

Fiebre Q

B. ROCA

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Castellón. Departamento de Medicina. Universidad de Valencia

Q FEVER

RESUMEN

La fiebre Q es una zoonosis producida por *Coxiella burnetii*. Se transmite al hombre principalmente a través de aerosoles generados a partir de los productos del parto de las vacas y de otros animales. Clínicamente se caracteriza por un síndrome febril agudo, acompañado de neumonitis y hepatitis. También puede presentarse con un cuadro crónico de endocarditis. El diagnóstico suele realizarse mediante la serología. La forma aguda responde bien al tratamiento con tetraciclinas u otros antibióticos, pero la endocarditis es mucho más difícil de tratar, y su pronóstico es malo.

PALABRAS CLAVE: Zoonosis. Fiebre Q. Endocarditis.

ABSTRACT

Q fever is a zoonosis caused by Coxiella burnetii. The infection is transmitted to humans mainly through aerosols generated from products of delivery of cows and other animals. Generally the disease presents acutely with fever, pneumonitis and hepatitis. But chronic endocarditis is also a possible occurrence. Diagnosis is usually made by serology. The acute form of the infection responds well to tetracyclines and other antibiotics. But endocarditis is difficult to treat, and its prognosis is grim.

KEY WORDS: Zoonosis. Q fever. Endocarditis.

Roca B. Fiebre Q. An Med Interna (Madrid) 2007; 24: 558-560.

AGENTE ETIOLÓGICO

La fiebre Q está producida por la rickettsia *Coxiella burnetii*, que es un coco-bacilo gram-negativo, intracelular obligado, de un tamaño aproximado de 0,2 por 0,7 micras. Posee dos formas antigénicas, conocidas como fase I, que es muy contagiosa y patógena, y fase II, que es inocua. Crece exclusivamente en fagolisosomas de células eucariotas. Es capaz de formar esporas, lo cual le permite sobrevivir mucho tiempo en ambientes adversos, como por ejemplo el suelo (1).

Este microorganismo, debido a su gran contagiosidad, se encuentra entre los potencialmente utilizables como arma de bioterrorismo (2).

EPIDEMIOLOGÍA

Las principales fuentes de infección de fiebre Q son las vacas, las ovejas y las cabras, pero también pueden serlo otros muchos animales, entre los que figuran los domésticos. Los reservorios de la enfermedad son esos mismos animales, y también las aves y las garrapatas.

C. burnetii se localiza principalmente en el útero y en las glándulas mamarias de las hembras de los animales, y en ellos la infección se activa durante la gestación, de modo que en la

placenta se encuentran altas concentraciones del microorganismo. Durante el parto el germen se dispersa en forma de aerosol y se deposita en el suelo. Como en el suelo puede persistir viable, a partir del mismo y durante varias semanas pueden generarse nuevos aerosoles contagiosos. Estos aerosoles, si existe viento, pueden desplazarse y producir infecciones a bastantes kilómetros de distancia de donde se han generado. Los huéspedes susceptibles se contagian principalmente a través de la inhalación de dichos aerosoles.

Otra vía importante de contagio es la ingesta de leche de las hembras de los animales infectados. Se han descrito casos de transmisión humana, a partir de mujeres durante el parto, a partir de cadáveres durante la realización de la necropsia y mediante transfusiones. También se cree que puede transmitirse por vía sexual y a través de piel.

Las personas que realizan actividades que suponen contacto con animales, como matarifes, veterinarios, etc., poseen especial riesgo de contagio. La exposición a los animales recién nacidos y a las placetas supone el principal riesgo de infección.

La fiebre Q es más frecuente en adultos que en niños, y también es más común en varones que en mujeres. La enfermedad está presente en prácticamente todo el mundo, aunque existen variaciones en la incidencia y en la forma de presentación entre las distintas regiones. En España se ha descrito la enfermedad en la mayoría de regiones, pero existen también

grandes variaciones en la incidencia y en la forma de presentación de unos lugares a otros (3-6).

PATOGENIA

La fiebre Q puede adoptar dos formas, una aguda y otra crónica. La primera se caracteriza una reacción inflamatoria intensa y por la existencia de un escaso número de microorganismos, que además son eliminados con rapidez. La segunda se caracteriza por una reacción inflamatoria mucho menos intensa y por la presencia de gran cantidad de microorganismos, que además no son completamente eliminados. Diversos factores del huésped, entre los que destacan las integrinas, la interleucina 10 y el factor de necrosis tumoral juegan un importante papel en el desarrollo de una modalidad u otra de reacción inflamatoria. También son importantes para ello el tamaño y la patogenicidad del inóculo, y la vía de contagio de la infección (7).

CLÍNICA

En la tabla I se resumen las manifestaciones más importantes de las dos modalidades clínicas de fiebre Q. A continuación se describen detalladamente ambos cuadros (8).

TABLA I

RESUMEN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA FIEBRE Q

Enfermedad aguda

Fiebre
Cefalea
Astenia
Hepatitis
Neumonía
Otras menos frecuentes

Enfermedad crónica

Endocarditis
Otras menos frecuentes

ENFERMEDAD AGUDA

El periodo de incubación de esta modalidad de infección es de 5 a 30 días aproximadamente. Los síntomas más comunes son fiebre, cefalea intensa y astenia importante. También puede haber escalofríos, sudor profuso, dolor torácico, mialgias, náuseas, vómitos y diarrea (9).

En más de la mitad de pacientes se produce una hepatitis y en cerca de la mitad una neumonía, ambas causadas por la propia *C. burnetii*. En la cuarta parte de casos coinciden los dos procesos. Es posible que el contagio por medio de la inhalación favorezca el desarrollo de neumonías, y que el contagio mediante la ingesta de leche favorezca el desarrollo de hepatitis.

Otras manifestaciones menos frecuentes son las erupciones cutáneas, pericarditis, endocarditis, tromboflebitis, orquitis, anemia hemolítica, síndrome hemolítico-urémico, pancreatitis, paniculitis mesentérica, rotura espontánea del bazo y diversas afecciones del sistema nervioso central entre las que figuran la neuritis óptica, el síndrome de Guillain-Barré y la secreción ina-

propia de hormona antidiurética (ADH) (10). En mujeres gestantes puede ocasionar abortos o partos prematuros.

En los análisis puede haber trombocitopenia, pero también trombocitosis importante especialmente durante la recuperación. En pacientes con hepatitis hay elevación de la bilirrubina y de las enzimas hepáticas. También pueden detectarse anticuerpos anti-fosfolípido. Las radiografías de tórax pueden mostrar opacidades pulmonares como las de las neumonías de otras etiologías. En esta enfermedad son también comunes las opacidades redondeadas múltiples, similares a las que pueden ocurrir en las endocarditis tricuspídeas. Más raramente puede haber adenopatías mediastínicas.

Los estudios anatomopatológicos muestran una granulomatosis difusa hepática en casos de hepatitis y un infiltrado inflamatorio intersticial pulmonar en casos de neumonías.

La fiebre Q es la única rickettsiosis que habitualmente no se acompaña de una erupción cutánea. En algunos enfermos, tras la resolución de la enfermedad persiste un estado crónico de astenia, que puede durar varios años; en estos pacientes con frecuencia es detectable el ADN del microorganismo. Un porcentaje considerable de infecciones por *C. burnetii* son asintomáticas, especialmente en niños.

La duración de estos cuadros agudos de fiebre Q varía de unos días a pocas semanas en la mayor parte de los casos.

En pacientes con fiebre Q aguda está indicado realizar una ecocardiografía, para comprobar si existen valvulopatías. En caso de que existan, es fundamental administrar el tratamiento indicado, y realizar un seguimiento adecuado, para comprobar la ulterior negativización de la serología (11).

ENFERMEDAD CRÓNICA

La forma crónica de la fiebre Q es poco frecuente, y la mayoría de las veces consiste en una endocarditis. Suele ocurrir en pacientes con valvulopatías, insuficiencia renal u otras inmunodeficiencias preexistentes, y se presenta habitualmente con cuadros prolongados de astenia y febrícula. La válvula aórtica es la más comúnmente afectada. La ecocardiografía detecta vegetaciones valvulares en muchos menos casos que en las endocarditis de otras etiologías; además las vegetaciones generalmente son más pequeñas y tienen una morfología nodular. Por ello, es necesario un alto índice de sospecha para diagnosticar correctamente esta enfermedad. Su posible existencia debe considerarse en todos los casos de endocarditis con hemocultivos negativos.

Otros cuadros clínicos que deben hacer sospechar una posible endocarditis por *C. burnetii* son las erupciones purpúricas, los accidentes vasculares, la insuficiencia renal o la insuficiencia cardíaca, especialmente cuando se presenten en pacientes con valvulopatías y no haya otras explicaciones razonables para su aparición. Otras manifestaciones de la fiebre Q crónica, en la mayoría de casos relacionadas con la propia endocarditis, son la hepatomegalia y la esplenomegalia (12).

Más raramente la fiebre Q se manifiesta con infecciones de prótesis vasculares o de aneurismas arteriales, con osteomielitis y con infecciones de heridas.

En los análisis suelen estar alterados los reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular. Es bastante característica la elevación importante de los niveles de gammaglobulinas, y con frecuencia son positivos el factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares. También suelen estar aumentadas las enzimas hepáticas y la creatinina (13).

DIAGNÓSTICO

C. burnetii puede aislarse a partir de extensiones de sangre o de muestras de tejidos, sin embargo las técnicas necesarias para ello no suelen realizarse en la mayoría de laboratorios, debido al riesgo de contagio que conllevan.

También existen procedimientos diagnósticos basados en técnicas moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para la detección del ADN del microorganismo en distintos especímenes, sin embargo su empleo no se halla muy difundido por ahora (14).

La serología continúa siendo el procedimiento diagnóstico más empleado. De las distintas modalidades existentes, la más recomendable es la basada en la inmunofluorescencia indirecta, que debe ir precedida de la adsorción del factor reumatoide. Para establecer el diagnóstico de enfermedad aguda es necesario demostrar un aumento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos entre la fase aguda y la de convalecencia. Y para establecer el diagnóstico de enfermedad crónica, con un cuadro clínico compatible, suele ser suficiente con detectar un título de anticuerpos frente a antígenos de fase I de tipo IgG igual o superior a 1:800. También es característico de la enfermedad crónica que el título de anticuerpos IgG frente a antígenos de fase I sea mucho más alto que el de dichos anticuerpos frente a antígenos de fase II, justo al contrario de lo que sucede en la enfermedad aguda (15).

TRATAMIENTO

El tratamiento más empleado para la fiebre Q aguda consiste en doxiciclina a la dosis de 100 mg cada 12 horas durante 14 días, con el cual se consigue la curación en la mayor parte de casos. En mujeres gestantes se recomienda administrar trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de 160-800 mg cada 12 horas durante todo el embarazo (16).

La fiebre Q crónica debe tratarse con al menos dos antibióticos, como doxiciclina 100 mg cada 12 horas más rifampicina 300 al día, o bien doxiciclina 100 mg cada 12 horas más hidroxiquina 600 mg al día. En general se recomienda administrar este tratamiento durante al menos 3 años, y retirarlo únicamente cuando los anticuerpos frente a los antígenos de fase I presentan un título inferior a 1:50 en el caso de los IgA o inferior a 1:200 en el caso de los IgG. Las pautas que incluyen hidroxiquina es posible que no requieran un periodo de administración tan prolongado, pero precisan el control de los niveles plasmáticos del fármaco, que deben encontrarse entre 0,8 y 1,2 microgramos por ml. La cirugía de sustitución valvular es necesaria en muchos casos de endocarditis (17).

PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad aguda es bueno, y lo habitual es la curación del cuadro, incluso sin tratamiento (18). Por el contrario la enfermedad crónica, y en concreto la endocarditis, tiene mal pronóstico, con porcentajes de fallecimiento de hasta la mitad de los casos en algunas series.

PREVENCIÓN

Para prevenir la fiebre Q es fundamental la adecuada manipulación de los desechos de animales, y la pasteurización de la leche. También es conveniente el aislamiento respiratorio y de contacto de los pacientes con enfermedad aguda.

Existe una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad, que puede ser especialmente útil en las personas más expuestas a la infección, debido a sus actividades profesionales. Por ahora esta vacuna no está ampliamente disponible (19).

Bibliografía

1. Glazunova O, Roux V, Freylikman O, Sekeyova Z, Fournous G, Tyczka J, et al. Coxiella burnetii genotyping. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1211-7.
2. Madariaga MG, Rezaei K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever: A biological weapon in your backyard. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 709-21.
3. 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.
4. Ramosa JM, Masía M, Rodríguez JC, Gutiérrez F. Fiebre Q aguda en la Comunidad Valenciana. Estudio de 30 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 512-3.
5. Alarcón A, Villanueva JL, Viciano P, López-Cortés L, Torronteras R, Bernabeu M, et al. Q fever: epidemiology, clinical features and prognosis. A study from 1983-1999 in the South of Spain. *J Infect* 2003; 47: 110-6.
6. Bolanos M, Santana OE, Ángel-Moreno A, Pérez-Arellano JL, Liminana JM, Serra-Majem L, et al. Seroprevalence of infection by Coxiella burnetii in Canary Islands (Spain). *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 259-62.
7. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 219-26.
8. Walker DH, Raoult D, Dumler JS, Marrie T. Rickettsial Diseases. En: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition. Disponible en: <http://www.accessmedicine.com/>
9. Oren I, Kraoz Z, Hadani Y, Kassiss I, Zaltzman-Bershadsky N, Finkelstein R. An outbreak of Q fever in an urban area in Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 338-41.
10. Kofteridis DP, Mazokopakis EE, Tselentis Y, Gikas A. Neurological complications of acute Q fever infection. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 1051-4.
11. Healy B, Llewelyn M, Westmoreland D, Lloyd G, Brown N. The value of follow-up after acute Q fever infection. *J Infect*. 2005 Sep 19; (Epub ahead of print).
12. 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.
13. Houpiikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: Etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 162-73.
14. Rolain JM, Raoult D. Molecular detection of Coxiella burnetii in blood and sera during Q fever. *QJM* 2005; 98: 615-7.
15. Slaba K, Skultety L, Toman R. Efficiency of various serological techniques for diagnosing Coxiella burnetii infection. *Acta Virol* 2005; 49: 123-7.
16. Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q fever during pregnancy: Diagnosis, treatment, and follow-up. *Arch Intern Med* 2002; 162: 701-4.
17. Salamand AC, Collart F, Caus T, Casalta JP, Mouly-Bandini A, Monties JR, et al. Q fever endocarditis: Over 14 years of surgical experience in a referral center for rickettsioses. *J Heart Valve Dis* 2002; 11: 84-90.
18. Sampere M, Font B, Font J, Sanfeliu I, Segura F. Q fever in adults: Review of 66 clinical cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 108-10.
19. Hutson B, Deaker RA, Newland J. Vaccination of cattle workers at risk of Q fever on the north coast of New South Wales. *Aust Fam Physician* 2000; 29: 708-9.