

# Fiebre Q

Fleitas, J. L.; Rosales, R. S.; Suárez-Pérez, A.; Poveda, C. G.; Vega-Orellana, O.; Mederos-Iriarte, L. E.; Ramírez, A. S.

## Introducción

La fiebre Q es una zoonosis que ha sido diagnosticada por todo el mundo a excepción de Nueva Zelanda (Hilbink y cols., 1993). Y a pesar de ser una enfermedad emergente o re-emergente en muchos países, ha estado muy desatendida. Si bien, habría que matizar que el uso de técnicas de diagnóstico más sensibles y un aumento de su vigilancia puede haber colaborado en considerar la enfermedad como emergente (Arricau-Bouvery y Rodolakis, 2005).

El término de fiebre Q proviene del inglés “Q fever o Query fever” y fue propuesto en 1937 por Edward H. K. Derrick para describir una enfermedad febril de causa desconocida que se presentaba en los trabajadores de un matadero de Australia (Derrick, 1937). Intentó sin éxito el aislamiento del agente causal de la enfermedad, realizando inoculaciones en cobayas a partir de muestras obtenidas de pacientes aquejados de la misma. Lo contrario ocurrió con Burnet y su colaborador Freeman que al teñir cortes de bazo de cobayas inoculadas, lograron visualizar numerosas formas bacilares que recordaban a las rickettsias sugiriendo que la enfermedad podría estar ocasionada por microorganismos del género *Rickettsia*, (Burnet y Freeman, 1937). Paralelamente, Davis se encontró con que al alimentar cobayas con garrapatas obtenidas en Nine Mile, Montana, alguno de estos animales experimentaban un cuadro febril (Davis y Cox, 1938). En 1938, Cox logró replicar este agente en huevos embrionados de gallina (Cox y Bell, 1939). Finalmente, se llegó a la conclusión de que el agente productor de la fiebre Q y el agente Nine Mile eran el mismo microorganismo (Cox, 1938; Davis y Cox, 1938; Cox y Bell, 1939).

Este agente etiológico recibió inicialmente el nombre científico de *Rickettsia burnetii*, para posteriormente renombrarse como *Coxiella (C.) burnetii* en honor a los científicos Cox y Burnet por su contribución al conocimiento de la fiebre Q. La cepa Nine Mile es su cepa tipo (Skerman y cols., 1980). En la Tabla 1 se muestra la clasificación taxonómica.

*C. burnetii* ha sido aislada de multitud de especies animales, humanos, especies domésticas ganaderas como rumiantes, cerdos, caballos, conejos, animales de compañía como perros y gatos, así como de animales silvestres como ungulados, peces, reptiles y anfibios, además de estar presente en garrapatas. Desde el punto de vista de la salud pública hay que resaltar el carácter epidémico de la misma, mientras que en la sanidad animal se trata de un problema patológico en las explotaciones (Arricau-Bouvery y Rodolakis, 2005).

## Características generales y taxonomía

*C. burnetii* es una pequeña bacteria, parásito intracelular obligado, no capsulada, inmóvil y muy pleomórfica. Su aspecto varía entre coco y bacilar, y sus dimensiones oscilan entre 0,4 y 1 micra de largo, y 0,2 y 0,4 micras de ancho (Baca y Paretsky, 1983; Weiss y Moulder, 1984). Su replicación se realiza por fisión binaria (Baca y Paretsky, 1983).

Actualmente, se considera que *C. burnetii* es la única especie incluida en el género *Coxiella*. No obstante, Tan y Owens (2000) aislaron, de cangrejos de río que presentaban una alta mortalidad, microorganismos cuyo gen 16S ARNr tiene un 95,6% de similitud con *C. burnetii*. Decidieron nombrarla *C. cheraxi*, aunque esta

nomenclatura tiene que ser todavía validada. De igual forma Woc-Colburn y cols. (2008) detectaron microorganismos del Género *Coxiella* en loros de cabeza azul con signos clínicos y después de analizar los resultados creen que se trata de una nueva especie.

Por otro lado, se ha detectado la presencia de microorganismos simbiotes en garrapatas, cuya secuencia del gen 16S del ARNr está también muy relacionada con la de *C. burnetii*. Más específicamente se trata de endosimbiontes, simbiotes que tienen una asociación con sus hospedadores tan íntima que se considera que es beneficiosa para ambos. Estos microorganismos que se transmiten transovariamente se han encontrado en la mayoría de las garrapatas (Noda y cols., 1997). Noda y cols. (1997) consideraron a estas coxiellas una forma de *C. burnetii* que evolucionó a endosimbionte en garrapatas. Este paso se lleva a cabo, entre otras cosas, mediante la reducción de su genoma (Gil y cols., 2004).

El ciclo de vida de *C. burnetii* no está completamente caracterizado, pero tiene varios participantes distintos que varían tanto morfológica como fisiológicamente (Seshadri y Samuel, 2001), similar a lo que ocurre en la Familia *Chlamydiae* (Hackstadt y Williams, 1981). Éstas serían las variantes celulares grandes (LCV) y las pequeñas (SCV), considerándose estas últimas una especie de endospora (Weiss y Moulder, 1984). También se ha descrito una tercera variante conocida como la variante celular pequeña y densa (SDC) (McCaul y cols., 1981). Las mencionadas formas de *C. burnetii* se corresponden a diferentes fases de desarrollo de esta bacteria durante su ciclo intracelular (McCaul y cols., 1991). A las SCVs y

las SDCs se les considera como las formas de resistencia tanto dentro del hospedador como en el medio externo (Amano y Williams, 1984).

Además, *C. burnetii* sufre variación de una fase similar a la variación lisa/rugosa de algunas bacterias Gram negativas (Weiss y Moulder, 1984). En la naturaleza y en los animales de laboratorio, *C. burnetii* existe mayoritariamente con un fenotipo denominado fase I. La fase II es una forma relativamente avirulenta que se puede obtener en pureza tras repetidos pases de los microorganismos por huevos embrionados o cultivo celular. Esta variación está relacionada con cambios en la capa de lipopolisacáridos (LPS) (Woldehiwet, 2004).

*C. burnetii* ha desarrollado una estrategia única que le permite la multiplicación y supervivencia en los fagolisosomas de las células hospedadoras eucariotas, cuyo medio interno es ácido, con pH entre 4,7 y 5,2 (Seshadri y Samuel, 2001). Normalmente se encuentran en fagocitos, siendo las células hospedadoras más usuales los macrófagos (Tissot-Dupont y Raoult, 2008). Tras su entrada en la célula hospedadora, *C. burnetii* resulta capturada por los fagosomas, los cuales se unen rápidamente a los lisosomas, formando fagolisosomas, que se unen rápidamente entre ellos. Esta fusión progresiva de los fagolisosomas conduce a la formación de una gran y única vacuola en el interior de la célula hospedadora (Hackstadt y Williams, 1981).

### **Ciclos de la enfermedad**

La enfermedad presenta dos ciclos, un ciclo doméstico donde el contagio es de animal a animal y otro ciclo, el salvaje, donde están involucrados hospedadores de la fauna silvestre y la intervención de las garrapatas como vectores es esencial. Aunque ambos ciclos están bien diferenciados, pueden estar interrelacionados. Así, cuando existe un estrecho contacto con animales infectados o en zonas de alta contaminación ambiental se

produce la infección humana (Arricau-Bouvery y Rodolakis, 2005).

### **Vías de infección**

La ruta aerógena ha sido descrita tradicionalmente como la vía de transmisión más frecuente en la especie humana. Cuando la infección tiene lugar por esta vía, se supone que las primeras células en ser infectadas durante la fase aguda de la enfermedad son los macrófagos alveolares (Maurin y Raoult, 1999; Arricau-Bouvery y Rodolakis, 2005). Las células hepáticas de Kupffer son también susceptibles de ser parasitadas por vía sanguínea, especulándose que la fuente de infección de estas células podría provenir de la vía digestiva (La Scola y cols., 1997). Sin embargo, se considera que la vía oral en el consumo de leche contaminada o sus derivados no es tan importante (Arricau-Bouvery y Rodolakis, 2005).

### **Fiebre Q humana**

La fiebre Q en humanos se describió por primera vez en la década de los 30 del siglo pasado. Se considera fundamentalmente una enfermedad ocupacional, afectando a personas relacionadas con el ganado como ganaderos, veterinarios, trabajadores de mataderos, personal de laboratorio... El periodo de incubación de la fiebre Q aguda varía entre 1 y 3 semanas, dependiendo de la dosis infectante a la que haya estado expuesto el paciente. En la mayoría de los casos (60%), la enfermedad en su fase aguda resulta ser inaparente o bien presenta una sintomatología inespecífica. Esto conduce a que la fiebre Q sea una enfermedad de difícil diagnóstico clínico y que probablemente, estemos ante una enfermedad infradiagnosticada (Marrie, 1990b).

El 20% de los casos agudos pueden requerir de medicación y/u hospitalización. La mayoría de los pacientes infectados muestran una fase de

bacteriemia que normalmente se hace perceptible en las fases tardías del periodo de incubación. La enfermedad podría producir neumonía o hepatitis. En cualquier caso e independientemente de la ruta de infección, la presencia de *C. burnetii* en la sangre puede involucrar a otros órganos tales como el hígado, el bazo, los pulmones, la médula ósea o el tracto genital femenino. Es más, se pueden presentar determinadas complicaciones que pueden amenazar la vida de los pacientes entre las que se incluyen la meningoencefalitis, la miocarditis o la pericarditis (Stein y Raoult, 1998).

En pacientes con valvulopatía previa (Raoult y cols., 1990), y en menor medida, en mujeres embarazadas (Stein y Raoult, 1998) y en pacientes inmunocomprometidos (Raoult y cols., 1993), la fiebre Q puede cronicarse y convertirse en una enfermedad de curso fatal para el paciente, presentando alrededor de un 15% de mortalidad. De este modo, la fiebre Q crónica se define como aquel proceso provocado por la infección de *C. burnetii* que se extiende en el tiempo más de seis meses y que se caracteriza por la presencia de IgA e IgG contra antígenos de la fase I (Peacock y cols., 1983).

### **Fiebre Q en rumiantes**

Los animales que se infectan de manera natural con *C. burnetii* no suelen experimentar síntomas clínicos relacionados con la enfermedad. En la fase aguda de la infección, la presencia de fiebre Q puede ser demostrada mediante diferentes técnicas diagnósticas a partir de muestras de sangre, pulmón, bazo e hígado. Aún así, la mayoría de los animales suelen mantenerse asintomáticos, sin mostrar siquiera un cuadro febril. A menudo, la infección por *C. burnetii* en estos animales se cronifica y se caracteriza por una excreción continua de la bacteria en heces y orina, con lo que estos animales se convierten en portadores excretores del agente causal que, además, se caracterizan por

ser portadores inaparentes. El útero y las glándulas mamarias son los principales órganos diana en la infección crónica por *C. burnetii* en estos animales, siendo esta cualidad de la infección en los animales favorecedora de la dispersión de *C. burnetii* en el medioambiente durante y tras las épocas de parto. Las secreciones de parto y postparto y las placentas presentan una alta contaminación por parte de esta bacteria.

Sin duda, entre las lesiones causadas por la fiebre Q entre los rumiantes, las de más impacto en la sanidad de las explotaciones, y por tanto, las que provocan las mayores pérdidas económicas, son las relacionadas con el aparato reproductor. En rumiantes domésticos se ha descrito metritis, que se traduce en disminuciones de los índices de fertilidad, abortos, nacimientos prematuros acompañados de aumentos en la mortalidad neonatal y perinatal (Arricau-Bouvery y Rodolakis, 2005).

El comportamiento de la enfermedad es distinto según las especies, en el ganado vacuno produce principalmente infertilidad mientras que en el ovino y caprino es el aborto. Los abortos son más frecuentes en el ganado ovino que en el caprino, presentando los fetos una apariencia normal, mientras que las placentas de animales con un grado de infección considerable muestran un engrosamiento de las áreas intercotiledonarias acompañado de exudados copiosos, de aspecto cremoso, de color amarillento o marrón decolorado (Masala y cols., 2007).

En el caso concreto del ganado caprino, se ha observado que la infección por *C. burnetii* produce cuadros de aborto en el último tercio de la gestación. Pero a diferencia con la oveja, especie en la que el aborto es la principal manifestación clínica de la infección, en la cabra cobra más importancia relativa el nacimiento prematuro y el nacimiento a término de crías débiles, lo que se traduce en un aumento de la mortalidad neonatal y perinatal (Berri y cols., 2007).

### Diagnóstico clínico

Existen estudios que relacionan a la fiebre Q con la producción de fiebre, debilidad, anorexia, rinitis, conjuntivitis, bronconeumonía, pérdida de peso, artritis y mamitis, además de haberse observado el nacimiento de animales débiles que sobreviven al parto, con anemia, ataxia, emaciación y parálisis. En el caso concreto del ganado ovino, en hembras preñadas infectadas en el segundo y tercer tercio de gestación, los primeros signos clínicos se detectan entre los 5 y 12 días tras la infección, apareciendo en primer lugar un proceso febril bifásico (Barlow y cols., 2007). A una perra parturienta, fuente de infección en un brote de neumonía por fiebre Q en varios miembros de una familia que estaban presentes en el parto del animal, se observó que una parte de los cachorros murieron poco después de nacer, muriendo el resto de cachorros antes de las 24 horas postparto (Buhariwalla y cols., 1996). Sin duda, los signos clínicos observados en los rumiantes domésticos, al margen de la consabida importancia de esta enfermedad en los índices reproductivos de estos animales, deben tener repercusiones considerables en la productividad de los animales afectados, no cuantificadas aún. Estos síntomas, además, son asociables en diferentes tipos de cuadros cuya repercusión en la sanidad y producción animal han sido ampliamente estudiados, como es el caso de las neumonías, las mamitis subclínicas y las artritis (Buxadé y cols., 1996).

### Diagnóstico anatomopatológico

*C. burnetii* cuenta con una serie de órganos diana. La detección de dicho agente causal a partir de muestras de tejidos de dichos órganos es posible gracias a técnicas inmunológicas. Las técnicas existentes serían la inmunoperoxidasa (Brouqui y cols., 1994), el sistema de captura de antígeno mediante ELISA/ELIFA (Thiele y cols., 1992) y la inmunofluorescencia

a partir de anticuerpos monoclonales o policlonales, siendo aplicable esta última técnica únicamente en las muestras tratadas con parafina (McCaul y Williams, 1990; Thiele y cols., 1992; Muhlemann y cols., 1995). Estas técnicas son utilizadas rutinariamente en medicina humana con el fin de analizar los tejidos de las válvulas cardiacas en los pacientes de fiebre Q crónica, una vez estas han sido extraídas del paciente (Maurin y Raoult, 1999).

En medicina veterinaria, la principal aplicación de estas técnicas en animales vivos ha sido el análisis de placentas y, en menor medida, el de órganos diana en los fetos tras los abortos, ya que la *Coxiella* suele afectar de manera más importante a la placenta que al feto (Masala y cols., 2007; Sánchez y cols., 2007).

### Diagnóstico mediante cultivo de *Coxiella burnetii*

Esta técnica diagnóstica se utiliza más como una herramienta para poder replicar a esta bacteria para posteriores pruebas laboratoriales o ensayos experimentales que como técnica rutinaria de diagnóstico. Además, dado el fuerte riesgo de contagio para el hombre, el cultivo de *C. burnetii* precisa de ser llevado a cabo en instalaciones que cumplan las exigencias contempladas para el Grupo de Contención 3 (Manual de la OIE sobre animales terrestres, 2008). Cuando en el examen microscópico de las muestras se detecta un bajo nivel de contaminación por otras bacterias y un número importante de células de *C. burnetii*, es posible el aislamiento directo por inoculación de huevos de gallina embrionados o de cultivos celulares. El proceso dura entre 10 y 15 días y pueden ser necesarios varios pases para llegar a obtener un cultivo puro de *C. burnetii* (Ho y cols., 1995).

En el caso de muestras muy contaminadas con otras bacterias (placentas, descargas vaginales, heces, leche, etc.) puede ser necesario recurrir previamente al cultivo celular, a la inoculación en animales de experimentación.

En este sentido, los animales más apropiados son los ratones y, preferiblemente debido a la facilidad con la que detectan los síntomas tras la inoculación, las cobayas (Scott y cols., 1987).

### **Diagnóstico serológico**

En medicina humana, las técnicas serológicas en conjunción con los hallazgos clínicos, han sido ampliamente utilizadas para confirmar el diagnóstico rutinario de la fiebre Q. A ello ha contribuido su sencillez, así como su sensibilidad y especificidad. Por otra parte, estas técnicas permiten diferenciar la enfermedad aguda de la crónica. Eso sí, es necesario esperar un mínimo de dos o tres semanas después de la infección para poder detectar la fase aguda de la enfermedad, produciéndose el pico máximo de producción de anticuerpos contra *C. burnetii* en torno al mes y medio tras la infección (Maurin y Raoult, 1999).

Aunque en medicina veterinaria, la serología también ha sido ampliamente utilizada en estudios sobre diferentes poblaciones animales con el fin de establecer las tasas de seroprevalencia de las mismas, su aplicación rutinaria orientada al diagnóstico individual de la enfermedad puede resultar compleja. La ausencia de signos clínicos en muchas ocasiones unido a que los animales infectados pueden permanecer seropositivos durante varios años tras la infección aguda, o pueden eliminar la bacteria al medio antes de desarrollar anticuerpos, o también pueden ser infectados sin expresar seroconversión, contribuye a la citada complejidad del diagnóstico serológico individual en los animales. Para interpretar los resultados en las poblaciones se precisan al menos de 10 animales (abortados o no), precisándose para establecer la presencia de infección, tanto la respuesta serológica cómo la evidencia de la existencia de *C. burnetii* mediante cultivo o técnicas como la PCR (Arricau-Bouvery y cols., 2001; Berri y cols., 2001).

Las técnicas más utilizadas hoy en día son: la fijación del complemento (FC) (Guigno y cols., 1992), la inmunofluorescencia indirecta (IFI) (Tissot-Dupont y cols., 1994), y el método del enzoinmunoensayo (ELISA) (Waag y cols., 1995).

Otras técnicas serológicas propuestas para el diagnóstico de la fiebre Q incluyen el “dot immunoblotting” (Cowley y cols., 1992), el “Western blotting” (Blondeau y cols., 1990), el test de la hemólisis indirecta (Tokarevich y cols., 1990) y el radioinmunoensayo (Doller y Gerth, 1984).

### **Diagnóstico mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**

El diagnóstico de la fiebre Q mediante PCR ha sido utilizado con éxito tanto en la medicina humana como en la veterinaria para la detección de *C. burnetii* en cultivos y en muestras procedentes de tejidos diana, leche, secreciones vaginales, semen, orina y heces (Maurin y Raoult, 1999; Rodolakis y cols., 2007; Vaidya y cols., 2008). Este método ha sido probado directamente sobre muestras de sangre humana, pero los resultados no han sido satisfactorios para las PCR convencionales, siendo frecuentes los falsos positivos (Maurin y Raoult, 1999). Las técnicas nuevas de PCR a tiempo real parecen haber solucionado este problema, convirtiendo a este tipo de técnicas en un medio de detección precoz, siendo muy eficaz antes de los 17 días tras la infección. Es capaz de detectar la enfermedad en el periodo de tiempo en el que no se puede detectar una respuesta inmune por medio de técnicas serológicas. Por otra parte, la PCR detecta *C. burnetii* en cultivos en viales de bioseguridad de muestras de sangre de pacientes de fiebre Q aguda y crónica que ya habían iniciado su tratamiento antibiótico, mientras que el cultivo de *C. burnetii* por sí solo, no permite la detección de la bacteria en este tipo de pacientes que ya han iniciado su medicación (Musso y Raoult, 1995).

Se han desarrollado cebadores específicos a partir de la secuencia de diversos genes como el gen de la superóxido dismutasa (conocido también como *sodB*), el gen *com1* que codifica una proteína de 27 kDa de la membrana, el operón que codifica dos proteínas de choque térmico (*htpA* y *htpB*), el gen que codifica la isocitrato deshidrogenasa (*icd*) y el gen IS1111, el cual codifica para una transposasa, siendo éste último el más usado para la detección de *C. burnetii* mediante PCR (Spyridaki y cols., 2002; Vaidya y cols., 2008). También se han desarrollado PCRs basadas en la amplificación de regiones de genes presentes en otras bacterias para la detección de *C. burnetii*. Un ejemplo de este tipo de genes es el 16s ARNr (Spyridaki y cols., 2002).

De las PCR convencionales destinadas al diagnóstico de la fiebre Q, la de mayor éxito ha sido la Trans-PCR, basada en la amplificación de regiones específicas del gen *IS1111*. Este transposón se encuentra en un número variable de copias (entre 7 y 110) según el análisis de este gen en diferentes aislamientos de *C. burnetii* realizados en distintas regiones del mundo (Klee y cols., 2006). La presencia de copias múltiples del gen en el genoma de *C. burnetii* logra que la amplificación de sus regiones específicas en una sola etapa sea mayor que la lograda para otras PCRs basadas en la amplificación de regiones específicas de un único gen, con lo que la sensibilidad de la prueba se ve considerablemente aumentada.

### **Vacunas**

En materia de Medicina Preventiva, existen publicaciones sobre el diseño y prueba de diferentes tipos de vacunas de aplicación en animales desde finales de la década de los 80, diseñándose también con posterioridad vacunas de aplicación en medicina humana (Williams y cols., 1993). Las pérdidas económicas provocadas por la fiebre Q entre profesionales de riesgo (ganaderos y trabajadores de matadero)

**Tabla 1.** Clasificación taxonómica actual de *C. burnetii*.

CLASIFICACIÓN CIENTÍFICA de <i>Coxiella burnetii</i>	
Dominio:	Bacteria
Filo:	Proteobacteria
Clase:	Gamma Proteobacteria
Orden:	Legionellales
Familia:	Coxiellaceae
Género:	<i>Coxiella</i>
Especie:	<i>C. burnetii</i>

han sido evaluadas en Australia, llevando a las autoridades sanitarias de este país a la puesta en marcha de un plan de prevención basado en la vacunación contra la enfermedad en estos colectivos de riesgo desde el año 2002, con resultados positivos espectaculares (Gidding y cols., 2009). Otro ejemplo de resultados satisfactorios tras la instauración, esta vez, de un plan de control integral de la fiebre Q, con medidas de prevención aplicadas al campo de la Sanidad Animal, lo tenemos en el plan de control de la fiebre Q llevado a cabo en Eslovaquia (Serbezov y cols., 1999).

### España y fiebre Q

En España, la primera evidencia que se tuvo de la existencia de la fiebre Q fue el aislamiento de *C. burnetii* a partir de tres especies diferentes de garrapatas (*Hyalomma marginatum*, *Rhipicephalus bursa* y *Rhipicephalus sanguineus*) recogidas de animales de Sevilla y Madrid en el año 1949 (Pérez Gallardo y cols., 1949), siendo diagnosticada por primera vez en la especie humana en el año 1950 en Salamanca (Prada y cols., 1950). Desde entonces, ha sido detectada en múltiples regiones de nuestro país, si bien, quizás donde ha habido una mayor continuidad en la labor investigadora sobre esta enfermedad ha sido en el País Vasco, donde la fiebre Q es endémica y cuya presentación clínica aguda más frecuente en humana es la neumónica (Téllez y cols., 1988; Sanzo y cols., 1993).

En Canarias, se tenía conocimiento de la presencia de fiebre Q desde

los años 70, tras el estudio de una serie de casos de fiebre Q de ciudadanos finlandeses que habían contraído la enfermedad durante su estancia en el Archipiélago Canario y en otros lugares donde la enfermedad era endémica (Palosuo y cols., 1974). El primer estudio seroepidemiológico sobre fiebre Q humana en Canarias se realizó en Lanzarote en el año 1986 utilizando la fijación del complemento (FC) (Pascual, 1994), siendo el primero de una serie de tres estudios realizados en esta isla entre 1986 y 1991. En el último estudio de esta serie se detectó una seroprevalencia en la especie humana del 10,9% mediante FC y del 18,7% mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI). Además, verificó en una muestra representativa de la ganadería de caprino de la isla (principal producción de rumiantes de la región), que el 32,7% de las ganaderías analizadas fueron positivas por IFI (Pascual, 1994).

Trece años después, se publicó el primer estudio epidemiológico de fiebre Q humana en la totalidad del Archipiélago Canario, también realizado mediante IFI y arrojó una seroprevalencia de entre el 21,5% al 35,8% (Bolaños y cols., 2004). En este año, otro estudio serológico basado en la aplicación del ELISA en el que se estudiaba una muestra representativa de los ganados caprino, ovino y bovino de la isla de Gran Canaria, arrojó unos valores de seroprevalencia de 60,4%, 31,7% y 12,2% respectivamente para las mencionadas especies (Rodríguez y cols., 2010). Asimismo, en Canarias se han publicado varias revisiones de casos de fiebre Q clínica en la especie humana, de entre las cuales, destaca la que se realizó sobre la población del sureste de Gran Canaria (Bolaños y cols., 2003).

### Bibliografía

1.- Amano, K., Williams J.C. (1984): Sensitivity of *Coxiella burnetii* peptidoglycan to lysozyme

hydrolysis and correlation of sacculus rigidity with peptidoglycan-associated proteins, J. Bacteriol. 160: 989-993.

- 2.- Arricau-Bouvery, N., Rodolakis, A. (2005): Is Q Fever an emerging or re-emerging zoonosis? Vet. Res. 36: 327-349.
- 3.- Arricau-Bouvery, N., Souriau, A., Moutoussamy, A., Ladenise, K., Rodolakis, A. (2001): Étude del' excretion de *Coxiella burnetii* dans un modèle expérimental caprin et decontamination des lisiers par la cyanamide calcique. Renc. Rech. Ruminants. 8:153-156.
- 4.- Baca, O.G., Paretzky, D. (1983): Q fever and *Coxiella burnetii*: a model for host-parasite interactions. Microbiol. Rev. 47: 127-149.
- 5.- Barlow, J., Rauch, B., Welcome, F., Kim, S.G., Dubovi, E., Schukken, Y. (2007): Association between *Coxiella burnetii* shedding in milk and subclinical mastitis in dairy cattle. Vet. Res. 39: 23-32.
- 6.- Berri M., Souriau A., Lechopier P., Rodolakis, A. (2001): Relationships between the shedding of *Coxiella burnetii*, clinical signs and serological responses of 34 sheep. Vet. Rec. 148: 502-505.
- 7.- Berri, M., Rousset, E., Champion, J.L., Russo, P., Rodolakis, A. (2007): Goats may experience reproductive failures and shed *Coxiella burnetii* at two successive parturitions after a Q fever infection. Res. Vet. Sci. 83: 47-52.
- 8.- Blondeau, J.M., Williams, J.C., Manie, T.J. (1990): The immune response to phase I and II *Coxiella burnetii* antigens as measured by western immunoblotting. Ann. BY. Acad. Sci. 590: 187-202.
- 9.- Bolaños, M., Santana, O.E., Pérez-Arellano, J.L., Moreno, A., Moreno, G., Burgazzoli, J.L., Martín-Sánchez, A.M. (2003):

- Fiebre Q en Gran Canaria. Aportación de 40 nuevos casos. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 21: 20-23.
- 10.-Bolaños M., Santana, O.E., Angel-Moreno, A., Pérez-Arellano, J.L., Limiñana, J.M., Serra-Majem, L., Martín-Sánchez, A.M. (2004): Seroprevalence of infection by *Coxiella burnetii* in Canary Islands (Spain). *Europ. J. Epidemiol.* 18(3): 259-262.
- 11.-Brouqui, P., Dumler, J.S., Raoult, D. (1994): Immunohistologic demonstration of *Coxiella burnetii* in the valves of patients with Q fever endocarditis. *Am. J. Med.* 97: 451-458.
- 12.-Buhariwalla, F., Cann, B., Marrie, T.J. (1996): A dog-related outbreak of Q fever. *Clin. Infect. Dis.* 23(4): 753-755.
- 13.-Burnet, F.M., Freeman, M. (1937): Experimental studies on the virus of Q fever. *Med. J. Aust.* 2: 299-302.
- 14.-Buxadé, C. y cols. (Coord.). (1996): Zoo-tecnia. Bases de Producción Ani-mal. Tomo IX.: Producción Ca-prina. Madrid. Ed. Mundiprensa.
- 15.-Cox, H.R. (1938): A filter-passing infectious agent isolated from ticks. III. Description of organism and cultivation experiments. *Public. Health. Rep.* 53: 2270-2276.
- 16.-Cox, H.R., Bell, E.J. (1939): The cultivation of *Rickettsia diaporica* in tissue culture and in the tissues of developing chicken embryos. *Public. Health. Rep.* 54: 2171-2175.
- 17.-Cowley, R., Fernandez, F., Freemantle, W., Rutter, D. (1992): Enzymeimmunoassay for Q fever: comparison with complement fixation and immunofluorescence tests and dot immunoblotting. *J. Clin. Microbiol.* 30: 2451-2455.
- 18.-Davis, G.E., Cox, H.R. (1938): A filter-passing infectious agent isolated from ticks. I. Isolation from *Dermacentor andersoni*, reactions in animals and filtration experiments. *Public Health Rep.* 53: 2259-2261.
- 19.-Derrick, E.H. (1937): "Q" fever, new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med. J. Aust.* 2: 281-299.
- 20.-Doller, G., Gerth, H.J. (1984): Early diagnosis of Q fever: detection of immunoglobulin M by radioimmunoassay and enzyme immunoassay. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 3: 550-553.
- 21.-Gidding, H.F., Wallace, C., Lawrence, G.L., McIntyre, P.B. (2009): Australia's national Q fever vaccination program. *Vaccine.* 27: 2037-2041.
- 22.-Gil, R., Latorre, A., Moya, A. (2004): Bacterial endosymbionts of insects: insights from comparative genomics. *Environ. Microbiol.* 6: 1109-1122.
- 23.-Guigno, D., Coupland, B., Spith, E.G., Farrell, I.D., Desselberger, U., Caul, E.O. (1992): Primary humoral antibody response to *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever. *J. Clin. Microbiol.* 30: 1958-1967.
- 24.-Hackstadt, T., Williams, J.C. (1981): Biochemical stratagem for obligate parasitism of eukaryotic cells by *Coxiella burnetii*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 78: 3240-3244.
- 25.-Hilbink, F., Penrose, M. y Kováková, E. Kazar, J. (1993): Q fever is absent from New Zeland. *Int. J. Epidemiol.* 22: 945-949.
- 26.-Ho, T., Htwe, K.K., Yamasaki, N., Zhang G.Q., Ogawa, M., Yamagushi, T., Fukushi, H., Hirai, K. (1995): Isolation of *Coxiella burnetii* from dairy cattle and ticks, and some characteristics of the isolates in Japan. *Microbiol. Immunol.* 39: 663-671.
- 27.-Klee, S., Tyczka, J., Ellerbrok, H., Franz, T., Linke, S., Baljer, G., Apple, B. (2006): Highly sensitive Real Time-PCR for specific detection and quantification of *C. burnetii*. *BMC Microbiol.* 6: 2-9.
- 28.-La Scola, B., Lepidi, H., Raoult, D. (1997): Pathologic changes during acute Q fever: influence of the route of infection and inoculum size in infected guinea pigs. *Infect. Immun.* 65: 2443-2447.
- 29.-Manual de la OIE sobre animales terrestres. (2008): Fiebre Q. [http://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Health\\_standards/tahm/2.01.12.%20Fiebre%20Q.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahm/2.01.12.%20Fiebre%20Q.pdf)
- 30.-Marrie, T.J. (1990a): *Coxiella burnetii* (Q fever). In G. L. Mandell and J. E. Bennett (ed.), *Principles and practice of infectious diseases*, 3rd ed. Churchill Livingstone, Inc., New York, N.Y. pp.1727-1734.
- 31.-Marrie, T.J. (1990b): Acute Q fever, In T. J. Marrie (ed.), *Q fever*, vol. 1. The disease. CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla. pp.125-160.
- 32.-Masala, G., Porcu, R., Daga, C., Denti, S., Canu, J., Patta, C., Tola, S. (2007): Detection of pathogens in ovine and caprine abortion samples from Sardinia, Italy, by PCR. *J. Vet. Diagn. Invest.* 19: 96-98.
- 33.-Maurin, M., Raoult, D. (1999): Q fever. *Clin. Microbiol. Rev.* 12: 518-553.
- 34.-McCaul, T.F., Williams, J.C. (1990): Localization of DNA in *Coxiella burnetii* by post-embedding immunoelectron microscopy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 590: 136-147.
- 35.-McCaul, T.F., Hackstadt, T., Williams, J.C. (1981): Ultrastructural and biological aspects of *Coxiella burnetii* under physical disruptions, p. 267-280. In W. Burgdorfer and R. L. Anacker (ed.), *Rickettsiae and rickettsial diseases*. Academic Press, Inc., New York, N.Y.
- 36.-McCaul, T.F., Banerjee-Bhatnagar, N., Williams, J.C. (1991): Antigenic differences between *Coxiella burnetii* cells revealed by postembedding immunoelectron microscopy and immunoblotting. *Infect. Immun.* 59: 3243-3253.
- 37.-Muhlemann, K., Matter, L.,

- Meyer, B., Schoper, K. (1995): Isolation of *Coxiella burnetii* from heart valves of patients treated for Q fever endocarditis. *J. Clin. Microbiol.* 33: 428–431.
- 38.-Musso, D., Raoult, D. (1995): *Coxiella burnetii* blood cultures from acute and chronic Q fever patients. *J. Clin. Microbiol.* 33: 3129–3132.
- 39.-Noda, H., Munderloh, U.G., Kurtti, T.J. (1997): Endosymbionts of ticks and their relationship to *Wolbachia* spp. and tick-borne pathogens of humans and animals. *Appl. Environ. Microbiol.* 63: 3926–3932.
- 40.-Palosuo, T., Leinikki, P., Petterson T., Saikku, P., Jääntti, V. (1974): Hazards of expanding tourism: report of six cases of Q fever in Finland. *Scand. J. Infect. Dis.* 6: 173–176.
- 41.-Pascual, F. (1994): Estudio epidemiológico de la fiebre Q en la isla de Lanzarote (Islas Canarias). Tesis Doctoral. Universidad de Las Palmas de G.C.
- 42.-Peacock, M.G., Philip, R.N., Williams, J.C., Faulkner, R.S. (1983): Serological evaluation of Q fever in humans: enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. *Infect. Immun.* 41: 1089–1098.
- 43.-Pérez Gallardo, F., Clavero, G., Hernández, S. (1949): Hallazgo en España de la *Rickettsia burnetii*, agente etiológico de la fiebre Q. *Rev. San. Hig. Pub.* 23: 489–496.
- 44.-Prada, J., Gay, B., Llorente, A. (1950): Primer caso de fiebre Q humana en España. *Gac. Med. Esp.* 24: 332–333.
- 45.-Raoult, D., Raza, A., Marrie, T.J. (1990): Q fever endocarditis and other forms of chronic Q fever, p. 179–199. In T. J. Marrie (ed.), *Q fever*, vol. 1. The disease. CRC Press, Inc., Boca Raton, Fla.
- 46.-Raoult, D., Levy, P.Y., Tissot Dupont, H., Chicheportiche, C., Tamalet, C., Gastaut, J.A., Salducci, J. (1993): Q fever and HIV infection. *AIDS.* 7: 81–86.
- 47.-Rodolakis, A., Berri, M., Héchar, C., Caudron, C., Souriau, A., Bodler, C.C., Blanchard, B., Camuset, P., Devillechalse, P., Naport, J.C., Vadet, J.P., Arricau-Bouvery, N. (2007): Comparison of *Coxiella burnetii* shedding in milk of dairy bovine, caprine and ovine herds. *J. Dairy Sci.* 90: 5352–5360.
- 48.-Rodríguez, N.F., Carranza, C., Bolaños, M., Pérez-Arellano, J.L., Gutierrez, C. (2010): Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in domestic ruminants in Gran Canaria island, Spain. *Transbound Emerg. Dis.* 57: 66–67.
- 49.-Sánchez, J., Souriau, A., Buendía, A.J., Arricau-Bouvery, N., Martínez, C.M., Salinas, J., Rodolakis, A., Navarro, J.A. (2007): Experimental *Coxiella burnetii* infection in pregnant goats: a histopathological and immunohistochemical study. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 50: 396–400.
- 50.-Sanzo, J. M., Garcia-Calabuig, M.A., Audicana, A., Dehesa, V. (1993): Q fever: prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* in the Basque Country. *Int. J. Epidemiol.* 22: 1183–1187.
- 51.-Scott, G.H., Williams, J.C., Stephenson, E.H. (1987): Animal models in Q fever: pathological response of inbred mice to phase I *Coxiella burnetii*. *J. Gen. Microbiol.* 133: 691–700.
- 52.-Serbezov, V.S., Kazar, J., Novkirishki, V., Gatcheva, N., Kovacova, E., Voynova V. (1999): Q fever in Bulgaria and Slovakia. *Emerg. Dis.* 5: 388–394.
- 53.-Seshadri, R., Samuel, J.E. (2001): Characterization of a Stress-Induced Alternate Sigma Factor, RpoS, of *Coxiella burnetii* and Its Expression during the Development Cycle. *Infect. Immun.* 69: 4874–4883.
- 54.-Skerman, V.B.D., McGowan, V., Sneath, P.H.A. (1980): Approved lists of bacterial names. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 30: 225–420.
- 55.-Spyridaki, I., Psaroulaki, A., Loukaidis, F., Antoniou, M., Hadjichristodoulou, C., Tselentis, Y. (2002): Isolation of *Coxiella* by a centrifugation shell-vial assay from ticks collected in Cyprus: detection by nested polymerase chain reaction (PCR) and by PCR-restriction fragment length polymorphism analyses. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 66: 86–90.
- 56.-Stein, A., Raoult, D. (1998): Q fever during pregnancy: a public health problem in Southern France. *Clin. Infect. Dis.* 27: 592–596.
- 57.-Tan, C.K., Owens, L. (2000): Infectivity, transmission and 16S rRNA sequencing of a rickettsia, *Coxiella cheraxi* sp. nov., from the freshwater crayfish *Cherax quadricarinatus*. *Dis. Aquat. Organ.* 41: 115–122.
- 58.-Télez, A., Sainz, C., Echevarria, C., De Carlos, S., Fernandez, M.V., Leon, P., Brezina, R. (1988): Q fever in Spain: acute and chronic cases 1981–1985. *Rev. Infect. Dis.* 10: 198–202.
- 59.-Thiele, D., Karo, M., Krauss, H. (1992): Monoclonal antibody based capture ELISA/ELIFA for detection of *Coxiella burnetii* in clinical specimens. *Eur. J. Epidemiol.* 8: 568–574.
- 60.-Tissot-Dupont, H., Raoult, D. (2008): Q fever. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 22: 505–514.
- 61.-Tissot-Dupont H., Thirion, X., Raoult, D. (1994): Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. *Clin. Diag. Lab. Immunol.* 1: 189–196.
- 62.-Tokarevich, N.K., Schramek, S., Daiter, A.B. (1990): Indirect haemolysis test in Q fever. *Acta Virol.* 34: 358–360.
- 63.-Vaidya, V.M., Malik, S.V.S., Kaur, S., Kumar, S., Barbuddhe, S.B. (2008): Comparison of PCR, Immunofluorescence Assay, and Pathogen Isolation for Diagnosis of Q Fever in Humans

- with Spontaneous Abortions. J. Clin. Microbiol. 46: 2038–2044.
- 64.- Waag, D., Chulay, J., Marrie, T., England, M., Williams, J.C. (1995): Validation of an enzyme immunoassay for serodiagnosis of acute Q fever. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 14: 421–427.
- 65.- Weiss, E., Moulder, J.W. (1984): Genus III. *Coxiella*, In N. R. Krieg and J. G. Holt (ed.), Bergey's manual of systematic bacteriology, vol. 1. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md. p. 701–704.
- 66.- Williams, J.C., Peacock, M.G., Waag, D.M., Kent, G., England, M.J., Nelson, G., Stephenson, E.H. (1993): Vaccines against coxiellosis and Q fever. Development of a chloroform-methanol residue subunit of phase I *Coxiella burnetii* for the immunization of animals. Ann. N.Y. Acad. Sci. 653: 88–111.
- 67.- Woc-Colburn, A.M., Garner, M.M., Bradway, D., West, G., D'agostino, J., Trupkiewicz, J., Barr, B., Anderson, S.E., Rurangirwa, F.R., Nordhausen, R.W. (2008): Fatal Coxiellosis in Swainson's Blue Mountain Rainbow Lorikeets (*Trichoglossus haematodus moluccanus*). Vet. Pathol. 45: 247–254.
- 68.- Woldehiwet, Z. (2004): Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis. Res. Vet. Sci. 77: 93–100.