

Fiebre Q: todavía muchas preguntas por resolver

Aristides de Alarcón

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

En 1937, varios trabajadores de un matadero de la ciudad de Brisbane (Queensland, Australia) cayeron súbitamente enfermos. La fiebre alta, la intensa cefalea, las alteraciones en el hemograma y la completa recuperación de todos tras un período de 10-14 días hicieron pensar en una infección producida por rickettsias. El brote fue investigado entonces por Derrick¹, que ante la ausencia de aislamiento microbiológico y la no confirmación serológica de la etiología rickettsial denominó a esta entidad “*Q fever*” (de la palabra inglesa *query*, traducible por interrogación, duda o pregunta). Tan sólo 2 años después, Burnet y Freeman², a partir de tejidos de cobayas inoculados con sangre y orina de los enfermos de Derrick, consiguieron aislar un microorganismo que identificaron como una rickettsia, denominándolo *Rickettsia burnetii*. Casi por la misma época, en Nine Mile Creek (Montana, EE.UU.) Davis y Cox detectaron un agente filtrable en un garrapata de la zona (*Dermacentor andersoni*) al que denominaron *Rickettsia diaporica*^{3,4}. Este agente, transmisible también al cobaya, producía en el animal fiebre y esplenomegalia y en el curso de las investigaciones, un trabajador del laboratorio sufrió una inoculación accidental desarrollando un cuadro clínico similar al descrito por Derrick en Australia. Posteriores estudios microbiológicos y serológicos pusieron de manifiesto que ambos gérmenes eran el mismo y que algunas de sus características no coincidían con las propias del género *Rickettsia*, por lo que se creó un nuevo género taxonómico rebautizándose el germen, en honor a sus descubridores, como *Coxiella burnetii*. A pesar de que hoy día sabemos identificarlo completamente y a que su diagnóstico serológico es fácil, la originaria denominación de “fiebre Q” hizo fortuna y aún perdura, quizá porque sonoramente sea preferible a la “coxiellosis” o porque muchos de los aspectos de esta infección siguen siendo aún una incógnita en pleno siglo XXI.

Coxiella burnetii es un germen parásito intracelular obligado con dimensiones entre 0,4 y 1 µ de largo que morfológicamente guarda parecido con las bacterias gramnegativas y que crece en el interior de los fagolisosomas celulares. Puede teñirse por los métodos de Giemsa, Machiavello o Giménez, comportándose de manera variable con la tinción de Gram^{5,6}. Incluida inicialmente en el orden de los Rickettsiales, familia *Rickettsiaceae* y tribu *Rickettsiae*, tras diversos estudios genómicos hoy se la considera dentro de esta tribu como un género aparte (*Coxiella*), con una única especie conocida: *C. burnetii*^{7,8}. De

hecho, sus características se corresponden más con el subgrupo gamma de las proteobacterias (al contrario que las rickettsias que se encuadran en el alfa), con grandes analogías filogenéticas con el género *Legionella*, por lo que es previsible que en un futuro no muy lejano será separada definitivamente de las rickettsias^{9,10}.

La fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial y por tanto un proceso endémico, descrito prácticamente en toda la geografía española¹¹⁻¹⁷. Casi todos los animales domésticos (vacas, ovejas, cabras, perros, gatos) y salvajes (conejos, pequeños roedores, zorros) pueden estar infectados, constituyendo el reservorio habitual de la enfermedad y no sufriendola, pero excretando gran cantidad de gérmenes a través de sus secreciones (orina, heces, leche, productos del parto). Estos productos contaminados forman aerosoles infectantes que transmiten el microorganismo (altamente infectante) a través de la vía aérea produciendo brotes epidémicos en relación con el trasiego o manipulación del ganado^{18,19}. Además, *C. burnetii* presenta un complejo ciclo vital que incluye una fase esporiforme²⁰ que resiste largo tiempo la desecación, por lo que, vehiculado por el viento, puede producir brotes en sitios muy alejados del foco infeccioso de origen. De esta forma la fiebre Q no queda sólo circunscrita a individuos de zonas rurales en contacto con animales y sus productos, sino que también puede afectar (casi el 50% del total de casos) de forma esporádica a habitantes del medio urbano. Las garrapatas mantienen el ciclo biológico animal-animal pero no influyen en la transmisión al hombre, si bien hay algún caso bien documentado²¹. Otras vías implicadas incluyen el contacto de piel o mucosas con secreciones animales y la ingesta de productos lácteos contaminados con deyecciones²², siendo excepcional (aunque descrita) la transmisión entre humanos²³⁻²⁵, así como su transmisión vertical²⁶.

Tras la inhalación de un pequeño inóculo, *C. burnetii* se reproduce en el pulmón, donde puede pasar inadvertida dando formas asintomáticas o subclínicas que posiblemente supongan casi el 50% de los casos²⁷, y tras un período de incubación que oscila entre 2 y 4 semanas, la mayoría de los pacientes desarrollan un síndrome febril no focalizado consistente en fiebre de 39-40 °C (mañana y tarde) con escalofríos, cefalea intensa, mialgias y afección general²⁷. Síntomas menos frecuentes son: tos, dolor torácico, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento y pueden existir hepatomegalia y esplenomegalia, mientras que el exantema es muy poco frecuente. La hepatitis (considerada como la elevación de al menos dos veces y media las cifras normales de transaminasas) es muy característica, pudiendo acompañar a la afección de otros órganos (neumonía, endocarditis) o, más raras veces, ser la manifestación predominante con ictericia colestásica y hepatólisis intensa^{12,14,15}. En algunos casos, la entidad puede evolucionar de manera subaguda y ocasionar fiebre de duración pro-

Correspondencia: Dr. A. de Alarcón.

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: aa2406ge@yahoo.es

Manuscrito recibido el 27-11-2006; aceptado el 18-12-2006.

longada (2-4 meses), con aparición de granulomas eosinófilos característicos (que no patognomónicos) en la biopsia hepática²⁹. En otras zonas geográficas en cambio (especialmente las más frías), la afección pulmonar en forma de neumonía atípica (infiltrado intersticial o infiltrados basales redondeados), parece la forma clínica más prevalente^{11,30-32} como también es el caso del presente trabajo de García Clemente et al³³. Esta disparidad norte-sur en la presentación clínica ha sido atribuida a la posible disparidad de cepas, a la vía de adquisición (vía aérea y alto inóculo para las neumonías y vía digestiva para la fiebre y hepatitis), o al no control del proceso por la inmunidad celular, aunque posiblemente influya también el sesgo de quien lo cuenta. Así, en una misma área, los neumólogos hablan siempre de neumonías³⁴ y los infectólogos de las otras formas, incluyendo las formas focales menos frecuentes tales como miopericarditis, meningoencefalitis, polineuritis, osteomielitis, artritis, síndrome mononucleósico y eritema nodoso, pero sobre todo como la principal causa de los síndromes febriles no focalizados y de duración intermedia³⁵.

Se cree que entre el 1 y el 2% de pacientes que sufren una fiebre Q aguda pueden evolucionar hacia una forma crónica³⁶, si bien este porcentaje podría ser mucho más alto en pacientes con alteraciones estructurales cardíacas³⁷. La razón del paso a la cronicidad es un tema controvertido, atribuyéndose por unos a la existencia de cepas más tendentes a ello³⁸, mientras que otros autores hacen hincapié en la predisposición del huésped^{39,40} pacientes con material protésico, inmunodepresión o valvulopatías, siendo la forma más común la endocarditis, que tiene una evolución prolongada (a veces durante años) y silente, ya que los fenómenos embólicos son poco frecuentes y la ecocardiografía no siempre es capaz de detectar vegetaciones en su modo transtorácico por su pequeño tamaño⁴¹. Como *C. burnetii* no crece en medios sintéticos este agente debe sospecharse en toda endocarditis con hemocultivos negativos, ya que es la etiología más frecuente en aquellos pacientes que no han tomado previamente antibióticos⁴² y llegando a representar entre el 3 y el 15% de todas las endocarditis^{43,44}. Otras formas crónicas son también posibles tales como la osteomielitis y la infección de aneurismas aórticos y material protésico intravascular⁴⁵⁻⁴⁷. En estas formas, el diagnóstico de certeza se obtiene con el cultivo en medios celulares, que no está al alcance de todos los laboratorios. *C. burnetii* puede también detectarse en tejidos mediante tinciones o microscopia electrónica y su ADN identificarse en sangre o muestras tisulares mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR)⁴⁸. A falta de estos instrumentos diagnósticos, la base del diagnóstico es la serología. *C. burnetii* presenta el fenómeno denominado *variación de fase*, mediante el cual cambian los antígenos de membrana y se generan diferentes tipos de anticuerpos, según la fase evolutiva de la enfermedad. En las infecciones agudas no complicadas se elevan los títulos de anticuerpos frente a antígenos en fase II, mientras que no se detectan anticuerpos frente a antígenos en fase I o están en niveles muy bajos. En cambio, en las formas crónicas (pero también en ocasiones en formas agudas de curso prolongado) se elevan los títulos frente a antígenos en fase I, sobrepasando generalmente los niveles de los anticuerpos de fase II y también es de ayuda diagnóstica la elevación de anticuerpos en fase I tipo IgA⁴⁹.

En las formas agudas la sintomatología persiste 2-4 semanas sin tratamiento. Con éste, habitualmente se consigue la apirexia en las primeras 72 h, aunque cuando se instaura tardíamente la fiebre puede tardar más en responder³⁵ y es frecuente la persistencia de un síndrome asteniforme durante varias semanas más⁵⁰⁻⁵². La mortalidad sin embargo es casi inexistente (salvo en aquellas que evolucionan a la cronicidad) y queda inmunidad para siempre. El tratamiento de elección es la doxiciclina en dosis de 200 mg/día en el adulto, por vía oral, durante 7-14 días⁵³. En cambio, en las formas crónicas, el tratamiento no es tan eficaz y deben incluir siempre 2 fármacos, utilizándose combinaciones de doxiciclina con quinolonas (ciprofloxacino u ofloxacino), rifampicina, cotrimoxazol o hidroxycloquina^{40,54}, aunque esta pauta presenta como efecto secundario una alta fotosensibilidad y la necesidad de monitorizar los niveles de hidroxycloquina por sus efectos tóxicos (cinchonismo). Un punto importante de controversia es su duración, recomendándose en estas formas crónicas que no sea inferior a 2-3 años, si bien hay autores que recomiendan prolongarlo más y otros que defienden el suspenderlo cuando los niveles de anticuerpos frente a antígenos en fase I desciendan por debajo de determinado dintel⁴⁰.

La alta capacidad infectante (fiabilidad de su efecto), la resistencia al medio de las formas esporiformes (ideal para su transporte), su dilatado período de incubación (que borraría las huellas del agente inductor), las dificultades para su diagnóstico y la relativa benignidad del cuadro hacen que se haya especulado de esta enfermedad como un agente ideal para el bioterrorismo⁵⁵. Este aspecto es recreado con singular maestría por Pappas et al⁵⁶ en este mismo número de la revista. De su recomendable lectura cabe extraer la necesidad de ahondar más en medios diagnósticos rápidos y fiables, y no cabe duda de que ello redundará en un futuro esclarecimiento de muchas de las preguntas aún pendientes.

Bibliografía

- Derrick EH. Q fever, new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med J Aust.* 1937;2:281-99.
- Burnet FM, Freeman M. Experimental studies on the virus of "Q" fever. *Med J Aust.* 1937;2:299-305.
- Cox HR. Studies of a filter-passing infectious agent isolated from ticks. V. Further attempts to cultivate in cell-free media. Suggested classification. *Public Health Rep.* 1939;54:1822-7.
- Dyer RE. Similary of australian "Q" fever and a disease caused by an infectious agent isolated from ticks in Montana. *Public Health Rep.* 1939;54:1299-38.
- Gimenez DF. Gram stain of *Coxiella burnetii*. *J Bacteriol.* 1965;90:834-5.
- Burton PR, Stueckemann J, Paretsky D. Electron microscopy studies of the limiting layers of the rickettsia *Coxiella burnetii*. *J Bacteriol.* 1975;122:316-24.
- Weiss E, Moulder JW. Genus *Coxiella*. En: Sneath PHA, Mair NS, Sharpe ME et al, editors. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Vol 1. Baltimore: Williams and Wikins; 1984. p. 701-4.
- Stein A, Saunders NA, Taylor AG, Raoult D. Phylogenetic homogeneity of *Coxiella burnetii* strains as determined by 16S ribosomal RNA sequencing. *FEMS Microbiol Lett.* 1993;113:339-44.
- Weisburg WG, Dobson ME, Samuel JE, Dash GA, Mallavia LP, Baca O, et al. Phylogenetic diversity of the Rickettsiae. *J Bacteriol.* 1989;171:4202-6.
- Myers WF, Baca OG, Wisserman CL Jr. Genome size of the rickettsia *Coxiella burnetii*. *J Bacteriol.* 1980;144:460-1.
- Antón Aranda E, Altuna Basurto E, García Martín C, Martí Cabane J, Bustillo Gutiérrez JM. Incidencia y características de la fiebre Q en un hábitat comarcal. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 1990;8:350-3.
- Martínez Luengas F, Borobio MV, Gálvez J, León de Lope M, Corral JL, Mañas R, et al. Fiebre Q en Sevilla. Comparación con otras entidades. Descripción de 34 casos y revisión. *Rev Clin Esp.* 1985;176:400-5.

13. Nebreda T, Contreras E, Merino F, Dodero E, Campos A. Brote de fiebre Q y seroprevalencia en una población rural de la provincia Soria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001;19:57-60.
14. Romero-Jiménez MJ, Suárez-Lozano I, Fajardo JM, Menchero A, de la Iglesia A. Hepatitis aislada como forma de presentación de la fiebre Q: características clínicas y epidemiológicas en 109 pacientes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:193-5.
15. Bolaños M, Evora-Santana O, Pérez-Arellano JL, Moreno AA, Moreno G, Burgazzoli JL, et al. Fiebre Q en Gran Canaria. Aportación de 40 nuevos casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:20-3.
16. Bartolomé J, Marín A, Lorente S, Heredero E, Crespo MD. Fiebre Q aguda: 35 casos en Castilla-La Mancha. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:292-4.
17. Cardenosa N, Sanfeliu I, Font B, Muñoz T, Nogueras MM, Segura F. Short report: seroprevalence of human infection by *Coxiella burnetii* in Barcelona (northeast of Spain). *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75:33-5.
18. Tigert WD, Benenson AS, Gochenour WS. Airborne Q fever. *Bacteriol Rev*. 1961;25:285-93.
19. Welsh HH, Lennette EH, Abinanti FR, Winn JF. Air-borne transmission of Q fever: the role of parturition in the generation of infective aerosols. *Ann NY Acad Sci*. 1958;70:528-40.
20. McCaul TF, Williams JC. Developmental cycle of *Coxiella burnetii*: structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. *J Bacteriol*. 1981;147:1063-76.
21. Janbon F, Raoult D, Reynes J, Bertrand A. Concomitant human infection due to *Rickettsia conorii* and *Coxiella burnetii*. *J Infect Dis*. 1989;160:354-5.
22. Huebner RJ, Jellison WL, Beck MD, Luoto L. Q fever studies in southern California. I. Recovery of *Rickettsia burnetii* from raw milk. *Pub Health Rep*. 1948;63:214-22.
23. Marrie TJ. Epidemiology of Q fever. En: Marrie TJ, editor. *Q fever*. Vol. I. The disease. Boca Raton: CRC Press; 1990. p. 49-70.
24. Milazzo A, Hall R, Storm PA, Harris RJ, Winslow W, Marmion BP. Sexually transmitted Q fever. *Clin Infect Dis*. 2001;33:399-402.
25. Kruszezka D, Lembowicz K, Tylewska-Wierzbanska S. Possible sexual transmission of Q fever among humans. *Clin Infect Dis*. 1996;22:1087-8.
26. Raoult D, Stein A. Q fever during pregnancy. A risk for women, fetuses, and obstetricians. *N Engl J Med*. 1994;330:371.
27. Dupuis G, Péter O, Pedroni D, Petite J. Aspects cliniques observés lors d'une épidémie de 415 cas de fiebre Q. *Schweiz Med Wschr*. 1985;115:814-8.
28. Derrick EH. The course of infection with *Coxiella burnetii*. *Med J Aust*. 1973;1:1051-7.
29. Marazuela M, Moreno A, Yebra M, Cerezo E, Gómez-Cesto C, Vargas JA. Hepatic fibrin-ring granulomas: a clinicopathologic study of 23 patients. *Hum Pathol*. 1991;22:607-13.
30. Ruiz Téllez A, Muñoz Saitúa J, Agudo Aparicio JM, Loma-Orsio Montes A, Fernández de Gamarra J. Fiebre Q en Alava: estudio clínico de un brote epidémico (primera de dos partes). *An Med Intern (Madrid)*. 1985;2:104-8.
31. Ansola P, Sobradillo V, Baranda F, Aguirre C. Neumonías adquiridas en la comunidad de Vizcaya. *Arch Bronconeumol*. 1990;26:103-7.
32. Montejo Baranda M, Corral Carranceja J, Aguirre Errasti C. Q fever in the Basque Country: 1981-1984. *Rev Infect Dis*. 1985;7:700-1.
33. García Clemente M, Seco García AJ, Gutiérrez Rodríguez M, Romero Álvarez P, Fernández Bustamante J, Rodríguez Pérez M. Brote epidémico de neumonía por *Coxiella burnetii*. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2007;2007:25:184-6.
34. Álvarez-Gutiérrez FJ, Del Castillo-Otero D, García-Fernández A, Romero-Romero B, Del Rey-Pérez JJ, Soto-Campos G, et al. Estudio prospectivo de 221 neumonías adquiridas en la comunidad seguidas de forma ambulatoria. Etiología y evolución clínico-radiológica. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:161-6.
35. De Alarcón A, Villanueva JL, Viciano P, López-Cortés L, Torronteras R, Bernabéu M, et al. Q fever: epidemiology, clinical features and prognosis. A study from 1983 to 1999 in the South of Spain. *J Infect*. 2003;47:110-6.
36. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvenet J, Fournier PE, Bernit E, et al. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:109-23.
37. Fenollar F, Fournier P, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risk factors and prevention of Q fever endocarditis. *J Infect Dis*. 2001;33:312-6.
38. Samuel JE, Frazier ME, Mallavia LP. Correlation of plasmid type and disease caused by *Coxiella burnetii*. *Infect Immun*. 1985;49:775-9.
39. Stein A, Raoult D. Lack of pathotype specific gene in human *Coxiella burnetii* isolates. *Microb Pathog*. 1993;15:177-85.
40. Stein A, Raoult D. Q fever endocarditis. *Eur Heart J*. 1995;16 Suppl B:19-23.
41. Rault D, Etienne J, Massip P, Iacono S, Prince MA, Baeurain P, et al. Q-fever endocarditis in the South of France. *Rev Infect Dis*. 1987;155:570-3.
42. Houpiakian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:162-73.
43. Palmer SR, Young SEJ. Q-fever endocarditis in England and Wales, 1975-81. *Lancet*. 1982;2:1448-9.
44. Marrie TJ, Raoult D. Q fever: a review an issues for the next century. *Int J Antimicrob Agents*. 1997;8:145-61.
45. Fournier PE, Casalta JP, Piquet P, Tournigand P, Branchereau A, Raoult D. *Coxiella burnetii* infection of aneurysms or vascular grafts: report of seven cases and review. *Clin Infect Dis*. 1998;26:116-21.
46. Sessa C, Vokri L, Porcu P, Maurin M, Stahl JP, Magne JL. Abdominal aortic aneurysm and *Coxiella burnetii* infection: report of three cases and review of the literature. *J Vasc Surg*. 2005;42:153-8.
47. Nourse C, Allworth A, Jones A, Horvath R, McCormack J, Bartlett J, et al. Three cases of Q fever osteomyelitis in children and a review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2004;39:e61-6.
48. Fenollar F, Fournier PE, Raoult D. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4919-24.
49. Peacock MG, Phillip RN, Williams JC, Faulkner RS. Serological evaluation of Q fever in human: enhanced phase I titers of immunoglobulin G and A are diagnostic of Q fever endocarditis. *Infect Immun*. 1983;41:1089-98.
50. Wildman MJ, Smith EG, Goves J, Beatle JM, Caul EO, Ayres JG. Chronic fatigue following infection by *Coxiella burnetii* (Q fever). Ten year follow-up of the 1989 outbreak cohort. *Q J Med*. 2002;95:527-38.
51. Marmion BP, Storm PA, Ayres JG, Semendric L, Mathews L, Winslow W, et al. Long-term persistence of *Coxiella burnetii* after acute primary Q fever. *Q J Med*. 2005;98:7-20.
52. Hatchette TF, Hayes M, Merry H, Schlech WF, Marrie TJ. The effect of *Coxiella burnetii* infection on the quality of life of patient following an outbreak of Q fever. *Epidemiol Infect*. 2003;130:491-5.
53. Raoult D. Treatment of Q fever. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:1733-6.
54. Raoult D, Houpiakian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern Med*. 1999;25:159:167-73.
55. Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: a biological weapon in your backyard. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:709-21.
56. Pappas G, Blanco JR, Oteo JA. Q fever in Logroño: an attack scenario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:199-203.