

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Fiebre Q aguda sintomática: 87 casos en un área de Mallorca

Manuel Raya Cruz^{a,*}, Cristina Gállego Lezaún^a, Mercedes García Gasalla^a, Carmen Cifuentes Luna^a, Teodoro Forteza Forteza^b, Victoria Fernández-Baca^b, Carmen Gallegos Álvarez^b y Antonio Payeras Cifre^a

^a Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Illes Balears, España

^b Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Illes Balears, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de abril de 2013

Aceptado el 11 de junio de 2013

On-line el 25 de octubre de 2013

Palabras clave:

Fiebre Q
Prevalencia
Neumonía
Hepatitis
Tratamiento
Seguimiento

R E S U M E N

Introducción: La fiebre Q (FQ) es una zoonosis de distribución mundial causada por *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*). La infección aguda puede cursar asintomática o producir síndrome febril, hepatitis o neumonía y la infección crónica se suele presentar como endocarditis. Los datos sobre FQ en las islas Baleares son escasos.

Métodos: Se presenta una serie de casos con información retrospectiva desde marzo de 2003 a diciembre de 2011 de los casos con serología y cuadro clínico compatible con FQ aguda en el Hospital Son Llàtzer de Palma de Mallorca. Se consideró FQ aguda cuando, en un paciente con sospecha clínica, el título de IgM en fase ii fue positivo ($\geq 1/40$), con IgG positiva ($\geq 1/80$) o cuando existió en fase de convalecencia seroconversión del título de IgG a *C. burnetii*. Se diagnosticaron 87 casos de FQ aguda. La mediana de edad fue de 50 años (rango intercuartílico: 21–89) y 69 (79,3%) eran hombres. La fiebre y la cefalea fueron los síntomas más frecuentes. El diagnóstico fue de: neumonía en 39 (44,8%) pacientes, síndrome febril aislado en 21 (24,1%), hepatitis aguda en 19 (21,8%) y el resto otras entidades. En 52 casos (59,8%) existió alguna elevación de enzimas hepáticas. El tratamiento con doxiciclina (solo o en combinación) fue prescrito en 29 (33,4%). El seguimiento se realizó en 57 (65,5%) de los pacientes. La evolución fue favorable en la mayoría, solamente un paciente con FQ aguda presentó durante el seguimiento títulos compatibles con FQ crónica.

Resultados: Se diagnosticaron 87 casos de FQ aguda. La mediana de edad fue de 50 años (rango intercuartílico: 21–89) y 69 (79,3%) eran hombres. La fiebre y la cefalea fueron los síntomas más frecuentes. El diagnóstico fue de: neumonía en 39 (44,8%) pacientes, síndrome febril aislado en 21 (24,1%), hepatitis aguda en 19 (21,8%) y el resto otras entidades. En 52 casos (59,8%) existió alguna elevación de enzimas hepáticas. El tratamiento con doxiciclina (solo o en combinación) fue prescrito en 29 (33,4%). El seguimiento se realizó en 57 (65,5%) de los pacientes. La evolución fue favorable en la mayoría, solamente un paciente con FQ aguda presentó durante el seguimiento títulos compatibles con FQ crónica.

Conclusión: La FQ aguda sintomática es frecuente en nuestro medio. La afectación pulmonar fue predominante. Solo un tercio de los pacientes fueron tratados con doxiciclina. No hubo ningún seguimiento tras la primera determinación serológica en 30 pacientes (34,5%). No se evidenciaron complicaciones significativas en el curso de la infección.

© 2013 Elsevier España, S.L. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Symptomatic acute Q fever: A series of 87 cases in an area of Mallorca

A B S T R A C T

Keywords:

Q fever
Prevalence
Pneumonia
Hepatitis
Treatment
Monitoring

Introduction: Q fever is a widespread zoonotic infection caused by *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*). Acute infection varies from a self-limited flu-like illness to pneumonia or hepatitis.

Methods: A retrospective case study from March 2003 to December 2011 was conducted in the Hospital Son Llàtzer in Palma de Mallorca. Acute Q-fever was diagnosed in a patient with clinical suspicion and IgM in phase ii positive ($\geq 1/40$), with a positive IgG ($\geq 1/80$), or when IgG seroconversion was observed during convalescence. A total of 87 cases of acute Q fever were diagnosed. The median age was 50 years (range 21–89), and 69 (79.3%) were male. Fever and headache were the most common symptoms. Pneumonia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuelraya@hotmail.com (M. Raya Cruz).

was diagnosed in 39 (44.8%) patients, febrile episode in 21 (24.1%), and acute hepatitis in 23 (25.6%). Increased serum transaminases were observed in 19 (21.8%). Doxycycline was prescribed in 29 cases (33.4%). There were 30 (34.5%) patients lost to follow up after hospital discharge. A favorable outcome was observed in all other cases. Only one new case progressed to chronic Q fever.

Results: A total of 87 cases of acute Q fever were diagnosed. The median age was 50 years (range 21-89), and 69 (79.3%) were male. Fever and headache were the most common symptoms. Pneumonia was diagnosed in 39 (44.8%) patients, febrile episode in 21 (24.1%), and acute hepatitis in 23 (25.6%). Increased serum transaminases were observed in 19 (21.8%). Doxycycline was prescribed in 29 cases (33.4%). There were 30 (34.5%) patients lost to follow up after hospital discharge. A favorable outcome was observed in all other cases. Only one new case progressed to chronic Q fever.

Conclusion: Acute Q fever acute is common our environment. Pneumonia was the most common clinical presentation. Even although doxycycline was prescribed in a small number of patients, a favorable outcome was observed in all cases.

© 2013 Elsevier España, S.L. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La fiebre Q (FQ) es una zoonosis de distribución mundial, donde el agente responsable es *Coxiella burnetii* (*C. burnetii*), bacilo gramnegativo intracelular, que pertenece a la familia Coxiellaceae de la subdivisión gamma de las proteobacterias¹. Clínicamente en la FQ aguda predominan los anticuerpos frente a antígenos en fase II siendo los títulos encontrados mayores que los antígenos frente a fase I y en las formas crónicas se detectan fundamentalmente anticuerpos frente a fase I².

El hombre es huésped accidental. Se han encontrado infecciones en animales silvestres como marsupiales, peces, pájaros, roedores^{3,4}, y también en animales domésticos como cerdos, caballos, perros y gatos^{5,6}. El modo más común de transmisión es la vía aerógena, por inhalación de seudoesporas procedentes de orina, heces, leche y especialmente de placenta y líquido amniótico de animales como ovejas, cabras y vacas, por lo que los profesionales de este ámbito laboral conforman un grupo de riesgo para la infección⁷. También se han descrito casos vía transplacentaria o transmisión entre humanos y debidos a ingesta de alimentos contaminados como leche no pasteurizada o quesos de producción casera, aunque esto último es un tema controvertido en la actualidad^{8,9}.

La FQ aguda es una infección que puede ser asintomática hasta en la mitad de los casos, aunque lo más frecuente es la aparición de neumonía, hepatitis aguda o un cuadro gripal. También puede manifestarse mediante otras formas de presentación como afectación neurológica (meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré, neuritis óptica, etc.), afectación pericárdica o miocarditis y artritis, glomerulonefritis, pancreatitis, tiroiditis o exantema autolimitado en menor medida¹⁰. La infección por FQ crónica se caracteriza fundamentalmente por la presencia de endocarditis, más frecuente en pacientes con enfermedad valvular cardíaca, trasplantados o inmunodeprimidos, aunque también se han descrito cuadros de fibrosis pulmonar, infecciones osteoarticulares o vasculares¹.

La prevalencia de esta enfermedad es muy heterogénea y tiene una amplia distribución geográfica. La infección se considera endémica en multitud de países europeos. Se han descrito grandes epidemias en los últimos años en Europa, al menos en Holanda, Gran Bretaña, Suiza, Alemania y Francia^{11,12}. En España se han publicado diferentes series en las que se describen datos que reflejan una gran variación clínica dependiendo de la zona, así en el norte es más frecuente la afectación pulmonar y en el sur la presencia de hepatitis^{13,14}.

El propósito de este trabajo es determinar la frecuencia y evaluar las características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la FQ aguda sintomática en un área sanitaria de Mallorca.

Material y métodos

Se realizó un estudio de serie de casos con información retrospectiva desde marzo de 2003 a febrero de 2011, de los casos en los que se solicitó serología para FQ. La serología era solicitada según el criterio del médico responsable dentro del contexto clínico.

El estudio se realizó en el Hospital Son Llàtzer, hospital comunitario con 350 camas, que da cobertura a un área de 225.000 habitantes de la isla de Mallorca. Los episodios en los que se solicitó la serología se obtuvieron de la base de datos del servicio de microbiología clínica del mismo hospital.

Las serologías se realizaron por inmunofluorescencia indirecta (IFI) mediante el test para fase II VIRCELL *C. burnetii*, detectando en todos los sueros anticuerpos IgG frente a *C. burnetii* fase II. A aquellos pacientes que presentaron títulos significativos de IgG $\geq 1/80$ se les realizó la detección de IgM y se determinó en el seguimiento del paciente y según criterio del clínico, anticuerpos contra antígenos de fase II y fase I, cuantificándose IgM e IgG (Coxiella Fases Focus Diagnostic® Cypress, CA, Estados Unidos).

Los criterios serológicos para realizar el diagnóstico de las diferentes entidades fueron los siguientes¹⁵:

- *FQ aguda definitiva* cuando se detectó un título positivo a IgM fase II $> 1/40$ con IgG en fase II $\geq 1/80$ o cuando se evidenció seroconversión, es decir, aumento de un título de IgG en fase II con incremento de al menos una doble dilución dentro de las 4-6 semanas siguientes, siempre con un cuadro clínico compatible.
- *FQ aguda posible* cuando se observó un cuadro clínico muy indicativo, una serología positiva con títulos intermedios (IgG en fase II $\geq 1/160$), sin que se hubiera realizado IgM o control serológico posterior, además que no existiera otro diagnóstico ni aislamiento microbiológico alternativo.
- *FQ crónica* cuando se obtuvieron Ag en fase I positivos a un título $\geq 1/800$ durante un periodo superior a 6 meses.

En el análisis se recogieron las siguientes variables:

- Datos demográficos: edad, sexo, área de residencia, fecha de realización de la serología, necesidad de hospitalización y contacto con animales o alimentos.
- Factores de riesgo asociados: cardiopatía estructural, portadores de VIH u otra inmunodepresión como tratamiento quimioterápico, tratamiento a largo plazo con corticoides (130 días) o a altas dosis (1 mg/kg/día de prednisona), inmunodeficiencias congénitas o trasplantes de órgano sólido o médula ósea.
- Características clínicas: fiebre, exantema, tos, expectoración, disnea o cefalea y datos de la exploración física como hepatomegalia, esplenomegalia y meningismo.
- Resultados de pruebas complementarias: recuento de leucocitos, alteración del perfil hepático (niveles de GOT/AST, GPT/ALT, GGT

y LDH), perfil renal (urea y creatinina), alteraciones en la radiografía de tórax (infiltrado, derrame pleural y otras alteraciones como patrón intersticial, etc.) y realización de ecocardiografía transtorácica (ETT).

- Tratamiento realizado durante la fase aguda y el seguimiento en los casos que lo requirieran con descripción de las posibles complicaciones que se hubieran presentado.

Los cuadros clínicos más frecuentes fueron definidos de la siguiente forma:

- Neumonía, cuando en la historia clínica, además del diagnóstico al alta, presentaba un nuevo infiltrado y/o derrame pleural diagnosticado mediante radiología simple o tomografía computarizada (TC) y criterios clínicos compatibles en la anamnesis como tos, expectoración, dolor pleurítico, fiebre, disnea o auscultación compatible¹⁶.
- Hepatitis aguda, cuando presentaban elevación de transaminasas 2 veces por encima de su valor normal en más de una determinación (según los valores de referencia normales del laboratorio del hospital GOT/AST < 34 U/l y GPT/ALT < 55U/l), serología negativa para virus hepatotropos u otros virus potencialmente causantes de cuadros similares y además sin evidencia en pruebas de imagen (ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética) de lesiones indicativas de otra etiología¹⁷.
- Infección relacionada con el pericardio cuando presentaban clínica compatible (dolor torácico característico, fiebre, etc.), elevación de marcadores de inflamación sistémica, alteraciones electrocardiográficas indicativas además de otras pruebas de imagen (ecocardiograma)¹⁸.
- Afectación neurológica cuando en la historia clínica se recogieron signos o síntomas indicativos de afectación del sistema nervioso periférico y/o central y pruebas complementarias (en el caso que se hubieran realizado) que confirmaran el diagnóstico.
- Síndrome febril aislado, cuando la temperatura corporal era mayor de 38 °C sin signos de neumonía, hepatitis u otro síndrome específico.

Análisis estadístico

Se realizó primero un estudio descriptivo de toda la población mediante el cálculo de frecuencias de cada una de las variables cualitativas y la media, desviación estándar o mediana y rango intercuartílico para las variables cuantitativas. Para la comparación de los pacientes residentes en medio rural o urbano, así como el inicio del tratamiento según sospecha clínica o tras confirmación serológica se utilizó la prueba de ji al cuadrado. El nivel de significación estadístico se estableció en 0,05.

Para el almacenamiento y análisis de las variables se creó una base de datos en la que se garantizó la confidencialidad de los mismos, utilizando el paquete estadístico SPSS 12.0 para Windows.

Resultados

Fiebre Q aguda definitiva

Se revisaron 779 serologías, pertenecientes a 439 pacientes, de las cuales se obtuvieron, según los criterios anteriormente descritos, 87 (19,8%) casos de FQ aguda (un paciente presentó en posteriores controles evolución serológica a FQ crónica), 105 (23,9%) de FQ aguda posible, 2 casos de FQ crónica (0,5%) (cuyos títulos de Ac en fase I eran > 1/800 pero no se disponía de datos serológicos anteriores) y el resto, 245 (55,8%), no presentaban títulos compatibles con FQ. La incidencia de FQ aguda varió desde

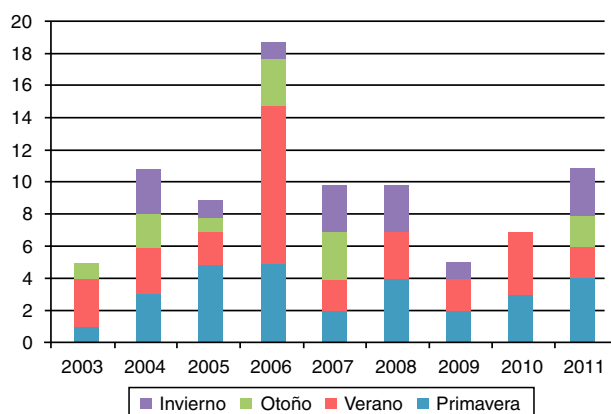


Figura 1. Número de casos anuales de FQ aguda según distribución estacional.

2,2 × 100.000 hab. en 2003 hasta 4,8 × 100.000 hab. en 2011 con un pico máximo de 8,4 × 100.000 hab. en 2006.

Los pacientes con diagnóstico de FQ aguda eran 69 varones (79,3%) y 18 (20,7%) mujeres con una mediana de edad de 50 años (rango intercuartílico: 21-89), de los cuales el 77,9% eran menores de 68 años. Pertenecían a la zona rural de la isla 39 (44,8%) casos y 35 (40,2%) al núcleo urbano de Palma de Mallorca, sin llegar a apreciarse diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de FQ aguda. Los 13 (14,9%) restantes procedían de un área no definida o de otro país.

La mediana anual fue de 10 casos, con una evolución a lo largo de los años y una distribución muy similar en las diferentes estaciones del año como se demuestra en la figura 1.

Los pacientes en contacto con animales presentaban la siguiente relación: 8 (9,2%) tuvieron contacto con animales potenciales de ser la fuente de transmisión de la enfermedad (ganado bovino, ovino y/o caprino); 31 (35,6%), contacto con otros animales domésticos; un paciente (1,1%) reconoció ingesta de producción casera de queso, y el resto, 47 (54%), no tenían contacto con animales o si existía, no se pudo determinar por no especificarse en la historia clínica.

La mayoría de pacientes, 69 (79,3%), no presentaban comorbilidades relevantes, pero 18 (20,7%) pacientes tenían mayor riesgo de evolucionar a infección crónica ya que 3 (3,5%) casos eran portadores del VIH, 6 (6,9%) presentaban otra inmunodepresión y 9 (10,3%) algún tipo de cardiopatía estructural.

Los síntomas más frecuentes se describen en la tabla 1. Ningún paciente estaba asintomático en el momento que se solicitó la serología.

En el hemograma se observó leucocitosis (mayor de 11.000 leucocitos/l) en 27 (31%) pacientes.

Las alteraciones hepáticas se observaron en forma de hipertransaminasemia, ya que 29 (33,3%) pacientes tuvieron una elevación de

Tabla 1
Manifestaciones clínicas más frecuentes*

Manifestación clínica	Frecuencia (%) (n = 87)
Fiebre	62 (71,3)
Tos	32 (36,8)
Cefalea	23 (26,4)
Disnea	15 (17,2)
Hepatomegalia	11 (12,6)
Esplenomegalia	5 (5,7)
Exantema cutáneo	4 (4,6)

* Las manifestaciones clínicas descritas en la tabla representan un porcentaje del total de pacientes, ya que hay pacientes con más de una manifestación clínica.

GOT/AST y 49 (56,3%) de GPT/ALT. Además se observaron alteraciones de GGT en 52 (59,8%) pacientes, 14 (16,1%) casos con fosfatasa alcalina elevada y 70 (80,5%) con LDH aumentada por encima de los valores de referencia.

En 14 (16,1%) pacientes se observó una alteración de la urea, y en 10 (11,5%) casos se elevó la cifra de creatinina sérica, sin alteraciones en el resto.

Desde el punto de vista radiológico presentaron infiltrado pulmonar con afectación de uno o más lóbulos 31 (35,6%) pacientes, 4 (4,6%) infiltrado alvéolo-intersticial y 4 casos (4,6%) derrame pleural sin infiltrado evidente.

Se realizaron 32 (36,8%) ETT sin hallarse alteraciones atribuibles a la infección.

Presentaban neumonía 39 (44,8%) pacientes, de los cuales 4 (10,2%) además tenían criterios analíticos de hepatitis aguda; 21 (24,1%) pacientes presentaron síndrome febril, sin otros síntomas o signos de afectación orgánica, y 19 (21,8%) podían ser considerados como hepatitis aguda.

Otras entidades diagnósticas fueron: 3 (3,5%) casos de pericarditis, 1 (1,1%) caso de meningitis, 1 (1,1%) caso de meningoencefalitis y además 1 (1,1%) paciente fue diagnosticado de síndrome de Guillain-Barré con niveles serológicos compatibles con FQ aguda.

Los 3 restantes presentaron otras formas clínicas: 1 (1,1%) paciente con dorsalgia que mejoró tras tratamiento sintomático, 1 (1,1%) caso con dolor abdominal y elevación de transaminasas sin criterios de hepatitis aguda y 1 (1,1%) caso con exantema sin otra sintomatología asociada.

Fallecieron 3 (3,4%) pacientes durante el ingreso hospitalario, pero en ninguno de ellos la muerte se pudo relacionar de forma directa con la FQ.

En cuanto al tratamiento, 29 (33,4%) pacientes recibieron doxiciclina, de los cuales 25 (86,2%) lo hicieron como monoterapia y 4 (13,8%) asociados a otros antibióticos (2 casos con quinolonas, uno con macrólidos y otro con betalactámicos). El resto de los pacientes recibieron quinolonas en 19 (21,8%) casos seguido de penicilinas u otros betalactámicos en 17 (19,5%) y en 3 casos (3,4%) otros antibióticos. No recibieron antibiótico 19 (21,8%) pacientes.

En el momento del diagnóstico tenían IgM fase II positiva 50 (57,5%) casos y 19 (21,8%) presentaron seroconversión en la serología de control a las 4-6 semanas del diagnóstico, pero sin poder encontrarse diferencias estadísticamente significativas en cuanto al comienzo precoz de antibioterapia con doxiciclina entre los diagnosticados en la primera determinación y los diagnosticados durante el seguimiento.

En 59 (67,8%) casos fue preciso un ingreso hospitalario de al menos 48 h de duración, de los cuales se obtuvo el diagnóstico de FQ durante el ingreso en 6 (10,2%) pacientes, 25 (42,4%) se diagnosticaron tras el ingreso de manera ambulatoria y en los 28 (47,3%) restantes el diagnóstico pasó inadvertido por el clínico que trató el caso.

Los 28 (32,2%) pacientes que no precisaron ingreso fueron diagnosticados y tratados de forma ambulatoria.

En 30 pacientes (34,5%) se realizó una sola determinación serológica, en los 57 (65,5%) restantes se realizó seguimiento con al menos una segunda determinación, de los cuales en 34 (59,6%) casos se realizaron 3 o más determinaciones.

De los pacientes a los cuales se les realizó seguimiento, 7 (8,1%) casos presentaron como complicación síndrome asténico y se recogió un caso de FQ aguda que presentó serología compatible con FQ crónica, por lo que recibió tratamiento con doxiciclina, hidroxiloroquina y posteriormente ciprofloxacino por intolerancia a esta última. El paciente abandonó voluntariamente el tratamiento realizándose seguimiento serológico y clínico sin hallarse imágenes indicativas de endocarditis.

Fiebre Q aguda posible

Se catalogaron de FQ aguda posible 105 (23,9%) casos, de los cuales 77 (77,2%) eran varones y 28 (26,7%) mujeres con una mediana de edad de 63 años (rango intercuartílico: 24-94). El lugar de residencia fue el ámbito rural en 47 (44,8%) casos, 44 (41,9%) en ámbito urbano y el resto, 14 (13,3%), de un área no definida u otro país. El contacto con animales potencialmente causantes de infección se documentó en 5 (4,8%) casos y existió contacto con otros animales en 30 (28,6%) pacientes.

En cuanto a la forma clínica que presentaban, 69 (65,7%) tenían alteraciones radiológicas compatibles con neumonía; 16 (15,2%), síndrome febril aislado; 11 (10,5%), pericarditis; 4 (3,8%), criterios analíticos de hepatitis aguda; 4 (3,8%), adenopatías de origen no claro, y 1 (1%) paciente con un cuadro de polineuropatía periférica.

En 11 (10,5%) pacientes se administró doxiciclina a juicio del clínico, posiblemente por la sospecha de FQ aguda, 21 (20%) casos no recibieron tratamiento antibiótico, y el resto, 73 (69,5%), fue tratado con otra pauta antibiótica.

Discusión

Se presenta un estudio de serie de casos con información retrospectiva de 779 serologías pertenecientes a 439 pacientes de los cuales 87 fueron diagnosticados de FQ aguda. En casi la mitad de los casos de nuestra serie los pacientes no fueron diagnosticados de FQ al pasar inadvertido el estudio serológico. Fue frecuente el diagnóstico retrospectivo en el seguimiento ambulatorio de cuadros clínicos como neumonía atípica, fiebre de origen desconocido, hepatitis aguda y afectación cardíaca no filiada. Solo un pequeño porcentaje de casos fueron diagnosticados de FQ al alta hospitalaria.

Es reseñable la alta prevalencia de hombres, en su mayoría jóvenes, posiblemente en relación con el mecanismo de contagio de la enfermedad, y que el 44,8% presentaba contacto con animales potencialmente causantes de la infección, aunque no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas entre el ámbito donde residía el paciente y la adquisición de la enfermedad. Estos hallazgos coinciden con otras publicaciones incluso en estudios en nuestro país^{19,20}.

Los resultados de nuestra serie demuestran la gran heterogeneidad clínica de la infección por *C. burnetii*, ya que aunque la mayoría de los pacientes presentaban cuadros como neumonía, síndrome febril y hepatitis aguda, también se han diagnosticado casos de FQ aguda en situaciones menos frecuentes como afectación neurológica y cardiológica. Ello indica que se trata de una enfermedad infradiagnosticada y que posiblemente su frecuencia es mucho más alta que la observada, ya que en la mayoría de ocasiones no se solicita serología de FQ ante cuadros inespecíficos de fiebre u otras manifestaciones en las cuales se ha demostrado relación causal con la FQ como anemia hemolítica, orquiepididimitis, alteraciones oculares y otras²¹. Por tanto, se debería aumentar el índice de sospecha clínica, solicitando serologías en aquellos cuadros clínicos compatibles o en los casos de manifestaciones clínicas menos frecuentes pero donde no exista un diagnóstico de certeza que lo justifique y, posteriormente, durante el seguimiento, realizar determinaciones serológicas de forma periódica destinadas a evitar las complicaciones.

Además de la heterogeneidad clínica, hay otros factores que complican su diagnóstico, dado que el empleo en la práctica clínica habitual de diferentes métodos serológicos como IFI o fijación del complemento y el hecho de que los puntos de corte aún no estén muy bien estandarizados hacen que los resultados deban interpretarse con cautela²². Además, los niveles de títulos frente Ag específicos para *C. burnetii* pueden variar de un área a otra por

lo que los títulos intermedios no deben ser interpretados de una forma exacta y debería ser una segunda determinación la que nos diera el diagnóstico definitivo, ya que la seroconversión alcanza niveles máximos a las 4-8 semanas y el descenso se va produciendo de forma progresiva en los 12 meses siguientes²³. En un tercio de los pacientes de nuestra serie se realizó solamente una determinación serológica, de los que en el 10,1% fue suficiente para obtener el diagnóstico. Es posible que muchos casos con niveles intermedios de anticuerpos frente a *C. burnetii*, a los cuales no se les realizó un seguimiento serológico posterior, hayan sido casos de FQ aguda que han pasado desapercibidos, lo que demuestra que el seguimiento serológico en esta enfermedad tiene mucha relevancia.

Las variaciones de interpretación de niveles serológicos y los casos en que solo existió una determinación serológica nos permiten describir una serie de casos con infección aguda posible por *C. burnetii*, ya que los datos epidemiológicos (mayoría varones en contacto con animales potencialmente causantes de infección) y clínicos (proporción de casos con neumonía, síndromes febriles aislados y hepatitis agudas) son muy parecidos a los descritos en los casos de infección aguda, lo que nos hace pensar que posiblemente el hecho de que no se realizara un correcto seguimiento haya conllevado un infradiagnóstico de FQ aguda.

Solo un tercio de los casos recibieron tratamiento con doxiciclina y al 21,8% de los pacientes no se les prescribió ningún tratamiento antibiótico, posiblemente como consecuencia de que en nuestro entorno en la práctica clínica habitual el diagnóstico no se obtiene de manera inmediata, sino tras producirse la respuesta inmunitaria y, por lo tanto, se establece otro tratamiento dependiendo de la clínica del paciente para posteriormente comenzar un tratamiento con doxiciclina.

No se han registrado complicaciones importantes ni fallecimientos en relación con la infección, pero posiblemente debido a que el seguimiento clínico ha sido incompleto en la mayoría de los pacientes. No hemos podido valorar la frecuencia de otras entidades que han sido descritas como secundarias a la infección por FQ aguda, como osteomielitis, hepatitis granulomatosa crónica²⁴, infección pulmonar crónica, amiloidosis y/o crioglobulinemia²⁵.

Son pocas las series descritas en nuestro país con un número de episodios de FQ aguda tan elevado que no esté en relación con un brote epidémico. Se han recogido series descriptivas en prácticamente todo el territorio español, Andalucía (Sevilla y Huelva), Asturias, Valencia, País Vasco, Castilla y León, Gran Canaria, Castilla-La Mancha, Barcelona^{13,14,19,20,26-28} y de forma más reciente la última serie publicada ha sido en la comunidad de Madrid²⁹, lo que demuestra la importancia de esta entidad. Sin embargo, según las cifras del informe epidemiológico semanal editado por el Centro Nacional de Epidemiología³⁰ se declararon 33 casos de infección por *C. burnetii* en humanos durante el año 2011 lo que se refleja que muchos casos se diagnostican retrospectivamente como en nuestro trabajo.

No existen registros epidemiológicos de FQ en las Islas Baleares, aunque datos de otro centro indican su presencia en esta comunidad autónoma, indicando que la afectación hepática podría ser más frecuente³¹.

Destaca de nuestra serie que solo un paciente con FQ aguda presentó posteriormente títulos de IgG fase I compatibles con FQ crónica. Actualmente se debate el hecho de que las cepas causantes de la infección aguda puedan ser también las responsables de la infección crónica, ya que existen varios factores influyentes que han sido implicados en la manifestación clínica de la enfermedad como la cantidad de inóculo y la vía de infección, pero el principal factor capaz de influir en la expresión de la fase aguda y evolución a fase crónica son los factores del huésped como inmunosupresión, enfermedad valvular cardíaca, etc., que favorecen la persistencia de la infección³². Atendiendo a los factores del huésped en 18 casos podrían haber presentado una evolución a cronicidad (infección

por VIH, inmunodepresión o cardiopatía estructural) pero debido al escaso seguimiento serológico, ya que solo 6 pacientes tenían realizadas 3 o más serologías de control que fueran negativas, no se puede descartar completamente la presencia de endocarditis o infecciones endovasculares, aunque parece poco probable a tenor de la evolución posterior. Tal como se ha comentado antes un seguimiento clínico y serológico más exhaustivo permitiría valorar la evolución a cronicidad de una forma más precisa.

Clásicamente el diagnóstico de esta entidad se ha considerado cuando el título de IgG fase I > 800, aunque actualmente estos niveles son controvertidos, ya que según determinados autores se deberían realizar estudios de seroprevalencia en cada región para determinar el correcto punto de corte, siempre en combinación con las características clínicas presentes³³.

Como limitaciones a nuestro trabajo debemos destacar que se trata de una serie retrospectiva de un solo hospital, donde han intervenido diferentes especialistas y por lo tanto con criterios diagnósticos y terapéuticos variables. No podemos descartar que algunos pacientes se hayan podido perder durante el seguimiento, tras el alta hospitalaria, y que estos presentaran complicaciones y acudieran a otros centros para su revisión, aunque creemos que el número ha sido mínimo debido a la sectorización de pacientes que existe en nuestra área, que cuenta solo con 2 hospitales de referencia. En los 2 pacientes diagnosticados de FQ crónica no se disponía de datos serológicos previos de infección aguda.

En conclusión, podemos afirmar que la FQ sintomática es una infección frecuente en nuestro medio, siendo las principales formas de presentación la neumonía y la hepatitis aguda, aunque también hemos podido evidenciar otras manifestaciones menos habituales de la infección por *C. burnetii*. Por tanto, en la práctica diaria debemos mantener un alto grado de sospecha clínica de esta entidad e incluirla en el diagnóstico diferencial de otros cuadros clínicos distintos de las formas de presentación clínica más conocidas. En nuestro entorno el infradiagnóstico ha sido muy frecuente y el seguimiento se ha realizado de una forma subóptima. Finalmente, la evolución a FQ crónica en nuestra serie ha sido muy poco frecuente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Queremos agradecer al Dr. Antonio Bassa Malondra los conocimientos transmitidos de esta infección.

Bibliografía

1. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:219-26.
2. Fariñas MT, Collado CM. Infección por *Coxiella burnetii* (fiebre Q). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:29-32.
3. Gardon J, Héraud JM, Laventure S, Ladam A, Capot P, Fouquet E, et al. Suburban transmission of Q fever in French Guiana: evidence of a wild reservoir. *J Infect Dis.* 2001;184:278-84.
4. Cooper A, Goulet M, Mitchell J, Ketheesan N, Govan B. Serological evidence of *Coxiella burnetii* exposure in native marsupials and introduced animals in Queensland, Australia. *Epidemiol Infect.* 2012;140:1304-8.
5. Skerget M, Wenisch C, Daxboeck F, Krause R, Haberl R, Stuenkel D. Cat or dog ownership and seroprevalence of ehrlichiosis, Q fever, and cat-scratch disease. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:1337-40.
6. Zarnea G, Vasiliu V, Voiculescu R, Israel H, Peredery S, Tunaru C, et al. A study on a Q fever focus due to horses as a source of infection. *Rum Med Rev.* 1958;2:20-1.
7. Schimmer B, Lenferink A, Schneeberger P, Aangenend H, Vellema P, Hautvast J, et al. Seroprevalence and risk factors for *Coxiella burnetii* (Q fever) seropositivity in dairy goat farmers' households in The Netherlands, 2009-2010. *PLoS One.* 2012;7:e42364.
8. Stein A, Raoult D. Q fever during pregnancy: a public health problem in southern France. *Clin Infect Dis.* 1998;27:592-6.
9. Hirai A, Nakama A, Chiba T, Kai A. Development of a method for detecting *Coxiella burnetii* in cheese samples. *J Vet Med Sci.* 2012;74:175-80.

10. Millon M, Lepidi H, Raoult D. Fièvre Q: actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Med Malad Infect.* 2009;**39**:82–94.
11. Delsing CE, Kullberg BJ, Bleeker-Rovers CP. Q fever in the Netherlands from 2007 to 2010. *Neth J Med.* 2010;**68**:382–7.
12. Porten K, Rissland J, Tigges A, Broll S, Hopp W, Lunemann M, et al. A super-spreading ewe infects hundreds with Q fever at a farmers' market in Germany. *BMC Infect Dis.* 2006;**6**:147.
13. Nuño Mateo FJ, Noval Menéndez J, Campoamor Serrano MT, del Valle Prieto A. Fiebre Q aguda en Asturias. *Rev Clin Esp.* 2002;**202**:569–73.
14. Romero-Jiménez MJ, Suárez-Lozano I, Fajardo JM, Benavente A, 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. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev.* 1999;**12**:518–53.
16. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;**44** Suppl 2:S27–72.
17. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1993;**342**:273–5.
18. Maisch B, Seferović PM, Ristić AD, Erbel R, Rienmüller R, Adler Y, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2004;**25**:587–610.
19. Bolaños M, Santana O, Perez-Arellano JL, Moreno A, Moreno G, Burgazzoli JL, et al. Fiebre Q en Gran Canaria. Aportación de 40 nuevos casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;**21**:20–3.
20. Ramosa JM, Masia M, Rodríguez JC, Gutiérrez F. Fiebre Q aguda en la Comunidad Valenciana. Estudio de 30 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;**23**:512–3.
21. Muela Molinero A. Hemolytic anemia secondary to Q fever. *Rev Clin Esp.* 2012;**212**:162–3.
22. Herremans T, Hogema BM, Nabuurs M, Peeters M, Wegdam-Blans M, Schneeberger P, et al. Comparison of the performance of IFA, CFA, and ELISA assays for the serodiagnosis of acute Q fever by quality assessment. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;**75**:16–21.
23. Kampschreur LM, Oosterheert JJ, Koop AM, Wegdam-Blans MC, Delsing CE, Bleeker-Rovers CP, et al. Microbiological challenges in the diagnosis of chronic Q fever. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;**19**:787–90.
24. Payeras A, Torres JJ, Andreu H, Bassa A, Bosch MA, Buades J. Fibrin-ring granulomas in an AIDS patient and disseminated infection by *Mycobacterium avium-intracellulare*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1998;**16**:343–4.
25. Million M, Lepidi H, Raoult D. Q fever: current diagnosis and treatment options. *Med Mal Infect.* 2009;**39**:82–94.
26. Nebreda T, Contreras E, Merino FJ, Doderó E, Campos A. Brote de fiebre Q y seroprevalencia en una población rural de la provincia de Soria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001;**19**:57–60.
27. Bartolomé J, Marín A, Lorente S, Heredero E, Crespo D. Fiebre Q aguda: 35 casos en Castilla-La Mancha. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;**22**:292–4.
28. Sampere M, Font B, Font J, Sanfelieu I, Segura F. Q fever in adults: review of 66 clinical cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;**22**:108–10.
29. Ruiz Seco MP, López Rodríguez M, Estébanez Muñoz M, Pagán B, Gómez Cerezo JF, Barbado Hernández FJ. Fiebre Q: 54 nuevos casos de un hospital terciario de Madrid. *Rev Clin Esp.* 2011;**211**:240–4.
30. Boletín epidemiológico semanal. Microorganismos declarados al Sistema de Información Microbiológica en el año 2011. Publicado en 2012. Vol. 20. N.º 8. p. 73–80.
31. Peñaranda M, Riera M, Ruiz de Gopegui E, Padilla E, Sigritz N, Guiu S, et al. Estudio poblacional de fiebre Q en Mallorca desde 1998 a 2003 [ponencia]. Actas del XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;**22** Supl 1:46–54.
32. Kampschreur LM, Wever PC, Wegdam-Blans MC, Delsing CE, Bleeker-Rovers CP, Sprong T, et al. Defining chronic Q fever: a matter of debate. *J Infect.* 2012;**65**:362–3.
33. Marrie TJ, Pollak PT. Seroepidemiology of Q fever in Nova Scotia: evidence for age dependent cohorts and geographical distribution. *Eur J Epidemiol.* 1995;**11**:47–54.