, tierra, lana, o vestimentas de personas expuestas.

Las partículas aéreas que contienen los microorganismos viables de fiebre Q pueden ser transportadas por el viento a gran distancia, 800 metros o más. Hay estudios que establecen una relación entre la densidad de ganado ovino, la incidencia de la enfermedad, y los vientos fuertes dominantes en una zona. La desecación de tejidos o productos contaminados y su aerolización y dispersión con el polvo a través del aire, se produce sobre todo en épocas secas.

Otra forma posible de contagio es a través de erusiones en la piel o por vía conjuntival, por consumo de leche cruda, y excepcionalmente, por transfusión sanguínea o de médula. La transmisión directa de persona a persona es muy rara, pero puede suceder en el caso de neumonías. Se ha descrito de forma incidental durante autopsias de enfermos fallecidos con neumonía por *C. burnetii*. También existe un caso documentado de transmisión sexual del agente causal de un hombre a su esposa.

Por vía transplacentaria, provoca la infección congénita del feto durante el embarazo, aunque las consecuencias están aún por determinar. **En Francia, la fiebre Q ha sido considerada como un grave problema de salud pública; así, en la región de Martigues se ha estimado la incidencia de la infección**

en las mujeres embarazadas en 1 caso por 540 embarazos, una tasa netamente superior a la de toxoplasmosis, listeria o rubéola.

Aunque la fiebre de Q es común en áreas urbanas y rurales, y está presente en virtualmente en todos los “reinos animales”, la infección en seres humanos es considerada como una enfermedad ocupacional entre granjeros, trabajadores de mataderos, empleados que manipulan el cuero, la lana, la leche cruda, veterinarios, cazadores, el personal que maneja ganado, el personal de laboratorios de investigación, etc. **Sin embargo, los informes de casos en las personas que viven en áreas urbanas después de un contacto ocasional con animales de campo o con animales domésticos infectados, como perros o gatos, se han incrementado notablemente.**

Los casos pueden presentarse en forma de brotes o de forma esporádica. En los últimos años se han descrito varios brotes epidémicos en Europa y en España que suponen un problema de salud pública con un elevado coste sanitario. Los brotes más importantes se han producido en apriscos de ganado, plantas procesadoras de productos cárnicos y lácteos, mataderos, laboratorios de investigación etc., pero son numerosos los brotes en los que no ha habido contacto directo con los animales: militares en maniobras que han dormido en establos vacíos, excursionistas que duermen sobre la paja, residentes o personas que transitan próximos a las vías de paso de rebaños en trashumancia, habitantes de zonas rurales cercanas a granjas infectadas o próximos a un matadero, individuos que están jugando a las cartas en una sala donde pare una gata, empleados de un garaje contaminado por las ropas de un compañero que tiene una gata parturienta en su casa, empleados de correos que manipulan sacos que han sido transportadas en vagones con animales, etc.

“El riesgo de transmisión es especialmente elevado en el momento de producirse el parto o el aborto”

La enfermedad mantiene un patrón estacional de presentación de los casos en primavera y principios de verano, en determinadas zonas como son: el norte de España, Canarias y otros países europeos, no observándose en Madrid, zona centro y sur de la península

Resulta difícil estimar la incidencia real de la fiebre Q, en España y en la mayoría de los países. Por un lado, al no estar incluida dentro de las enfermedades de declaración obligatoria, puede estar subnotificada, y por otro, debido a la levedad de la mayoría de los casos, a la poca sospecha clínica, y a que se precisan pruebas serológicas para su diagnóstico, hacen de la fiebre Q una enfermedad probablemente infradiagnosticada en todo el mundo. Sin embargo, numerosos estudios epidemiológicos actuales indican, que esta enfermedad debe ser considerada un problema de salud pública en muchos países, incluyendo España, Francia, Reino Unido, Italia, Alemania, Grecia, Canadá, y otros muchos países donde es frecuente, pero se desconoce debido a la pobre vigilancia. Para algunos autores está ocupando el hueco dejado por la brucelosis.

En la tabla 2 y 3 se presentan resultados de estudios de incidencia y prevalencia en diferentes países y regiones, No obstante las diferentes técnicas de diagnóstico empleadas, así como distintos puntos de

corte utilizados, obliga a interpretar la información con cautela.

PTOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Como se explicó en el capítulo sobre el agente infeccioso, una vez que *C. burnetii* ingresa en el organismo, es captada principalmente por monocitos y macrófagos, localizándose en el interior de éstos en forma de fagolisosomas, cuyo pH ácido parece ser necesario para su metabolismo y multiplicación, hecho sólo descrito además de en esta especie, en *Francisella tularensis* y en la fase amastigote de *Leishmania spp.*

Para algunos autores, la ruta de entrada jugaría un papel importante en la expresión clínica de la enfermedad, así la transmisión por vía aerógena estaría vinculada preferentemente a cuadros neumónicos y la vía digestiva a hepatitis. Aunque este hecho ha sido demostrado experimentalmente, no ha sido evidenciado en la infección natural. De hecho, datos recientes descartan esta hipótesis y correlacionan la expresión clínica con la existencia de diferencias en las cepas de *C. burnetii*, bien en base al perfil plasmídico o al perfil del lipopolisacárido de la pared (LPS). No obstante, en la mayor parte de los casos se ha observado una fase de bacteriemia al final del período de incubación, que explicaría la infección secundaria de otros órganos, sobre todo bazo, útero y glándula mamaria.

En la mayoría de los casos, la respuesta inmunitaria del hospedador, principalmente la de base celular, logra la destrucción del agente patógeno, pero existen casos en los que esta respuesta no logra la eliminación del agente, quedando éste en una forma latente; su reactivación posterior originaría los cuadros crónicos de la enfermedad. Investigaciones realizadas por científicos franceses, indican el hecho de que estas bacterias persistentes estarían bajo la forma o variante pequeña, y su persistencia podría estar relacionada con la estructura del LPS de determinadas cepas de la bacteria en fase I, provocando un bloqueo en el acceso de los anticuerpos a las proteínas de superficie. Por otro lado, un hallazgo reciente en tres casos de endocarditis en Australia, apunta hacia estructuras similares a "esporas" de gran resistencia, capacidad que estaría ligada a determinadas cepas.

No obstante, en la actualidad ninguna de las hipótesis ante-

Tabla 2 - Relación de estudios Seroprevalencia de fiebre Q en personas en diferentes Áreas geográficas.

	%	Periodo estudio	Técnica	Tamaño muestra
Cantabria (48,6)				
Zona urbana	32,8	1994- 1995	IFI	595
Zona rural marítima	54			
Zona rural montañosa	82,3			
País Vasco	38,5	1991	IFI	810
Castilla y León				
Soria				
Población general	20,8	1993	IFI	298
Zona rural	54- 66	1996- 1999	IFI	253
Salamanca	50,2	1987	IFI	400
Aragón				
Zaragoza	10-11	1994-1995	FC	-
Madrid (12,7)				
Capital	8,8	1989	IFI	219
Zona rural	15,4			
Andalucía:				
Sevilla	10,8	1984	IFI	544
Norte de Huelva	5,08	1996-1997	IFI	1654
Canarias				
Lanzarote	18,7	1991	-	-
Gran Canaria	23,9	1998- 2000	IFI	1358
Otros Países				
Túnez	26	-		-
Francia	23	-		-
Este Polonia (Pobl.riesgo)	17,8	2003	IFI	90

riormente descritas ha sido validada. Lo que sí parece estar corroborado, aunque con ciertos matices como veremos a continuación, es que un estado inmunitario deficiente (valvulopatías, hemodiálisis y estados de inmunosupresión), es requisito imprescindible para iniciar los mecanismos de reactivación. En el hombre, la endocarditis por fiebre Q parece estar ligada a una valvulopatía previa, ahora bien, en el curso de la enfermedad se detecta una falta de respuesta linfocitaria, desconociéndose si dicha ausencia es la causa o la consecuencia de la infección crónica. En las hembras gestantes se produce una reactivación, observándose elevadas concentraciones del microorganismo en la placenta y glándulas mamarias.

En las personas, la infección por *C. burnetii*, puede abarcar un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde la infección inaparente o subclínica y por lo tanto no diagnosticada en un 60% de los casos, hasta cuadros con compromiso orgánico severo y potencialmente mortales en la fiebre Q crónica.

Después de un período de incubación de entre 1 a 3 semanas, la infección aguda se manifiesta con signos clínicos inespecíficos: fiebre, debilidad, malestar general, cefaleas, artralgias, etc. La fiebre suele remitir entre 9 y 14 días, y a diferencia con otras rickettsiosis la erupción cutánea es excepcional. En ocasiones este cuadro clínico puede acompañarse de hepatitis, o bien puede agravarse con un cuadro de neumonía atípica. Más infrecuentes son la meningoencefalitis y pericarditis. El pronóstico de la infección aguda es bueno, con remisión de los síntomas en dos o tres semanas y una tasa de mortalidad inferior al 1%.

Cuando la enfermedad toma un curso crónico, puede adoptar a su vez diversas formas clínicas, resaltando la endocarditis de pronóstico fatal que suele estar asociada con hepatitis crónica, artritis, etc. Otros cuadros de presentación, independientes de la endocarditis son hepatitis crónica, osteomielitis, etc. El pronóstico de estas formas es grave y la tasa de mortalidad se estima en torno a un 15%.

Estudios realizados en Australia y Reino Unido han confirmado un síndrome denominado "Síndrome de fatiga crónica" (QFS) que ha revelado una nueva dimensión patológica de la fiebre Q, existiendo en la actualidad muchas lagunas en el conocimiento del mismo. El principal signo que presentan los enfermos es la incapacidad para desarrollar esfuerzos físicos. También se pueden presentar dolores de cabeza, sudoración profusa particularmente por la noche, patrones interrumpidos de sueño, concentración mental alterada, depresión etc.

En el embarazo, *C. burnetii* se ha asociado al aborto, al nacimiento prematuro, y al bajo peso en los recién nacidos, observándose una placentitis como lesión común a estas patologías.

La forma clínica de presentación de la fiebre Q aguda varía de unas zonas geográficas a otras. La forma

"La principal vía de transmisión es por inhalación de aerosoles que vehiculan el germen"

más frecuente en el País Vasco, Asturias y en Soria es la neumonía atípica, así como en Canadá. En Canarias, Andalucía, Extremadura, Castilla La Mancha, Madrid, y Barcelona, predominan la hepatitis o el síndrome febril, siendo rara la neumonía, al igual que en Francia. Está variación en la expresión clínica de la enfermedad "diferente expresión clínica norte-sur", puede ser debida a la vía de adquisición de la infección, al tamaño del inóculo, a la virulencia de las diferentes cepas infectantes, o bien a factores dependientes del huésped.

Los estudios sobre una posible correlación entre distintas cepas y distinta geografía o síndrome clínico no han demostrado por ahora resultados concluyentes, aparentemente debido a las diferentes metodologías empleadas, distinto sustrato génico o antigénico etc. Tampoco puede descartarse un posible sesgo por infradiagnóstico de las formas neumónicas.

En los animales lo más frecuente es que la enfermedad curse sin sintomatología clínica aparente. En los rumiantes, fundamentalmente en el ganado vacuno, ha sido relacionada con infertilidad, abortos, mortalidad neonatal y nacimientos prematuros. Los abortos descritos en ovejas, cabras y vacas son tardíos, hacia el final de la gestación y frecuentemente los animales presentan retención placentaria, estimándose que en el caso del caprino puede llegar a ser de 2 a 5 días. Está generalmente aceptado, el que los animales infectados por primera vez presenten una cierta tendencia al aborto, y que en gestaciones posteriores estos no se producen, aunque los animales excretan microorganismos de forma masiva. **Otros cuadros descritos en vacuno, aunque poco habituales son: perineumonía, metritis, conjuntivitis y artritis.**

En perros y principalmente gatos, fiebre Q esta asociada a casos de mortalidad perinatal, bien por el nacimiento de camadas débiles poco viables o por abortos tardíos. Sin embargo, la escasa importancia epidemiológica otorgada a estas especies respecto a *C. burnetii*, ha limitado notablemente su investigación en general y en particular respecto a su clínica y patología.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

Los abordajes para el diagnóstico de laboratorio de fiebre Q se basan en el uso de procedimientos directos (cultivo del microorganismo y pruebas para detección de ADN específico) o en métodos indirectos que determinan la respuesta inmunológica del huésped frente a la infección (serología). En animales, para la identificación del agente y diagnóstico de la enfermedad, pueden utilizarse muestras procedentes de feto, placenta y exudados vaginales tras el parto o aborto. También pueden emplearse muestras de leche o calostro.

Coxiella burnetii es un microorganismo de obligado crecimiento intracelular. Aunque se dispone de diversas líneas celulares aptas para su aislamiento, las

más utilizadas son los fibroblastos de pulmón embrionario (células HEL). Una vez aislada, la identificación de la bacteria se realiza mediante visualización microscópica (tinción de Giménez o inmunofluorescencia directa) No obstante, los problemas derivados del cultivo (baja sensibilidad y, sobre todo, el elevado riesgo para el personal de laboratorio) restringen su aplicabilidad práctica. Por ello en la actualidad el cultivo se ha visto en gran medida reemplazado por los nuevos procedimientos moleculares de amplificación e hibridación genómica. **Las técnicas de PCR pueden resultar altamente sensibles. Sin embargo, también presentan algunos inconvenientes como son su bajo rendimiento en algunas muestras biológicas (sangre), la posibilidad de aparición de resultados falsos positivos y su escasa disponibilidad clínica (reducida a un limitado número de laboratorios de referencia).**

Debido a estos motivos, el diagnóstico de rutina de esta enfermedad continúa sustentándose en la serología. Existen diferentes métodos serológicos útiles para el diagnóstico de fiebre Q. Entre todos ellos los más utilizados son la fijación de complemento, la inmunofluorescencia indirecta y las técnicas de ELISA. La fijación de complemento ha sido el procedimiento más común en el pasado. Una ventaja de esta técnica es la posibilidad de establecer en un mismo ensayo el diagnóstico diferencial con otras infecciones (especialmente en casos de neumonía atípica). Algunos de sus problemas radican en su falta de sensibilidad y en la demora de obtención de resultados. La elevación de anticuerpos específicos detectables por fijación de complemento ocurre a las 2 o 3 semanas después del comienzo de la infección. Además se precisan muestras pareadas de suero (aguda y convaleciente) para poder establecer una seroconversión clara (aumento de al menos cuatro veces el título). Por otra parte esta técnica no distingue entre anticuerpos de clase IgG o IgM. Sin embargo si permite diferenciar entre infección aguda y crónica. En muestras únicas de suero humano, la detección de títulos $\geq 1/40$ frente a antígenos de fase II o títulos $\geq 1/200$ frente a antígenos de fase I es sugerente de infección aguda y crónica respectivamente. Aparte de ser poco sensible, y como consecuencia de la posibilidad de aparición de reacciones cruzadas con otros microorganismos como

Tabla 3. - Relación de tasas de incidencia de fiebre Q en personas, en diferentes Áreas geográficas

		Tasas	Periodo	Técnica
ESPAÑA	ISLAS CANARIAS	5 x 10 ⁵ hab	1998 – 2000	IFI
	Gran Canaria	15 x 10 ⁵ hab		
	La Palma	9 x 10 ⁵ hab	1986-1988	IFI
	Lanzarote		1985-1992	
	ALBACETE			
	Capital	2,67 x 10 ⁵ hab	1997-2002	IFI
	Provincia	1,66 x 10 ⁵ hab		
	HUELVA			
	Zona Norte	12,7 x 10 ⁵ hab	1996-1997	IFI
OTROS PAISES	FRANCIA			
	Zona Sur	50 x 10 ⁵ hab	-	IFI
	ALEMANIA			
		12,7 x 10 ⁵ hab	1979-1989	-
		12,7 x 10 ⁵ hab	1990-1999	-

Legionella sp. o *Bartonella sp.*, la fijación de complemento puede resultar también poco específica.

Las técnicas de inmunofluorescencia indirecta y de ELISA son conceptualmente muy similares. Ambas utilizan antígenos de *Coxiella burnetii* fijados a un soporte sólido (portas en el caso de inmunofluorescencia indirecta y placas de microtitulación en ELISA) y conjugados específicos (anticuerpos anti-humanos o anti-bovinos, ovinos, etc, marcados bien con fluoresceína o bien enzimáticamente) que permiten detectar clases concretas de inmunoglobulinas (IgG o IgM). La diferencia es que tras los distintos pasos de incubación y lavado la lectura de resultados se realiza mediante microscopía (inmunofluorescencia) o mediante espectrofotometría (ELISA).

Por el momento la técnica de inmunofluorescencia indirecta se considera el método serológico de referencia para el diagnóstico de fiebre Q. Al igual que sucede con fijación del complemento, este procedimiento puede aplicarse tanto para la detección de anticuerpos frente antígenos de fase II (infección aguda) como de fase I (infección crónica). Los títulos de IgG $\geq 1/200$ o los títulos de IgM $\geq 1/50$ frente a antígenos de fase II detectados mediante inmunofluorescencia indirecta se consideran significativos en el hombre.

En el caso de la detección de IgG, la presencia de títulos elevados en una muestra única, sólo expresa exposición previa a la bacteria. Para obtener un diagnóstico definitivo mediante esta clase de anticuerpos es preciso estudiar muestras pareadas de suero que permitan detectar seroconversiones. Por el contrario, la

“La infección aguda se manifiesta con signos clínicos inespecíficos: fiebre, debilidad, malestar general,...”

identificación de títulos elevados de IgM en una única muestra, sí es concluyente para el diagnóstico de una infección aguda. La detección de IgG frente a antígenos de fase I a títulos $\geq 1/800$ es indicativa de infección crónica por *Coxiella burnetii* en el hombre.

Recientemente se han comercializado distintos métodos de ELISA destinados al diagnóstico de fiebre Q mediante la detección de anticuerpos específicos (seroconversión de IgG o detección de IgM en muestra única). Estos procedimientos resultan más sensibles y específicos que la técnica clásica de fijación de complemento. Entre sus ventajas destacan la posibilidad de estudiar un amplio número de muestras en un solo ensayo (ideal en estudios de seroprevalencia) y la objetividad en la interpretación de resultados. Una desventaja respecto a las otras técnicas es la ausencia de una unidad estandarizada de medida (titulación) que permita comparar los resultados obtenidos mediante diferentes kits. No obstante, las características de estos métodos (facilidad de introducción en laboratorios clínicos y posibilidad de automatización) los convierten en una alternativa muy prometedora a la técnica de referencia de inmunofluorescencia indirecta.

MEDIDAS DE CONTROL

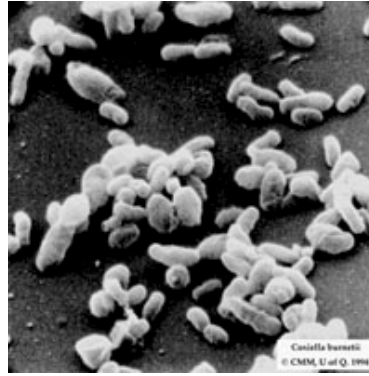
Las medidas para limitar la expansión de la fiebre Q pueden ser de carácter general, consistentes en el control serológico de los animales y la adopción de medidas higiénicas, o bien, de carácter específico, es decir, la vacunación, si bien por el momento, no se dispone de vacuna totalmente segura y eficaz, que pueda utilizarse de forma rutinaria tanto en humanos como en el ganado.

Las medidas generales aplicables al entorno animal deben basarse en principio en la detección del reservorio, para lo cual el método a emplear es el análisis serológico del ganado y/o la detección del germen en la leche o en las placentas, especialmente en los casos de hembras que abortan.

La mejor época para buscar anticuerpos en suero, en especial en ovejas y cabras es en la época de partos, que es cuando, por diseminación aérea, se infecta un mayor número de animales. **La técnica de elección será ELISA, pues la Fijación del Complemento no resulta muy sensible en ganado ovino, caprino, perros y gatos.**

Ante la detección de casos positivos en un rebaño o de alguna hembra que ha abortado por Fiebre Q, se hace aconsejable el sacrificio del animal, para evitar que la infección se propague al resto o al ser humano. No obstante, cuando son muchos los animales infectados, esta medida puede resultar inviable por antieconómica. **En estos casos se ha propuesto:**

-Tratamiento con tetraciclinas: se utilizan para limitar los abortos dentro de un rebaño infectado, pero tie-



nen el inconveniente de no suprimir la excreción bacteriana.

-Medidas higiénicas:

1. **Aislamiento en dependencias separadas**, especialmente las hembras gestantes en el momento del parto y durante las semanas de después .

2. El personal que atienda a estos animales, debe utilizar vestimenta y calzado exclusivo para esa zona, guantes, e incluso mascarilla. Estas medidas son también aplicables al

personal que realice investigación con animales potencialmente infectados, trabajadores de mataderos, etc.

3. **La placenta y los anejos fetales, o los fetos abortados, deben eliminarse higiénicamente, impidiendo que los propios animales u otros (perros, gatos, roedores, etc.) los ingieran, así como la paja que se haya podido contaminar con los líquidos del parto.** Deben recogerse en contenedores estancos y eliminarse de forma segura: incineración o enterramiento profundo con cal.

4. **Deben desinfectarse las instalaciones** de aislamiento y todos los elementos existentes en las mismas, incluida la paja.

5. **Tratamientos de desparasitación externa del ganado contra garrapatas mediante acaricidas de uso externo.** Se deben acompañar de control del hábitat, mediante **desbrozado de maleza y también de lucha contra roedores.**

6. Debe impedirse la entrada de perros y gatos en las instalaciones de aislamiento, dado que ellos también pueden infectarse y diseminar después la infección.

7. Las ropas o elementos contaminados pueden vehicular el germen, por lo que deben desinfectarse o tratarse con calor.

8. El estiércol producido en las instalaciones de aislamiento no se extenderá sobre el terreno a modo de abono, con el fin de evitar su desecación y transporte por el aire. Debe ser enterrado.

En general, es recomendable que los apriscos y las sendas del ganado estén alejados de áreas pobladas. Así mismo, y como norma que previene otras zoonosis, debe evitarse el consumo de leche cruda y de queso fresco de leche sin tratamiento térmico.

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

Las precauciones deben extremarse en mujeres embarazadas, pacientes inmunodeprimidos y personas con cardiopatías valvulares y prótesis cardíacas.

Respecto a las medidas específicas de control, **la vacunación frente a fiebre Q presenta como principal problema la alta reactogenicidad** que provoca, en especial en individuos que han tenido contacto previo con el agente, dando lugar a altas tasas de reacciones locales e incluso generales. Las vacunas preparadas con gérmenes en fase II producen menos reacción, pero la inmunidad que inducen es mucho

más débil. En la actualidad, las investigaciones se dirigen a preparar una vacuna que resultando inmunógena y protectora, carezca en lo posible de reactogenicidad.

En algunos países como Australia, se han realizado numerosos ensayos de vacunas para humanos, entre trabajadores de mataderos y otros colectivos expuestos, que han sido utilizadas con éxito, y que confieren de inmunidad durante al menos 5 años. En el territorio de la antigua Checoslovaquia y en Rumanía se han efectuado así mismo, campañas de vacunación entre colectivos de riesgo, que parecen haber tenido éxito. Los candidatos a la vacunación son las personas que trabajan en laboratorio con *Coxiella burnetii*, los ganaderos, los veterinarios, empleados de mataderos y en general, personas en contacto con animales y sus productos. Algunos autores plantean la conveniencia de la vacunación de personas en riesgo de desarrollar fiebre Q crónica (individuos inmunodeprimidos, individuos con valvulopatía, etc)

La vacunación animal sigue los mismos pasos que la humana. Se sabe que para que esta vacunación sea protectora debe efectuarse lo más temprana posible, antes de que el animal se infecte. También es preciso que se efectúe con microorganismos en fase I, pues los de fase II no dan lugar a una inmunidad consistente. El problema de vacunar con fase I podría ser la diferenciación posterior en estudios serológicos de los animales vacunados frente a los infectados de forma natural. Para solventarlo, se han desarrollado sofisticadas técnicas, similares al ELISA, que por el momento no parecen disponibles de manera rutinaria.

En la actualidad, las vacunas comercializadas en Europa contienen gérmenes en fase II, debido a que son más sencillas de producir. Se trata de vacunas bivalentes tanto frente a *Coxiella burnetii* como a *Chlamydia psittaci*, destinadas a ovino y han mostrado alguna utilidad en ganados con problemas de fertilidad. Sin embargo, la razón de su eficacia tal vez estribe más en que reducen el aborto relacionado con Chlamydia.

Un capítulo fundamental es el control de la fiebre Q en aquellos establecimientos en los que pueda haber una exposición de público a animales infectados. Así, en las granjas-escuela, lugares visitados rutinariamente por gran parte de la población escolar, hay un contacto mas o menos estrecho entre numerosos colectivos de niños y animales. Es habitual que estos niños realicen tareas agrarias tradicionales como son el ordeño, limpieza de establos, asistencia a partos, etc. En otros lugares como safaris, mini-zoos, etc, también pueden darse similares circunstancias de exposición. No hay que olvidar que se trata de colectivos no inmunizados, procedentes generalmente del medio urbano, que entran en estrecho contacto con ambientes rurales endémicos. Se calcula que cada año más de 200.000 escolares visitan las granjas escuela de la Comunidad de Madrid.

Por ello, en estos establecimientos se hace imprescindible establecer un programa de control basado en la detección serológica de animales infectados, reali-



zado especialmente sobre rumiantes, sin descartar otras especies reservorio, como perros y gatos. En tanto no se establezca dicho control y tras la experiencia del brote ocurrido en Madrid, no se debe permitir a los visitantes de las granja-escuela que estén presentes en los partos de los animales, ni la entrada en las instalaciones donde se hayan producido los mismos. Existen otros brotes de fiebre Q documentados asociados a la exhibición de partos de cabras y ovejas en espacios cerrados. Instituciones de reconocido prestigio internacional americanas (CDC, CSTE, DACVPM, NASPHV, etc.), recomiendan evitar la exposición de los niños al momento del parto de los rumiantes en parques zoológicos, circos, etc., como medida de prevención de esta enfermedad. En las granjas-escuela cobra especial relevancia la adopción de las medidas higiénicas enumeradas anteriormente de la 1 a la 8.

RECOMENDACIONES

Una vez señalada la importancia que esta enfermedad tiene en nuestro entorno, cabe concluir que se debe establecer una adecuada vigilancia de la fiebre Q a nivel humano, para lo que debería valorarse su inclusión en el Sistema de Notificación de Enfermedades de Declaración Obligatoria. A los médicos, en especial a los que ejercen en las áreas rurales, se les debería recordar el considerar esta patología ante cuadros clínicos compatibles con la fiebre Q, con el fin de que no se subdiagnostique.

Así mismo, y como se ha indicado en el anterior epígrafe, en determinados casos es necesario establecer programas de control en animales, en especial en granjas-escuela y otros establecimientos con afluencia de público.

Los veterinarios que ejercen su profesión con animales de abasto, deben estar alertas para evitar, en la medida de lo posible contraer esta zoonosis. Por últi-

mo, hay que sensibilizar al ganadero y realizar una labor de educación sanitaria, para que se apliquen de forma rutinaria las medidas higiénicas como parte de unas buenas prácticas de la producción ganadera, que ayudarán también en la prevención de otras enfermedades.

“Debido a su difusión aerógena y a su alta virulencia, el Coxiella burnetii se considera potencialmente utilizable con fines terroristas”

-Lignes directrices relatives aux installations biomédicales dans lesquelles on utilise des moutons comme animaux d'expérience. 2000. Direction générale de la population et de la santé publique. Canada.

-Guigno D, Coupland B, Smith EG, Farrell ID, Desselberger U, Caul EO. Primary humoral antibody response to Coxiella burnetii, the causative agent of Q fever. J Clin Microbiol. 1992 Aug;30(8):1958-67.

-Fiebre Q. Estudio de Seroprevalencia en la Comunidad Autónoma Vasca. 1991 Gobierno Vasco.

-Field PR, Santiago A, Chan SW, Patel DB, Dickeson D, Mitchell JL, Devine PL, Murphy AM. Evaluation of a novel commercial enzyme-linked immunosorbent assay detecting Coxiella burnetii-specific immunoglobulin G for Q fever prevaccination screening and diagnosis. J Clin Microbiol. 2002 Sep;40(9):3526-9.

-Field PR, Mitchell JL, Santiago A, Dickeson DJ, Chan SW, Ho DW, Murphy AM, Cuzzubbo AJ, Devine PL. Comparison of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay with immunofluorescence and complement fixation tests for detection of Coxiella burnetii (Q fever) immunoglobulin M. J Clin Microbiol. 2000 Apr;38(4):1645-7.

-Rey D, Obadia Y, Tissot-Dupont H, Raoult D. Seroprevalence of antibodies to Coxiella burnetii among pregnant women in South Eastern France. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000 Dec; 93(2):151-6.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

-Pascual Velasco F. 1996. Fiebre Q. Junta de Castilla y León. Consejería de Sanidad y Bienestar Social.

-Bolaños M., Santana O, Prez-Arellano JL, Moreno a, Moreno G, Burgazzoli JL, Martín-Sanchez AM. 2003. Fiebre Q en Gran Canaria. Aportación de 40 nuevos casos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Vol 21-Nº1:20-23.

-Bartolomé J, Marín A, Lorente S, Heredero E, Crespo D. Fiebre Q aguda: 35 casos en Castilla-La Mancha. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Vol22 Nº5; 292-294

-Maurin M, Raoult D. Q fever. Clin Microbiol Rev. 1999 Oct;12(4):518-53.

-Euzéby J.P. Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire. Coxiella burnetii. 2001. Société de Bacteriologie et Systematique Veterinaire. France.

-Concha-Bermejillo A, Kasari EM, Russell KE, Cron LE, Browder, Callicot R, Ermel RW. Q Fever :An Overview. United States Animal Health Association. 2001. www.usaha.org/speeches.



La experiencia a su servicio

DUMEL

Asesoría Fiscal, Laboral y Mercantil

C/ Orense, 10 • 28020 Madrid
Tels. 91 417 10 30 / 91 417 10 31 / 91 417 01 82
Fax. 91 417 01 83

correo- e:
laboraldumel@telefonica.net
fiscaldumel@telefonica.net
asesoria@dumel.jazztel.es.

