

Neumonías atípicas

R. Irigaray y J. Dorca

Servicio de Neumología. Ciudad Sanitaria Universitaria de Bellvitge. Universidad de Barcelona.

Introducción

Bajo la denominación de “neumonía atípica” se agrupa a un número variable de entidades que, a pesar de tener una etiología distinta, comparten una serie de manifestaciones clínicas comunes: presentación habitualmente subaguda de fiebre sin escalofríos, síntomas respiratorios no muy importantes entre los que destaca la tos irritativa, coexistiendo con manifestaciones extrarrespiratorias en ocasiones bastante abigarradas. Este cuadro sindrómico estaría más o menos en contraposición con la “neumonía típica”, habitualmente causada por *Streptococcus pneumoniae*, caracterizada por un cuadro muy agudo con fiebre acompañada de escalofríos y síntomas respiratorios muy predominantes. Históricamente esta diferenciación ha tenido una clara justificación: agrupar a unas entidades de causa inicialmente no conocida y que se manifestaban a través de una clínica distinta de la neumonía neumocócica. Si bien en ocasiones la división entre neumonía “típica” y “atípica” ha sido criticada por arbitraria, su pragmatismo le ha conferido una clara utilidad en la orientación inicial de la neumonía extrahospitalaria, justificando con ello su persistencia.

La neumonía comunitaria se ha mostrado en las últimas décadas como una considerable fuente de sorpresas. Repetidamente se ha dado el caso de que infecciones pulmonares, que a posteriori han resultado tener una elevada incidencia y amplia distribución geográfica, han sido “descubiertas” de manera casi sorprendente. Hace décadas fue el caso de *Mycoplasma pneumoniae* o *Coxiella burnetii* y más recientemente lo ha sido el de *Legionella pneumophila* y *Chlamydia pneumoniae*. Todas ellas fueron inicialmente catalogadas como atípicas, reflejando la existencia de unos rasgos diferenciales con respecto a la neumonía neumocócica. Sin embargo, a medida que se ha ido profundizando en su conocimiento se han hecho evidentes diferencias notables que han obligado a variar la catalogación inicial. De este modo hoy ya no se considera “atípica” la neumonía causada por *Legionella pneumophila*, responsable de un cuadro

clínico claramente diferenciable de la neumonía atípica y en ocasiones superponible al de la neumocócica.

La presente revisión va a incluir a las neumonías causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae* y *Coxiella burnetii*.

Mycoplasma pneumoniae

Durante la Segunda Guerra Mundial se observaron entre los soldados algunos brotes epidémicos de un tipo de neumonía diferente a la de las bacterianas conocidas, que se llamó neumonía atípica primaria. En 1944 Eaton et al aislaron un agente en el esputo y pulmones de pacientes con neumonía atípica primaria, que recibió el nombre de agente Eaton. Posteriormente, Chanock et al en 1962 demostraron que se trataba de *Mycoplasma*, denominándolo *Mycoplasma pneumoniae*.

Microbiología

M. pneumoniae es un procarionta, más parecido a una bacteria que a un virus, se considera bacteria por la homología del ácido nucleico, su metabolismo y organización intracelular; pero, a diferencia de las verdaderas bacterias, no puede sintetizar precursores de la pared celular y carece de ella, por lo que es resistente a la penicilina y otros antibióticos activos sobre dicha pared.

Se cultiva en un medio básico (caldo PPLO) con adición de suero de caballo (esteroles), extracto de levadura y diversos sustratos, con rojo fenol como indicador del crecimiento y penicilina y acetato de talio para la inhibición de la flora asociada¹⁻³.

Patogénesis

M. pneumoniae alcanza las vías respiratorias por transmisión aérea después de la exposición a un enfermo agudo con tos^{1,4}. El período de incubación es de aproximadamente 14 días. Es necesaria probablemente una exposición intensa para que tenga lugar la infección. Los portadores nasofaríngeos (aquellos que han resuelto la enfermedad clínica) no parecen transmitir realmente el organismo. *M. pneumoniae*, en contacto con el epitelio respiratorio, se adhiere a las células epiteliales mediante la proteína P1, e inicia la lesión local

Correspondencia: Dr. J. Dorca.
Servicio de Neumología. C.S.U. Bellvitge. Feixa Llarga. s/n.
08907 L' Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Arch Bronconeumol 1996; 32: 187-195



dañando las células y sus cilios; la lesión celular parece estar mediada por la producción, por parte del microorganismo, de peróxido de hidrógeno y anión superóxido⁵. La ciliostasis resultante de esta agresión puede explicar parcialmente la tos prolongada asociada a la infección por *M. pneumoniae*.

Aunque las IgM seguidas de IgG aparecen típicamente en la infección por *M. pneumoniae*, no confieren necesariamente larga inmunidad, y pueden ocurrir reinfecciones⁶. Esta inmunidad parcial aparece en individuos que son seropositivos por presentar previamente una enfermedad de las vías respiratorias altas pero que no han desarrollado neumonía. Sin embargo, una neumonía previa por *M. pneumoniae* parece conferir una sustancial protección sobre la reinfección⁷.

M. pneumoniae puede estimular los linfocitos T y activar las células B, lo que explicaría en parte la presencia de inmunocomplejos circulantes hasta en el 41% de los pacientes infectados⁸. Se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos contra varios tejidos, que junto con los inmunocomplejos pueden contribuir a la lesión de los órganos diana causantes de las diferentes manifestaciones extrapulmonares.

Epidemiología

La infección por *M. pneumoniae* es más frecuente durante los meses de otoño e invierno. Cada 4-5 años se producen períodos epidémicos muy prolongados (hasta 2 años) de instauración lenta. El medio habitual de transmisión es la familia, así como cuarteles, internados u otras poblaciones cerradas. *M. pneumoniae* es una causa común de neumonía y de infecciones en el tracto respiratorio bajo entre los jóvenes (inferior a 20 años), siendo cada vez más rara a medida que avanza la edad⁹. Aunque se considera infrecuente en la población anciana, la frecuencia y el patrón clínico han sido estudiados recientemente por Marrie¹⁰ en pacientes con edad superior a los 65 años. Los hallazgos clínicos y radiológicos no difieren de otras causas de neumonía en este grupo de edad y la evolución final es favorable. El número de complicaciones asociadas a *M. pneumoniae* es similar cuando comparan poblaciones con más o menos 65 años de edad.

Clínica

Manifestaciones pulmonares

La mayoría de las personas infectadas desarrollan faringitis o traqueobronquitis, la neumonía ocurre en menos del 10% de los pacientes infectados. El comienzo es gradual, con cefalea, malestar general y fiebre. Un elevado número de individuos presentan tos irritativa, aunque puede existir expectoración purulenta o hemoptoica¹. La hemoptisis y el dolor pleurítico son raros, pero en algunos casos, *M. pneumoniae* puede simular un tromboembolismo pulmonar con infarto pulmonar. Los roncus y los estertores son comunes, pero los signos de consolidación son infrecuentes. En un 25% de pacientes la neumonía coexiste con odinofagia, rinorrea y otalgia. Otros signos físicos son los exudados amigda-

TABLA I

Manifestaciones clínicas en la neumonía por *Mycoplasma*

Respiratorias
Traqueobronquitis
Neumonía
Afectación de la vía respiratoria alta (faringitis, rinitis, miringitis, etc.)
Extrapulmonares
Hematológicas
Anemia hemolítica, coagulación intravascular
Gastrointestinales
Gastroenteritis, hepatitis, pancreatitis
Musculosqueléticas
Mialgias, artralgias, poliartritis
Dermatológicas
Exantema, eritema nudoso y multiforme
Cardíacas
Pericarditis, miocarditis, hemopericardio
Neurológicas
Meningitis, meningoencefalitis, mielitis transversa
Miscelánea
Glomerulonefritis, absceso tuboovárico, esplenomegalia

lares, conjuntivitis, eritema faríngeo, adenopatías cervicales, otitis media y miringitis bullosa¹¹. Las linfadenopatías generalizadas y la esplenomegalia son raras.

Radiológicamente se observa, en general, un infiltrado heterogéneo, con aspecto de vidrio esmerilado, que suele estar situado en los lóbulos inferiores pero podemos hallar también infiltrados intersticiales difusos, adenopatías hiliares, abscesos y neumatoceles. El derrame pleural puede presentarse en el 20% de los pacientes¹. Estos derrames son unilaterales, transitorios y pequeños. Los pleurales masivos o bilaterales son raros y tardan en resolverse de 3-4 semanas¹¹. El líquido pleural suele tener características de exudado, con una glucosa normal y un número variable (> 10.000 mm³) de leucocitos polimorfonucleares y células mononucleares.

La fiebre, cefalea y malestar se resuelven entre los 3-7 días en los casos no tratados. La tos y los estertores desaparecen con mayor lentitud paralelamente a la resolución radiológica. Agentes antimicrobianos como las tetraciclinas y eritromicina reducen la duración de los síntomas y la resolución radiológica¹²⁻¹⁶, pero no son efectivos en la erradicación del microorganismo del tracto respiratorio. A pesar de la terapia correcta, puede ocurrir una recaída clínica con reaparición de la sintomatología y de los infiltrados radiológicos de 7-10 días después de iniciar el tratamiento. Además durante éste, pueden aparecer nuevos infiltrados pulmonares que comprometan a nuevas áreas del parénquima. El curso de la enfermedad es benigno, aunque algunas veces puede complicarse con síntomas respiratorios severos.

Manifestaciones extrapulmonares

Tal como se resume en la tabla I, *M. pneumoniae* puede afectar a múltiples órganos dando lugar a una clínica muy variada.

Hematológicas

La infección por *M. pneumoniae* puede causar anemia hemolítica por la producción de hemaglutininas

frías¹⁷. Aunque no es común, la hemólisis puede ser grave y requerir una transfusión y tratamiento con corticoides. Frecuentemente, el test de Coombs es positivo y existe una reticulocitosis media, sugiriendo la existencia de una hemólisis subclínica¹¹. La hemólisis ocurre 2 o 3 semanas después del comienzo de la enfermedad, es transitoria y coincide con la recuperación de la neumonía y con altos títulos de aglutininas frías. En raras ocasiones, el aumento de éstas asociado al fenómeno de Raynaud, acrocianosis, hemoglobinuria, fallo renal o coagulación intravascular diseminada¹⁸.

Gastrointestinales

La anorexia puede persistir durante semanas, pero la mayor parte de síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) se resuelven rápidamente. Se ha observado durante el curso de la enfermedad¹¹ la posible aparición de hepatitis anictérica y pancreatitis aguda.

Musculosqueléticas

Las mialgias no específicas y las artralgias ocurren en más del 40% de pacientes. Un síndrome reumático, con artritis aguda y severas artralgias, puede desarrollarse durante las dos primeras semanas de la enfermedad respiratoria¹⁹. La afectación suele ser migratoria y poliarticular, y las grandes articulaciones son las que se afectan con mayor frecuencia.

Dermatológicas

Ocurren durante la primera o segunda semana de la aparición de los síntomas respiratorios en un 25% de los pacientes. La mayoría de los casos son varones con edad inferior a los 30 años. Las lesiones consisten en exantema, urticaria, eritemas nudoso y multiforme, son transitorias y sin mucha significación clínica¹¹. En ocasiones puede llegarse a producir el síndrome de Stevens-Johnson, precisando terapia con corticoides sistémicos.

Cardíacas

La afectación cardíaca es rara aunque pueden describirse pericarditis o miocarditis²⁰. Un tercio de estos casos no van acompañados de infiltrados pulmonares y un 30% presentan sintomatología grave con insuficiencia cardíaca congestiva, hemopericardio y bloqueos cardíacos.

Neurológicas

La enfermedad del sistema central y periférico asociada a *M. pneumoniae* ha sido confirmada mediante aislamientos o serología²¹. Se han descrito meningitis aséptica, meningoencefalitis, mielitis transversa, neuropatías, trombosis cerebrovascular, ataxia, paresia de los nervios craneales y psicosis aguda. En un 20% de casos de infección por *M. pneumoniae* con manifestaciones neurológicas no hay afectación pulmonar¹. No existe correlación entre la severidad de la infección, el título de aglutininas frías y el desarrollo o extensión de las manifestaciones neurológicas. Los mecanismos especulativos implicados en la lesión neurológica incluyen la presencia de coagulación intravascular intracerebral, in-

vasión directa por el germen, elaboración de una neurotoxina o depósito de complejos inmunes.

Miscelánea

Se han observado casos de secreción inapropiada de hormona antidiurética, lesiones del sistema nervioso central congénitas, abscesos tuboováricos y glomerulonefritis. Es importante señalar que una terapia antimicrobiana apropiada parece no tener influencia en el desarrollo o en el curso de las complicaciones sistémicas.

Métodos diagnósticos

El diagnóstico definitivo de neumonía por *M. pneumoniae* se realiza por aislamiento del organismo en cultivo o demostración de la respuesta inmunológica a la infección.

Aislamiento del germen

M. pneumoniae puede ser aislado del esputo, exudado faríngeo, oído medio o de las lesiones de la piel. También se ha encontrado en sangre, líquido pericárdico, pleural o cefalorraquídeo. La presencia del germen no se detecta mediante tinción de Gram dado que carece de pared celular.

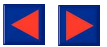
Métodos serológicos

Se recomienda la fijación del complemento en 2 muestras como prueba serológica más específica. Es necesario un incremento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos específicos entre la fase aguda y la convalecencia. Si la primera muestra se obtiene en la fase tardía de la enfermedad, títulos de 1:64 o más junto con una clínica compatible se consideran diagnósticos. Los anticuerpos IgM contra *M. pneumoniae* aparecen a los 7-9 días de la infección y el pico se produce de 4-6 semanas después, pudiendo permanecer títulos elevados durante un largo período de tiempo (5-9 años), sobre todo en pacientes que han desarrollado neumonía.

Existen pruebas de inmunofluorescencia indirecta y de ELISA para detectar IgM e IgG contra *M. pneumoniae*²². Esta prueba puede distinguir entre infección actual y previa. El método ELISA para IgM tiene una alta especificidad (97%)²³, pero no se utiliza de forma rutinaria²⁴.

El estudio serológico más conocido para el diagnóstico de infección por *M. pneumoniae* es la detección de crioaglutininas. Las crioaglutininas son anticuerpos IgM que se detectan a 4 °C, aunque, si el título es elevado, se pueden detectar a 37 °C. Estos anticuerpos suelen aparecer hacia el final de la primera semana de evolución de la enfermedad. Un título elevado (1:128) con un incremento de cuatro veces en un período de 2 o 3 semanas indica infección. No obstante es un método poco sensible y no es específico, siendo positivo en el 50% de los pacientes con infección por *M. pneumoniae*. La combinación de títulos elevados de anticuerpos para *M. pneumoniae* junto con la presencia de aglutininas frías es diagnóstica de infección por este germen.

Un nuevo test de aglutinación, el test Seradyn Color Vue, ha sido introducido por Leland et al²⁵. Es una téc-



nica rápida, no muy compleja técnicamente (100% específico, 90% sensible). Es menos sensible que la técnica de fijación del complemento en detectar títulos bajos.

Otros métodos

Las nuevas técnicas de biología molecular han sido aplicadas al diagnóstico de la neumonía por *M. pneumoniae*. El empleo de sondas genéticas ofrece una sensibilidad baja y especificidad alrededor del 90%. Varios estudios han evaluado la utilidad de la PCR comparándola con otras técnicas diagnósticas (cultivo convencional, captura del antígeno y sondas genéticas comerciales)²⁶⁻³⁰, llegándose en general a la conclusión de que se mejora bastante la sensibilidad de estos métodos. La perspectiva actual es que la estandarización de la PCR, incluyendo una mejora en la extracción del ADN, junto con un consenso en la interpretación de los resultados, permitirá disponer de una técnica de diagnóstico rápida y altamente fiable.

Tratamiento

Los antibióticos de elección son: la tetraciclina, a dosis de 2 g al día, durante 10-14 días, y la eritromicina 2 g al día, igualmente durante 10-14 días. Otros fármacos como la clindamicina, el cloramfenicol y los aminoglucósidos son bacteriostáticos *in vitro*; pero *in vivo*, la experiencia es muy limitada.

Tanto la eritromicina como la tetraciclina acortan la duración de la enfermedad, aunque el germen a menudo persiste en las secreciones respiratorias a pesar del tratamiento correcto y la buena evolución clínica³¹.

La azitromicina, un nuevo macrólido, se ha mostrado eficaz en el tratamiento de *M. pneumoniae* al igual que la claritromicina^{32,33}. Se han investigado vacunas con micoplasmas inactivados y vivos, pero parecen no ser eficaces por su escasa potencia. En los últimos años se está investigando una nueva vacuna que utiliza péptidos sistémicos³⁴.

Chlamydia psittacci

Psitacosis es una rara infección respiratoria causada por *C. psittacci*. Se contrae por exposición a especies aviarias infectadas, que pertenecen al género *psittacci*.

Microbiología

Es una bacteria intracelular obligada, inicialmente considerada como virus, pero ahora indentificada como bacteria debido a que tiene pared celular definida, es sensible a ciertos antibióticos y contiene ADN, ARN y ribosomas, a diferencia de los virus. La forma infecciosa de *Chlamydia* se denomina cuerpo elemental. *C. psittacci* es responsable de la psitacosis, tanto en el hombre como en las aves.

Patogénesis

Aunque la infección humana sigue habitualmente a la inhalación de excreciones de aves, puede ser contraída

tras el contacto con plumas, tejido y de forma más rara por picaduras. La transmisión persona a persona no es frecuente. El período de incubación varía entre 7-15 días. Las áreas pulmonares afectadas con más frecuencia son los lóbulos inferiores. Los bronquios y bronquiolos apenas se afectan, y suele respetarse la pleura.

Epidemiología

La psitacosis es una zoonosis de distribución mundial. El principal reservorio de *C. psittacci* es el loro (*psittakos*, en griego), pero cualquier especie de ave puede hospedar el organismo. Por esta razón algunos autores han sugerido el término ornitosis³⁵ como más apropiado.

Clínica

Manifestaciones pulmonares

La psitacosis es una enfermedad sistémica que se presenta de forma brusca con fiebre alta, cefalea, mialgias, faringitis no exudativa y epistaxis. Los síntomas respiratorios son predominantes, siendo lo más habitual la presencia de tos persistente que puede ser productiva o hemoptoica. A veces puede simular una neumonía bacteriana con dolor pleurítico, tos productiva, hemoptisis y signos físicos que incluyen consolidación y rones pleurales³⁶. La exploración física presenta fiebre alta, taquipnea y relativa bradicardia. Entre los hallazgos radiológicos el más común es la presencia de infiltrados parcheados, a veces reticulares, que rodean los hilios o envuelven los lóbulos inferiores. Son raras las imágenes de consolidación pulmonar o derrame pleural. La radiografía de tórax puede ser normal en el 30% de los casos.

Manifestaciones extrapulmonares

La psitacosis puede producir endocarditis, pericarditis, miocarditis y derrame pericárdico³⁷⁻³⁹. Otras manifestaciones son hepatitis, pancreatitis, fallo renal agudo y artritis. La artritis suele presentarse como una poliartrosis grave inflamatoria después de una enfermedad febril aguda con afectación de tobillos, rodillas, codos y hombros⁴⁰. Otras complicaciones incluyen anemia hemolítica, que puede requerir transfusión⁴¹, generalmente sin presencia de aglutininas frías. También puede presentarse con alteraciones en la piel consistentes en un exantema que recuerda al que aparece en la fiebre tifoidea o en la sarcoidosis, esplenomegalia, encefalitis, meningitis o crisis epilépticas.

Métodos diagnósticos

El diagnóstico se establece por cultivo del germen a partir de muestras de esputo, tejido o exudados o por un incremento de cuatro veces el título de anticuerpos contra *C. psittacci*. Los anticuerpos se elevan al final de la segunda semana de la enfermedad. El método serológico más utilizado es el test de fijación del complemento. Un título de 1:16 es presuntivo de evidencia de infección si se acompaña de una clínica compatible, ya que un 13% de la población rural tiene anticuerpos para *C. psittacci*.

El test de la PCR ha sido aplicado por Tong y Sillis⁴² para detectar *C. psittacci* y *C. pneumoniae*. Los resultados para *C. psittacci* ofrecen una especificidad baja con resultados discordantes. Dichos autores concluyen que la PCR debe ser considerada como complemento a los tests serológicos convencionales.

Tratamiento

C. psittacci es sensible a la tetraciclina y en menor grado al cloramfenicol y a la eritromicina. La respuesta a la tetraciclina es lenta y el beneficio no se aprecia hasta transcurridos algunos días desde el inicio del tratamiento. La dosis es de 2-4 g al día, repartidos en cuatro tomas hasta 10-14 días después de la defervescencia, dada la existencia del riesgo de recaídas. También es efectiva la doxiciclina 100 mg dos veces al día durante 14 días.

Chlamydia pneumoniae

Desde hace pocos años se conoce la existencia de una nueva especie de *Chlamydia*, distinta de *C. psittacci* y de *C. trachomatis*, con capacidad patógena sobre el tracto respiratorio superior e inferior. Inicialmente fue conocida como agente TWAR, término acuñado a partir del nombre de las dos primeras cepas aisladas en muestras humanas en la década de los sesenta. A partir de las primeras descripciones de brotes epidémicos esporádicos en colectividades cerradas, realizadas durante los años ochenta, se ha pasado a su reconocimiento como causa altamente prevalente de neumonía comunitaria, de distribución global y que afecta a casi todas las edades.

Microbiología

Considerada inicialmente como una variante de *C. psittacci* hoy día se ha podido demostrar un nivel suficiente de diferenciación morfológica, antigénica y genética con respecto a las otras dos especies de *Chlamydia*, suficiente como para ser considerada como una especie aparte. Así, los estudios mediante microscopía electrónica han demostrado que su forma infecciosa, o cuerpo elemental, tiene un aspecto piriforme característico, claramente distinto de la forma redondeada de las otras dos especies. Además, las cepas de *C. pneumoniae* no muestran reactividad cruzada con antígenos capsulares de las otras especies cuando se las expone a anticuerpos monoclonales contra aquéllos. Más recientemente, técnicas de biología molecular han confirmado la existencia de diferencias genómicas sustanciales con respecto a *C. psittacci*⁴³. A partir de 1987 se la reconoce como una especie aparte y más recientemente se le ha dado el nombre de *C. pneumoniae*.

Epidemiología

A la luz de los conocimientos actuales se trata de un patógeno intracelular obligado del que no se conocen reservorios en aves ni en otros animales. Se transmite

directamente entre personas por un mecanismo no aclarado. Se desconoce la duración del período de incubación. Los estudios serológicos practicados en países de distintas características geográficas y climáticas han demostrado la existencia de una elevada prevalencia de anticuerpos específicos, entre el 25 y el 50%, en la población general adulta, siendo algo más elevados en el sexo masculino. Los títulos de anticuerpos específicos son bajos en la primera infancia, pero sufren un rápido incremento en la adolescencia para alcanzar una meseta a partir de los 30-40 años, nivel que se mantiene hasta la vejez. Se cree que dicho patrón podría explicarse por la existencia de reinfecciones periódicas durante la edad adulta. Durante la década de los ochenta se produjeron diversas epidemias de neumonía en colectividades cerradas de Escandinavia en las que posteriormente se confirmó serológicamente su relación causal con *C. pneumoniae*⁴⁴. Idénticos hallazgos se repitieron en EE.UU. y Canadá^{45,46} y posteriormente en otros países.

En España, la experiencia publicada es aún escasa. Sin embargo, los primeros datos sugieren que *C. pneumoniae* puede tener una incidencia notable. Así Guerrero et al⁴⁷ publicaron una serie retrospectiva sobre 103 pacientes con neumonía comunitaria de procedencia multicéntrica, recogida entre 1979 y 1987, y que habían requerido ingreso hospitalario. El estudio serológico confirmó la existencia de seroconversión en 4 casos (3,9%), pero otros 59 casos (57,3%) mostraban títulos residuales frente a dicho organismo. Más recientemente, Almirall et al han publicado una serie prospectiva⁴⁸ sobre la etiología de la neumonía comunitaria en la población general de la comarca catalana del Maresme en la que de manera sorprendente *C. pneumoniae* resultó ser, con gran diferencia, la etiología más frecuente. Así, entre los 64 casos en los que se realizó serología para dicho organismo, en 16 se demostró seroconversión. Otros estudios actualmente en marcha van confirmando la hipótesis de que también en España *C. pneumoniae* puede ser una etiología frecuente.

Patogénesis

Básicamente parece tratarse de un patógeno de las vías respiratorias alta y baja, siendo capaz de dar lugar a faringoamigdalitis, laringitis, otitis, sinusitis, traqueobronquitis y neumonía. Curiosamente, a pesar de que la primera cepa fue aislada a partir de la conjuntiva no se ha descrito clínica ocular causada por este germen. Algunos trabajos han especulado sobre la posibilidad de que la infección bronquial por *C. pneumoniae* pueda generar hiperreactividad bronquial o incluso asma⁴⁹, o bien que dicho germen pueda ser una causa habitual de agudización en la EPOC⁵⁰. Una hipótesis aún más controvertida ha sido el posible papel de la infección por *C. pneumoniae* como desencadenante del proceso de aterosclerosis⁵¹. Éste ha sido sugerido a partir de diferencias en la prevalencia de serología positiva frente a dicho organismo entre la población afectada de coronariopatía y los individuos sanos. Otros trabajos han detectado inmunocomplejos conteniendo lipopolisacáridos de *C. pneumoniae* en placas de ateroma.



Clínica

La neumonía por *C. pneumoniae* se caracteriza por un cuadro clínico superponible al de la neumonía atípica en el que la fiebre sin escalofríos, la tos irritativa y la faringitis serían los datos más comunes. En algunos casos la historia clínica recoge un curso bifásico en el que una faringitis o laringitis preceden en 2 o 3 semanas al cuadro de traqueobronquitis o neumonía. En otros es característica la coexistencia de neumonía con laringitis⁵². En poblaciones jóvenes y más o menos cerradas dicha infección adopta unas características epidémicas, con un curso autolimitado totalmente indistinguible de la neumonía por *Mycoplasma*. En cambio, en la población general son más habituales los casos esporádicos que afectan a población de edad más avanzada y que dan lugar a un cuadro más grave. La exploración física suele detectar la presencia de crepitantes localizados, mientras que la radiología muestra en general condensaciones únicas de pequeño o mediano tamaño. La analítica general es inespecífica con una VSG habitualmente elevada y un recuento leucocitario variable.

Diagnóstico

El cultivo y aislamiento de *C. pneumoniae* son altamente laboriosos y no se emplean habitualmente como método diagnóstico en la clínica. La detección del organismo en muestras respiratorias mediante IFD con Ag monoclonales específicos adolece de una baja sensibilidad. Las técnicas de amplificación del ADN mediante PCR aparecen como el método idóneo para la detección de *C. pneumoniae* en muestras clínicas^{42,53}.

La infección por *C. pneumoniae* puede confirmarse mediante serología. Las técnicas habitualmente empleadas son la fijación del complemento y la microfluorescencia frente a IgM e IgG específicas. Se han descrito dos patrones característicos de seroconversión que corresponderían a la primoinfección y la reinfección⁵². Así, tal como muestra la tabla II, en la primoinfección se produce una respuesta IgM detectable mediante microfluorescencia a las 3 semanas del inicio de la clínica, mientras que la respuesta IgG es muy tardía, precisando 8 semanas para la seroconversión. Mediante fijación del complemento se puede observar una positividad cruzada con *C. psittacci* pero solamente en la primoinfección y no en las reinfecciones, que serán solamente detectables mediante microfluorescencia contra IgG. En la tabla III se resumen los criterios de positividad de la serología en la neumonía por *C. pneumoniae*.

Tratamiento

Si bien no existen estudios controlados que demuestren cuál es la mejor alternativa terapéutica, el tratamiento habitualmente recomendado consiste en eritromicina 2 g/día o tetraciclina 2 g/día durante 10-15 días. Estudios recientes in vitro sugieren una mayor eficacia de nuevos macrólidos como claritromicina o azitromicina^{54,55} así como también de quinolonas como ciprofloxacina o ofloxacina^{54,56}.

TABLA II
Patrones de respuesta serológica en la primoinfección y en la reinfección por *Chlamydia pneumoniae*

	Microimmunofluorescencia		Fijación del complemento (común para el género <i>Chlamydia</i>)
	IgM	IgG	
Primoinfección			
Muestra fase aguda	0	0	↑
Muestra convalecencia (3-4 semanas)	↑↑	0	↑↑
Muestra convalecencia (8 semanas)	↑	↑↑↑	↑
Reinfección			
Muestra fase aguda	0	↑	0
Muestra convalecencia	0	↑↑↑	0

TABLA III
Criterios de positividad serológica en la infección por *Chlamydia pneumoniae*

Microimmunofluorescencia
Infección aguda
Incremento superior o igual a cuatro veces el título inicial
Título IgM ≥ 16
Título IgG ≥ 512
Infección pasada
Título IgG > 16 pero < 512
Fijación del complemento para <i>Chlamydia</i> (no específico de <i>C. pneumoniae</i>)
Infección aguda
Incremento superior o igual a cuatro veces el título inicial
Título inicial ≥ 64

Coxiella burnetii

La infección por *C. burnetii*, habitualmente conocida por fiebre Q, es en realidad una infección sistémica en la que los síntomas respiratorios, y en particular la neumonía, se presentan con una frecuencia variable. Descrita por primera vez en Australia en la década de los treinta, posteriormente se ha confirmado su distribución a escala global.

Microbiología

El agente causal de la fiebre Q, o *Coxiella burnetii* es un patógeno intracelular obligado, relativamente parecido a *Mycoplasma*, aunque con algunas diferencias. Así, la infección aguda por *C. burnetii* no produce exantema, no requiere vectores para su transmisión y los anticuerpos generados no reaccionan de modo cruzado con las cepas de *Proteus* X (reacción de Weil-Felix). *C. burnetii* es altamente resistente a temperaturas elevadas así como a la sequedad y a algunos desinfectantes químicos, pudiendo permanecer vivo en el suelo o en restos animales durante meses⁵⁷. Existen dos formas o fases de *C. burnetii*: la denominada fase I, más virulenta, y la fase II más atenuada. Entre ambas existen diferencias en la composición de los lipopolisacáridos de la pared

pero no en cambio en los plásmidos que se han podido identificar en dicho organismo y cuya función no ha sido aclarada.

Epidemiología

En principio se trata de una infección propia del ambiente rural, especialmente cuando hay contacto con animales ungulados como ovejas, cabras y ganado vacuno aunque también se ha aislado en otros animales. Es posible aislar *C. burnetii* en múltiples tejidos animales, así como en la leche, heces y orina, pero las máximas concentraciones se alcanzan en los restos placentarios⁵⁸. *C. burnetii* es altamente contagioso para los seres humanos a través de la inhalación de aerosoles infectados. Excepcionalmente también son posibles otras formas de transmisión a través de picaduras y heridas, o bien tras la ingesta de leche contaminada. A pesar de ser más frecuente en las áreas rurales puede detectarse en población urbana, probablemente por adquisición durante períodos recreacionales en ambientes rurales. Se ha sugerido también la posibilidad de que el contacto con mascotas urbanas como los gatos pueda ser origen del contagio, sobre todo en períodos concretos como el parto^{59,60}. La infección entre seres humanos parece que es excepcional.

En nuestro país existen diversos trabajos^{61,62} que demuestran que en comunidades como el País Vasco *C. burnetii* es responsable de brotes epidémicos en ambientes rurales, especialmente en invierno-primavera. Ello ha sido relacionado en algunos casos con los períodos de trashumancia de las ovejas que en primavera coincide además con la época de parto.

Clínica

Tras la inhalación de los aerosoles contaminados los organismos proliferan en el pulmón hasta que al fin alcanzan el torrente sanguíneo. A partir de este punto el cuadro clínico puede ser muy variado, siendo al parecer la neumonía una de las manifestaciones más habituales^{58,62}. En otros casos la seroconversión es totalmente asintomática.

La neumonía por *C. burnetii* suele consistir en un cuadro clínico relativamente súbito con fiebre elevada, escalofríos y trancazo. La cefalea intensa es habitual acompañando a mialgias, dolores abdominales y sensación nauseosa. Los síntomas respiratorios altos como la faringoamigdalitis o bajos como la tos irritativa son frecuentes quedando más o menos diluidos en el cuadro sistémico. En escasas ocasiones el paciente refiere dolor pleurítico⁶². La exploración física habitualmente es poco expresiva aunque en algunos casos detecta la presencia de crepitantes finos localizados. La presencia de hepatosplenomegalia puede ser orientadora. El recuento leucocitario es generalmente normal. La presencia de transaminitis apoya el diagnóstico. Desde el punto de vista radiológico la presentación es variable siendo totalmente superponible a la de *Mycoplasma pneumoniae*. La presencia de un pequeño derrame pleural no es rara. El cuadro descrito puede autolimitarse al cabo de 2 se-

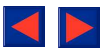
manas. En ocasiones el tratamiento antibiótico no parece tener grandes efectos sobre dicho curso. Raramente la neumonía por *C. burnetii* adopta un curso rápidamente progresivo que puede culminar en fracaso respiratorio.

Aparte de la neumonía, la fiebre Q puede adoptar múltiples formas de presentación siendo particularmente frecuente la hepatitis, asociada o no a neumonía, y que histológicamente se caracteriza por la presencia de granulomas. Otras manifestaciones incluyen afectación cardíaca: pericarditis, derrame pericárdico, miocarditis y endocarditis; manifestaciones vasculares: trombosis venosa profunda con posible TEP, arteritis y tromboangitis ocliterante; neurológicas: meningitis, neuropatía, y diversos trastornos oculares, óticos, o articulares, entre otros. Frecuentemente la fiebre Q puede presentarse en forma de un síndrome febril de origen desconocido.

La endocarditis es la forma habitual de presentación de la denominada forma crónica de la fiebre Q. En estos casos la fiebre puede no estar presente. La presencia de hepatosplenomegalia, acropaquia y raramente un exantema purpúrico puede ser significativa. La analítica suele mostrar hipergammaglobulinemia, VSG muy elevada y microhematuria. Los hemocultivos seriados son negativos. El estudio ecocardiográfico habitualmente confirma la existencia de endocarditis de las válvulas izquierdas, en particular de la aórtica. En muchos casos es necesario un recambio valvular a fin de corregir los trastornos hemodinámicos y asegurar la completa curación de la infección.

Diagnóstico

El antecedente epidemiológico de contacto permanente o esporádico con el ambiente rural entre 2-4 semanas antes del inicio de una clínica "atípica" debe de alertar sobre esta etiología. Dado que el cultivo plantea dificultades técnicas y conlleva ciertos riesgos está disponible únicamente en centros de experimentación. La presencia del organismo en muestras biológicas puede ser detectada mediante fluorescencia directa⁶³. En la práctica, sin embargo, la sospecha diagnóstica se confirma mediante serología. Las técnicas serológicas habitualmente empleadas en el diagnóstico de la infección aguda son la fijación del complemento, la microaglutinación, la microfluorescencia y más recientemente ELISA. Habitualmente se acepta como diagnóstico un incremento de los títulos de anticuerpos frente a fase II igual o superior a cuatro veces al inicial. Se ha utilizado la inmunofluorescencia indirecta frente a IgM para confirmar el diagnóstico de infección aguda con una sola muestra sanguínea. Sin embargo, los títulos de IgM específica pueden permanecer elevados durante períodos incluso superiores a un año, lo que podría inducir a un error de interpretación⁶⁴. La existencia de una infección crónica puede verse confirmada ante un título de IgG igual o superior a 1:200 frente a antígenos de fase I mediante fijación del complemento. Recientemente se han desarrollado técnicas de ELISA para la detección de IgM, IgG e IgA para antígenos de fases I y II⁶⁵.

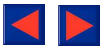


Tratamiento

La tetraciclina y la eritromicina son los antibióticos más frecuentemente empleados. Algunos estudios sugieren una mayor eficacia de las tetraciclinas frente a eritromicina. En un estudio prospectivo y aleatorizado Sobradillo et al⁶⁶ observaron cómo la fiebre desaparecía más rápidamente en el grupo tratado con doxiciclina comparado con el que recibió eritromicina. Sin embargo, no hubo diferencias en lo referente a otros datos evolutivos. El cloramfenicol también se ha mostrado eficaz. El cotrimoxazol y la rifampicina también han sido usados con éxito en el tratamiento de las formas crónicas. Trabajos recientes han demostrado la eficacia in vitro de las quinolonas.

BIBLIOGRAFÍA

- Tuazon C, Murray HW. Atypical pneumonias. En: Pennington J, editor. Respiratory infections: diagnosis and management (3.^a ed.). Nueva York: Raven Press, 1994; 407-433.
- Pumarola A. Micoplasmas. En: Pumarola A, editor. Microbiología y parasitología médica. Barcelona: Ed. Salvat 1984; 525-531.
- Couch RB. *Mycoplasma pneumoniae*. En: Pumarola A, editor Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, editores. Principles and practice of Infectious Diseases. Nueva York: Churchill Livingstone, 1990; 1.447-1.458.
- Levine DP, Lener AM. The clinical spectrum of *M. pneumoniae* infections. Med Clin Nord Am 1978; 62: 961-978.
- Tumbeiro, Arias MR, Fernández E. Neumonías atípicas. Patología del aparato respiratorio. Santiago de Compostela: Ed. Luzán 1993; 119: 13-27.
- Foy HM, Nugent CG, Kenny GE, McMahan R, Grayston JT. Repeated *M. pneumoniae* pneumonia after 4 1/2 years. JAMA 1971; 216: 671-672.
- Fernald GW. Immunologic aspects of experimental *M. pneumoniae* infection. J Infect Dis 1969; 119: 255-266.
- Bibenfeld G, Norberg R. Circulating immune complexes in mycoplasma infection. J Immunol 1974; 112: 413-415.
- Ausina V, Coll P, Sambeat A, Puig I, Condom MJ, Lunquin M et al. Prospective study on the etiology of community acquired pneumonia in children and adults in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7: 343-347.
- Marrie TJ. *M. pneumoniae* pneumonia requiring hospitalization, with emphasis on infection in the elderly. Arch Intern Med 1993; 153: 488-494.
- Murray HW, Masur H, Senterfit LB, Roberts RB. The protean manifestation of *M. pneumoniae* infections in adults. Am J Med 1975; 58: 229-242.
- Kingston JR, Chanock RM, Mufson MA. Eaton agent pneumonia. JAMA 1961; 176: 118-123.
- Rasch JR, Mogabgad WJ. Therapeutic effect of erythromycin on *M. pneumoniae* pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 1965; 5: 683-699.
- Shames JM, George RB, Holliday WB, Rasch JR, Mogabgad WJ. Comparison of antibiotics in the treatment of mycoplasmal pneumonia. Arch Intern Med 1970; 125: 680-684.
- Slotkin RI, Clyde WA, Denny FW. The effects of antibiotics on *M. pneumoniae* in vitro and in vivo. Am J Epidemiol 1967; 86: 225-237.
- Wenzel RP, Hendley JO, Dodd WK, Gwaltney JM. Comparison of josamycin and erythromycin in the therapy of *M. pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1976; 10: 899-901.
- Feizi T. Cold agglutinins, the direct Coomb's test and serum immunoglobulins in *M. pneumoniae* infections. Ann NY Acad Sci 1967; 143: 801-812.
- Devos M, VanNimmen L, Baelte G. Disseminated intravascular coagulation during fatal *M. pneumoniae* infection. Acta Hematol 1974; 52: 120-125.
- Grayston JT, Foy HM, Kenny GE. Mycoplasmas (PPLO) in human disease. DM 1967.
- Sands MJ, Satz JE, Turner WE, Saloff LA. Pericarditis and myopericarditis associated with active *M. pneumoniae* infection. Ann Intern Med 1977; 86: 544-548.
- Hodges GR, Fass RJ, Saslaw S. Central nervous system disease associated with *M. pneumoniae* infection. Arch Intern Med 1972; 130: 277-282.
- Smith TF. *M. pneumoniae* infections: diagnoses based on immunofluorescence titer of IgG and IgM antibodies. Mayor Clin Proc 1986; 61: 830.
- Hirschberg L, Krook A, Pettersson CA, Vikerfors T. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *M. pneumoniae*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7: 420.
- Bello S, Chacón E, Omeñaca M, Esteban A, Gascón M. Diagnóstico precoz de la neumonía por *M. pneumoniae* mediante la detección de IgM: estudio de dos técnicas serológicas. Arch Bronconeumol 1993; 29: 373-378.
- Leland DS, Barth KA, Cunninham EB. Comparison of the Seradyn Color Ve Passive Agglutination test and complement fixation for detection of *M. pneumoniae* antibodies. J Clin Microbiol 1993; 31: 1.013-1.015.
- Manresa F, Dorca J. *Mycoplasma, Coxiella* and chlamydial infection. Curr Opin Infect Dis 1994; 7: 173-177.
- Buck GE, O'Hara LC, Summersgill JT. Rapid, sensitive detection of *M. pneumoniae* in simulated clinical specimens by DNA amplification. J Clin Microbiol 1992; 30: 3.280-3.283.
- Kai M, Kamita S, Yabe H, Takakura I, Shiozawa K, Ozawa A. Rapid detection of *M. pneumoniae* in clinical samples by polymerase chain reaction. J Med Microbiol 1993; 38: 166-170.
- Skakni L, Sardet A, Just J, Landman-Parker J, Costil J, Moniot-Ville N et al. Detection of *M. pneumoniae* in clinical samples from pediatric patients by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol 1992; 30: 2.638-2.643.
- Williamson J, Marmion BP, Worswick DA, Kox TW, Tannock G, Herd R et al. Laboratory diagnosis of *M. pneumoniae* infection antigen capture and PCR-gene amplification for detection of the mycoplasma: problems of clinical correlation. Epidemiol Infect 1992; 109: 519-537.
- Grayston JT, Kenny GE, Foy HM, Kronmal RA, Alexander ER. Epidemiological studies of *M. pneumoniae* infections in civilians. Ann NY Acad Sci 1967; 143: 436-446.
- Cassell GH, Lerner J, Waites KB, Pate MS, Duffy LB, Watson HL et al. Efficacy of clarithromycin against *M. pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 1991; 27 suppl A: 47-59.
- Schonwald S, Gunjaca M, Kolaony-Babio L, Car V, Gosev M. Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of atypical pneumonias. J Antimicrob Chemother 1990; 25 suppl A: 123-126.
- Dallo SF, Su CJ, Horton JR, Baseman JB. Identification of P1 gene domain containing epitope(s) mediating *M. pneumoniae* cytoadherence. J Exp Med 1988; 167(2): 718-723.
- Meyer KF. The ecology of psittacosis and ornithosis. Medicine 1942; 21: 175-206.
- Schaffner W, Drutz DJ, Duncan GW, Koenig MG. The clinical spectrum of endemic psittacosis. Arch Intern Med 1967; 119: 433-443.
- Vosti GJ, Roffward H. Myocarditis and encephalitis in a case of unsuspected psittacosis. Ann Intern Med 1961; 54: 764-776.
- Levison DA, Guthrie W, Ward C, Green DM, Robertson PGC. Infective endocarditis as part of psittacosis. Lancet 1971; 2: 844-846.
- Page SR, Stewart JT, Bernstein JJ. A progressive pericardial effusion caused by psittacosis. Br Heart J 1988; 60: 87.
- Cooper SM, Ferriar JA. Reactive arthritis and psittacosis. Am J Med 1986; 81: 555-557.
- Schaffner W. *C. psittacci* (psittacosis). En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, editores. Principles and practice of Infectious Diseases (3.^a ed.). Nueva York: Churchill Livingstone, 1990; 1.440.
- Tong CYW, Sillis M. Detection of *C. pneumoniae* and *C. psittacci* in sputum samples by PCR. J Clin Pathol 1993; 46: 313-317.
- Campbell LA, Kuo CC, Grayston JC. Characterization of the new *Chlamydia* agent TWAR as the unique organism by restriction endonuclease analysis and DNA-DNA hybridization. J Clin Microbiol 1987; 26: 1.911-1.916.
- Mordhorst CH, Wang SP, Grayston JT. Epidemic "ornithosis" and TWAR infection. Denmark 1976-85. Chlamydial infections. Cambridge: Cambridge University Press, 1986; 325-328.



45. Grayston JT, Kuo CC Wang SP, Altman J. A new *Chlamydia psittaci* strain TWAR isolated in acute respiratory infections. *N Engl J Med* 1986; 315: 161-168.
46. Marrie TJ, Grayston JT, Wang SP, Kuo CC. Pneumonia associated with the TWAR agent strain of *Chlamydia*. *Ann Intern Med* 1987; 106: 507-511.
47. Guerrero A, Wang SP, González Sáenz, Quereda C, Grayston JT. Prevalencia de la infección por *Chlamydia pneumoniae* en las neumonías de una muestra de población hospitalaria española. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 285-286.
48. Almirall J, Morató I, Riera F, Verdaguer A, Priu R, Coll P. Incidence of community-acquired pneumonia and *Chlamydia pneumoniae* infection: a prospective multicentre study. *Eur Respir J* 1993; 6: 14-18.
49. Hahn DL, Dodge R, Golubjanitkov R. Association of *Chlamydia pneumoniae* infection with wheezing, asthmatic bronchitis and adult-onset asthma. *JAMA* 1991; 266: 225-230.
50. Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, Negretto GG, Magliano E, Pozzoli R. *Chlamydia pneumoniae* infection with exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Resp J* 1993; 6: 19-22.
51. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH. Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 983-986.
52. Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *Chest* 1989; 95: 664-669.
53. Holland SM, Gaydos CA, Quinn TC. Detection and differentiation of *Chlamydia trachomatis*, *C. psittaci* and *C. pneumoniae* by DNA amplification. *J Infect Dis* 1990; 162: 984-987.
54. Chirgwin K, Roblin PM, Hammerschlag MR. In vitro susceptibilities of *C. pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1.634-1.635.
55. Welsh LA, Gaydos CA, Quinn TC. In vitro evaluation of activities of azithromycin, erythromycin and tetracycline against *C. trachomatis* and *C. pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 291-294.
56. Lipsky BA, Tack KJ, Kuo C, Wang SP, Grayston JT. Ofloxacin treatment of *Chlamydia pneumoniae* lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1990; 89: 722-724.
57. McCaul TF, Williams JC. Development cycle of *Coxiella burnetii*. *J Bacteriol* 1981; 147: 1.063-1.076.
58. Sawyer LA, Fishbein DB, McDade JE. Q fever: current concepts. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 935-946.
59. Langley JM, Marrie JT, Covert A, Wang DM, Williams JC. Pocker's player pneumonia: an urban outbreak of Q fever following exposure to a parturient cat. *N Engl J Med* 1988; 319: 354-356.
60. Marrie JT, Durant H, Williams JC. Exposure to parturients cats: a risk factor for acquisition of Q fever in maritime Canada. *J Infect Dis* 1988; 158: 101-108.
61. Sobradillo V, Aguirre C, Villate JL, Antoñana JM, Montejo M, Cisterna R. Fiebre Q: brote epidémico en el País Vasco. *Med Clin (Barc)* 1983; 80: 3-6.
62. Sobradillo V, Ansola P, Baranda F, Corral C. Q fever pneumonia: a review of 164 community-acquired cases in the Basque Country. *Eur Respir J* 1989; 2: 263-266.
63. Ormsbee RA. Q fever rickettsia. En: Horsfall FL, Tamm EI, editores. *Viral and rickettsial infection in man* (4.^a ed.). Filadelfia: J.B. Lippincott, 1965.
64. Peter O, Dubruis G, Burgdorfer W, Peacock M. Evaluation of the complement fixation and indirect immunofluorescence tests in the early diagnosis of primary fever. *Eur J Clin Microbiol* 1985; 4: 394-396.
65. Peter O, Dupuis G, Bea D, Luthy R, Nicolet J, Burgdorfer W. ELISA for the diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1.978-1.982.
66. Sobradillo V, Zalacaín R, Capelastegui A, Uresandi F, Corral J. Antibiotic treatment of pneumonia due to Q fever. *Thorax* 1992; 47: 276-278.