



NEUMONIA POR FIEBRE Q EN ESPAÑA

V. SOBRADILLO, P. ANSOLA y F. BARANDA

Sección de Neumología. Hospital Cruces. Bilbao.

La fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial descrita inicialmente por Derrick en 1937 en Australia^{1,2} y que toma su nombre de la inicial de la palabra inglesa «Query» (interrogante, pregunta). Está producida por la *Coxiella burnetii*, microorganismo de características peculiares aunque muy semejante a las rickettsias. La infección puede manifestarse de forma epidémica o esporádica como una enfermedad febril aguda autolimitada o presentarse de forma crónica³⁻⁶.

Este organismo se aísla por primera vez en nuestro país en 1949^{7,8}, describiéndose tres años más tarde los primeros cuatro casos entre el personal de laboratorio que trabajaba con dichos microorganismos⁹. Hasta 1981 esta enfermedad se ha considerado en España como una rareza clínica describiéndose únicamente casos aislados¹⁰⁻¹³. Sin embargo, en estos últimos cinco años se han descrito diversas series de enfermos con fiebre Q aguda en Madrid¹⁴⁻¹⁶, Barcelona^{17,18}, Sevilla^{19,20} y especialmente en el País Vasco donde se han publicado brotes epidémicos en Vizcaya²¹⁻²³, Guipúzcoa^{24,25} y Alava²⁶. Estas publicaciones demuestran de forma contundente que la fiebre Q es una enfermedad habitual en nuestro medio y que debe ser tenida muy presente en el diagnóstico diferencial de diversos procesos, especialmente por su frecuencia, neumonías y fiebre sin focalidad con impresión clínica de benignidad, ya que el germen es sensible a diversos antibióticos. Además su diagnóstico es importante porque, aunque no esté demostrado, es posible que un tratamiento correcto impida la aparición de las formas crónicas, poco frecuentes pero que cursan con mortalidad muy elevada^{6,27,28}.

Circunscribiendo el tema a la neumonía por fiebre Q, las características clínicas y radiológicas no permiten diferenciarla de las neumonías «atípicas» producida por otros gérmenes y son solamente los datos epidemiológicos los que permiten sospecharla y dan la base para la instauración de un tratamiento etiológico (tabla I).

Microorganismo responsable

La *C. burnetii* es un microorganismo intracelular obligado, pleomórfico con dimensiones entre 0,25 y 1,25 u. Al ser negativo se tiñe mal por la tinción de Gram pero toma bien las tinciones de Giemsa, Machiarello y Giménez. Este germen se diferencia en varios aspectos de otros miembros del género Rickettsia. Por ejemplo, es filtrable, no induce la formación de anticuerpos frente a Proteus X, no precisa artrópodo vector para su transmisión al hombre y sólo ocasionalmente provoca lesiones cutáneas^{29,30}. Además es muy resistente a diversos agentes físicos y químicos que destruyen a la mayoría de las rickettsias habiéndose encontrado después de 18 meses en heces secas de garrapatas y después de 30 a 42 meses en leche o agua²⁹. Para su aislamiento se requiere inoculación de muestras a animales de experimentación, cultivo en huevos embrionados o medios hísticos.

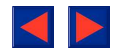
La *C. burnetii* es única entre las rickettsias en presentar el fenómeno de variación de fase dependiendo del huésped en que asiente^{30,31}. El microorganismo que se ha aislado recientemente en infección natural o de laboratorio en vertebrados no embrionados se encuentra en fase I siendo capaz de inducir una determinada respuesta de anticuerpos. Este microorganismo tras pases repetidos en huevos embrionados adopta la fase II dando lugar a una respuesta de anticuerpos diferentes a la anterior. Un factor importante responsable de la variación de *C. burnetii* de la fase I a la fase II, durante el paso de huevos embrionados, es la incapacidad del huésped embrionado para producir anticuerpos. Los microorganismos en fase II revierten a fase I tras ser inoculados a animales de experimentación. Este fenómeno de variación de fases es fundamental a la hora de comprender los test diagnósticos y la preparación de vacunas.

TABLA I

Características generales de la neumonía por fiebre Q

Agentes etiológicos	<i>C. Burnetti</i>
Presentación	Esporádica y Epidémica
Distribución	Universal
Edad	> 5 años
Clínica patognomónica	No existe
Radiología patognomónica	No existe
Método diagnóstico habitual	Seroconversión por fijación de complemento.
Tratamiento de elección	Tetraciclina.
Tratamiento alternativo	Cloramfenicol.

Recibido el 4-3-1986 y aceptado el 15-4-1986.



Epidemiología y patogenia

El reservorio del microorganismo está ampliamente distribuido en la naturaleza y muchos animales domésticos y salvajes son portadores del germen en sus carnes, pelos, secreciones y productos de concepción^{31,32,33}. De todas formas, dado que los animales no suelen padecer una enfermedad clínicamente manifiesta y que el aborto entre los mismos es excepcional, las consecuencias económicas no son importantes lo que explica el poco interés que las autoridades veterinarias dedican a este problema.

Esta enfermedad ha sido descrita de forma autóctona en más de 50 países de los 5 continentes²⁹⁻³⁵ y sólo se consideran una excepción algunas naciones del norte de Europa^{36,37}. En el hombre la forma más común de adquisición de la infección es por la inhalación de productos contaminados, siendo suficiente para causar la enfermedad la inhalación de un sólo organismo³⁸⁻⁴¹. En este punto tiene importancia recordar la gran resistencia de *C. burnetii*, lo que la permite ser transportada a distancias lejanas de las fuentes de infección. Esto explica que sólo se encuentren historias epidemiológicas positivas en cuanto a fuentes de infección en porcentajes que no superan el 60 % de los pacientes^{3,6}. Otras formas de infección como la ingestión de leche, por vía transplacentaria o en el laboratorio son muy poco frecuentes^{31,42}. La transmisión de persona a persona es excepcional⁴².

En la literatura se han descrito numerosas epidemias de fiebre Q de las que las más numerosas son las ocurridas entre militares en la segunda guerra mundial y en Chipre en 1974³⁴. Recientemente se han publicado epidemias en Suiza y en los mataderos australianos^{43,44}. Las fuentes de contagio en todos estos casos eran las ovejas y las cabras, alcanzando la epidemia su punto más álgido en la estación del parto de los animales cuando la contaminación ambiental por las placentas infectadas es máxima. Durante el parto animal se eliminan al aire una gran cantidad de microorganismos procedentes fundamentalmente de la placenta que puede contener hasta 1 billón de gérmenes por gramo de tejido^{40,41}. En el País Vasco, el 95 % de nuestros casos de fiebre Q se dan durante los meses de enero a mayo, lo que coincide con el paritorio de las ovejas que se extiende desde diciembre hasta marzo-abril. Además alrededor del 20 % de las ovejas y cabras estudiadas en las zonas epidémicas son seropositivas⁴⁵.

El contacto con animales infectados hace que la población autóctona sea menos sensible a la enfermedad. En la epidemia de Murgia⁴⁶, el 77 % de los enfermos procedían de áreas urbanas mientras que sólo el 22 % era población autóctona. El estudio serológico de un grupo control autóctono mostraba un 28,5 % de serologías positivas mientras que ninguna era positiva en un grupo de 100 personas habitantes de una área urbana⁴⁶. Datos similares se han descrito en otros países³⁴.

El período de incubación de la fiebre Q es de 2 a 4 semanas multiplicándose el organismo después de la inhalación en el pulmón y extendiéndose por vía hematogena a otros órganos. Dado la benignidad de la fiebre Q aguda pocos casos de autopsia han sido publicados⁴⁷. En los casos mortales, el pulmón es muy similar al que se ve en las neumonías neumocócicas aunque la existencia de un exudado mononuclear distingue el proceso de una infección bacteriana. Las paredes alveolares están engrosadas por un infiltrado con macrófagos, linfocitos y células plasmáticas pudiendo existir necrosis septal. El exudado alveolar suele estar compuesto de macrófagos, estando ausentes los polimorfonucleares. En estos casos graves, se han encontrado lesiones en hígado, bazo, riñón y cerebro.

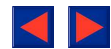
Incidencia

La incidencia de fiebre Q es difícil de valorar por no ser de declaración obligatoria y por presentarse habitualmente como cuadro febril clínicamente benigno que es etiquetado habitualmente como «viriasis». De todas formas es evidente que la incidencia está infravalorada. En Vizcaya no existían casos diagnosticados de fiebre Q anteriores a 1981. Desde entonces y solamente en nuestra sección hemos tenido 149 enfermos con neumonía producida por fiebre Q. En Vizcaya el número de casos supera la cifra de 500⁴⁵. La situación parece igualmente infravalorada en otros países: 39 casos por año en EE.UU.⁴⁸, 100 casos de media anual en Inglaterra⁴⁹, 122 casos en 8 años en Irlanda⁵⁰.

Por otro lado, la neumonía no se presenta de forma sistemática en la fiebre Q pudiendo variar la incidencia desde el 0 al 87 %^{3,4,23,24,31,34,50,52}. Esta enorme oscilación es debida a la benignidad de la enfermedad que hace que muchos casos se diagnostiquen a posteriori por medio de encuestas²⁴ o bien a que los casos estudiados sean los enviados a un hospital y por lo tanto más graves⁵¹. De todas formas, en las grandes epidemias militares el porcentaje de neumonías estaba alrededor del 50 %³⁴. En la epidemia de Valmaseda²³ encontramos infiltrados pulmonares en el 66 % de los casos (28 de 42 pacientes).

Es interesante estudiar la frecuencia relativa de *C. burnetii* como causa de neumonía. En general la frecuencia es baja en los estudios extranjeros. White⁵³ encuentra 6 casos de fiebre Q en 113 neumonías diagnosticadas (5,3 %) cifras comparables a las de Atkinson⁵⁴ (3 %). McFarlane⁵⁵ sólo encuentra un caso de fiebre Q en 124 neumonías. En un estudio sobre neumonías «atípicas» la *C. burnetii* era responsable del 19 % de los casos (3 de 15)⁵⁶.

En España las cifras son muy variables y demuestran diferencias regionales muy notables. En un estudio prospectivo realizado en nuestra sección a lo largo del año 1985 (resultados no publicados) hemos encontrado 60 casos de fiebre Q entre 463 neu-



monías protocolizadas (11,5 %). Si seleccionamos las de etiología no bacteriana (virus, micoplasma, *C. psittaci*) la fiebre Q representa el 59,5 % de los casos. Finalmente si de este grupo eliminamos los virus, la fiebre Q representa el 80 % de los casos (60 de 76). Es evidente que la fiebre Q es la causa más frecuente de etiología no bacteriana en nuestra provincia, lo que está de acuerdo con los resultados (no publicados) de un estudio realizado en el Hospital Santiago de Vitoria (Dr. Caminero) donde la fiebre Q representaba el 42 % de los casos de neumonía «atípica» (6 de 14 casos). En Sevilla la frecuencia de fiebre Q también parece importante²⁰. De 24 casos diagnosticados de neumonía «atípica», 11 eran producidos por fiebre Q (32 %). En Barcelona, se han publicado resultados contradictorios. Almirante⁵⁷ sólo encuentra 5 casos de fiebre Q entre 314 enfermos con neumonía. Además el *Mycoplasma n.* es claramente la etiología no bacteriana más frecuente. En cambio Capell Font⁵⁸ encuentra como segunda causa de neumonía a la fiebre Q. En estos resultados tan diferentes puede influir el corto período de estudio del último trabajo (4 meses entre diciembre y abril ¿brote epidémico?) y la diferente procedencia de los enfermos.

Manifestaciones clínicas y radiológicas

La fiebre Q aguda es una infección multisistémica que comienza de forma brusca con fiebre elevada, escalofríos, malestar general y mialgias^{3,4,5,26,61}. La cefalea es frecuente y en ocasiones por su importancia representa el síntoma predominante. A veces obliga a realizar una punción lumbar siendo el análisis de líquido cefalorraquídeo normal³³. Como hemos comentado anteriormente en más del 50 % de los casos existen infiltrados pulmonares encontrándose habitualmente tos seca o con escasa expectoración mucosa y poco frecuentemente dolor pleural. La auscultación muestra en la mitad de los casos estertores crepitantes; aunque muy rara vez se encuentran auténticos datos de consolidación parenquimatosa. No son habituales la diarrea o la hepatoesplenomegalia³⁴. Aunque las manifestaciones cutáneas típicas de otras infecciones por rickettsia no existen en la fiebre Q, algunos pacientes presentan eritema o un rash maculopapular transitorio en el comienzo de la enfermedad. Habitualmente el paciente suele estar afebril al final de la primera semana, y totalmente recuperado en 2 o 3 semanas. En algunos casos, que afectan sobre todo a los pacientes mayores de 40 años, la fiebre puede extenderse más de 1 mes³. Se ha sugerido que las formas severas de la enfermedad aparecen sólo en conexión con una respuesta inmunológica intensa. Esta sugerencia es debida a que los síntomas de fiebre Q aparecen simultáneamente con la respuesta de anticuerpos a pesar de la presencia de rickettsias en sangre varios días antes de los síntomas⁵⁹.

TABLA II
Manifestaciones clínicas

Agente productor N.º	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> 614 (*)	<i>C. burnetii</i> 149 (**)
	%	%
Fiebre	91	96,3
Cefalea	69,7	67,5
Tos	95	71
Espujo purulento	25	11,3
Dolor hemoptoico	2,5	4
Dolor pleural	22	27,5
Diarreas	15	9
Estertores crepitantes	60-82	44
Rash cutáneo	18	2,5

* Referencia: 60

** Nuestra serie de neumonías por fiebre Q.

TABLA III
Manifestaciones extrapulmonares

Gastrointestinal:	Hepatitis, esofagitis, hemorragia gastrointestinal.
Vascular:	Tromboflebitis, arteritis.
Cardiaco:	Pericarditis, miocarditis, derrame pericárdico endocarditis.
Ocular:	Uveitis, iritis, neuritis óptica. Hemorragias retinianas.
Neurológico:	Meningitis, encefalitis, neuropatía.
Hematológico:	Anemia hemolítica, trombopenia. Necrosis medular con cuadro leucoeritroblástico en sangre periférica.
Miscelánea:	Otitis, artritis, ostiomielitis, orquiepidimitis. Síndrome de secreción inadecuada de ADH. Hipercalcemia. Aborto, malformaciones congénitas. Fiebre de origen desconocido. Enfermedad de Kawasaki.

Desgraciadamente los síntomas clínicos descritos son superponibles a los producidos por otros gérmenes productores de neumonías «atípicas»⁶⁰. En la tabla II se comparan los datos clínicos de nuestra serie de neumonías por fiebre Q y un amplio número de neumonías por *Mycoplasma pneumoniae* recogidas de la literatura. Sólo existen pequeñas diferencias, más frecuencia de rash cutáneo quizás una tos más irritativa en la neumonía por micoplasma, que no son suficientes para realizar un diagnóstico fiable.

Otras manifestaciones extrapulmonares de la fiebre Q se muestran en la tabla III. La afectación hepática definida como una elevación poco importante de las transaminasas es frecuente (alrededor del 50 % de casos). Más rara es la hepatitis aguda, hepatitis granulomatosa con fiebre prolongada e histología típica^{33,35}. De las otras manifestaciones, la endocarditis es una manifestación de fiebre Q crónica que aparece meses o años después de la infección original^{6,27}. Las otras manifestaciones son excepcionales^{28,31,61-68}.



Radiológicamente aparecen infiltrados pulmonares, generalmente unilaterales, más frecuentemente únicos que múltiples, de distribución segmentaria o lobar y preferentemente localizados en lóbulos inferiores^{69,71}. El derrame pleural suele ser poco frecuente (< 8 % de los casos) y además poco importante. Excepcionalmente se ha descrito cavitación⁷² y aspecto pseudotumoral⁷³. Millar⁷⁰ describe atelectasias laminares en el 50 % de sus 35 casos y sugiere que la asociación con infiltrados pulmonares apunta el diagnóstico de neumonía por fiebre Q. Sin embargo, otros autores^{69,71} no han descrito este hallazgo radiológico siendo nuestra experiencia también negativa en la búsqueda de atelectasias laminares. Los infiltrados pulmonares suelen resolverse a lo largo de un mes aunque alrededor de un 15-20 % de los casos tardan más de este tiempo^{34,69}. Como ocurre con la clínica, la radiología no ofrece datos fiables que permitan el diagnóstico.

Los hallazgos rutinarios de laboratorio son inespecíficos, existiendo leucocitosis en alrededor de un 10 % de los casos. En la cuarta parte de los pacientes se puede encontrar leucopenia con marcada desviación izquierda^{21,26}. Las transaminasas es frecuente encontrarlas elevadas aunque de forma poco importante y en la tercera parte de los casos existe una leve insuficiencia respiratoria.

Diagnóstico

En la actualidad se siguen utilizando los criterios diagnósticos descritos por Clark en 1951³. Este autor establecía el diagnóstico de fiebre Q con la presencia de uno o más de los siguientes criterios. Aislamiento del microorganismo en la fase aguda de la enfermedad. Seroconversión del título de anticuerpos, habitualmente por microaglutinación o fijación de complemento, con aumento de 4 veces el valor inicial entre la fase aguda de la enfermedad y la convalecencia. Un título estable de anticuerpos $\geq 1/32$ en presencia de un cuadro clínico compatible en los dos últimos meses.

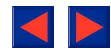
Dada la peligrosidad del aislamiento del germen^{9,31} el diagnóstico se basa en la demostración de anticuerpos séricos elevados, generalmente por el método de fijación de complemento. Durante la fase inicial de la infección por *C. burnetii* se producen anticuerpos frente a antígenos de fase II que aumentan a lo largo de las 12 primeras semanas para ir disminuyendo posteriormente. En cambio los anticuerpos frente a antígeno de fase I se producen de forma irregular y a títulos muy bajos varias semanas o meses después del comienzo del cuadro agudo. Solamente si aparece una forma crónica, como la endocarditis, se observa un incremento de los mismos, que se acompaña asimismo de unos títulos elevados de anticuerpos frente a fase II. Por su parte, el diagnóstico de la forma aguda de fiebre Q se basa en el incremento exclusivo de los anticuerpos frente a antígenos

de fase II^{31,74,75}. Dada la especificidad de la serología, el diagnóstico no plantea dudas cuando se observa una elevación de 4 veces el valor de base del anticuerpo. Sin embargo, cuando sólo tenemos un título elevado podemos dudar de si estamos ante una enfermedad o simplemente ante un contacto antiguo. El título de $\geq 1/32$ por fijación de complemento propuesto por Clark³ probablemente sea excesivo para ciertas zonas de España, dados los títulos que mantienen la población sana⁷⁶. Sin embargo, es muy probable que en las zonas epidémicas de Vizcaya $\geq 1/32$ sea un título bajo dado que cerca del 30 % de la población sana muestra títulos positivos y en ocasiones elevados⁴⁵. En estas situaciones es útil la determinación de la IgM específica por inmunofluorescencia que permite discriminar si estamos ante un cuadro agudo o ante un contacto antiguo⁷⁷.

Tratamiento y prevención

Tetraciclina y cloramfenicol constituyen los fármacos de elección en el tratamiento de la neumonía por fiebre Q^{3,34,78}. La lincomicina, el cotrimoxazol y la rifampicina se han considerado útiles en las formas crónicas aunque este concepto está basado en el tratamiento de casos aislados^{33,79,80}. Recientemente se han publicado fallos con estos medicamentos, lo que obliga a ser cautos con su eficacia⁸¹. La eritromicina, ineficaz in vitro, puede ser eficaz in vivo^{82,83} lo que es importante ya que con frecuencia es el antibiótico de elección en neumonías extrahospitalarias. Sin embargo, la presunta eficacia de esta droga está basada en cuatro casos, de los que uno llevaba seis días de evolución y en 2 casos se desconoce el dato⁸³. Dado que con frecuencia la fiebre desaparece de forma espontánea al séptimo día³ pudiera tratarse de una evolución natural de la enfermedad. De hecho la neumonía por fiebre Q evoluciona prácticamente siempre de forma benigna (mortalidad inferior al 1 %) y no es seguro que el tratamiento antibiótico influya en la evolución. En las series publicadas los pacientes evolucionan hacia la curación independientemente del tratamiento instaurado, aunque en estos trabajos no estén bien definidos el tiempo de duración de los síntomas en función del antibiótico empleado^{4,21,23,59}.

A pesar de todo nuestra impresión es que la utilización precoz de la tetraciclina (Doxiciclina 100 mg/12 h oral o endovenosa) mejora el estado general y acorta el período de duración de los síntomas. El problema surge con el diagnóstico precoz ya que el paciente se presenta con una neumonía «atípica», clínica y radiológicamente no distinguible de la producida por otros gérmenes. Creemos que son los datos epidemiológicos los que deben dirigir la sospecha. En nuestra sección el antibiótico de elección ante una neumonía «atípica» que suceda entre enero y mayo es la tetraciclina. Este planteamiento no es válido en zonas donde la fiebre Q no es habitual.



Muchas veces el diagnóstico de fiebre Q se realiza después de que el paciente está asintomático. Habitualmente^{4,33,60}, aunque no siempre⁷⁸, se aconseja utilizar sistemáticamente Doxiciclina durante 10 días para prevenir las graves formas crónicas. Aunque este planteamiento no está demostrado que sea eficaz, dadas las pocas complicaciones de la tetraciclina creemos que está justificado su utilización.

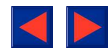
Aunque este tratamiento puede ser considerado una profilaxis de la infección crónica, la auténtica prevención debe ir dirigida a disminuir el riesgo de infección. Este objetivo actualmente no está resuelto. Eliminar la infección en los animales es imposible dada la gran cantidad de reservorios que existen y el poco interés que suscita este problema ya que no produce pérdidas económicas entre los animales. Impedir la infección en el ser humano pasa por detectar los colectivos de alto riesgo y hacer en ellos una inmunización eficaz. Sin embargo, salvo colectivos muy precisos como trabajadores de mataderos o trabajadores con animales transmisores en zonas epidémicas^{44,45} no es fácil realizar esta detección ya que con mucha frecuencia los enfermos no tienen contacto con animales infectados^{3,6}. Es probable que la disminución del riesgo de infección pase por la vacunación de los animales más frecuentemente transmisores en las zonas epidémicas (ovejas y cabras) y también por la vacunación de colectivos muy precisos de trabajadores de alto riesgo^{45,84}. En cualquier caso la mejor vacuna es la que utiliza antígenos atenuados de microorganismos en fase I^{84,85}.

Conclusiones

La fiebre Q aguda es una enfermedad frecuente en España que estamos empezando a conocer. La clínica y la radiología no permiten diferenciarla de otros procesos agudos por lo que su conocimiento pasa por la realización de estudios epidemiológicos que delimiten las zonas endémicas, los animales implicados en la transmisión y los colectivos con mayor riesgo de padecer la enfermedad. Asimismo son necesarios estudios prospectivos a largo plazo que nos identifiquen los pacientes susceptibles de padecer las temibles formas crónicas. En el tratamiento hay muchas preguntas todavía sin respuesta. ¿Son necesarios los antibióticos en la fiebre Q aguda? Si la respuesta es afirmativa ¿cuáles son eficaces? ¿Es posible que un tratamiento correcto evite la aparición de formas crónicas? Finalmente, en la faceta de la prevención no está definido cuál es el medio más eficaz para disminuir el riesgo de infección: vacunación de animales transmisores, vacunación de colectivos de alto riesgo o actuación en ambas direcciones. En cualquier caso existen ya datos suficientes para pensar que es una enfermedad común en España que debe ser rutinariamente reconocida por los clínicos, microbiólogos, médicos rurales y autoridades sanitarias.

BIBLIOGRAFIA

- Derrick EH. «Q» fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med J Austr* 1937; 2:281-299.
- Derrick EH. «Q» fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Rev Infect Dis* 1983; 5:790-800.
- Clark WH, Lennette EH, Railsback DC, Romer MS. Q fever in California. *Arch Intern Med* 1951; 88:155-167.
- Meiklejohn G, Reiner LG, Graves PS, Helmick C. Cryptic epidemic of Q fever in Medical School. *J Infect Dis* 1981; 144:107-113.
- Ross B, Denlinger MD. Clinical aspects of Q fever in southern California. *Ann Intern Med* 1949; 30:510-547.
- Turk WP, Howitt LA, Turnberg H et al. Chronic Q fever. *QJ Med* 1976; 45:193-217.
- Pérez Gallardo F, Clavero G, Hernández S. Fiebre Q. *Rev San Hig Pública (Madrid)* 1949; 6:481-496.
- Pérez Gallardo F, Clavero G, Hernández S. Hallazgo en España de la *Rickettsia burnetii* agente etiológico de la fiebre Q. *Rev San Hig Pública (Madrid)* 1949; 23:489-496.
- Clavero G, Pérez Gallardo F, Valle F. Cuatro casos de fiebre Q contraídos en el laboratorio. *Rev San Hig Pública (Madrid)* 1952; 26:199-201.
- Moya Mir MS, Orte Martínez L, De Teresa Galván E et al. Endocarditis por fiebre Q postcomisurotomía mitral. Presentación de un caso. *Rev Esp Cardiol* 1976; 29:453-458.
- Urbano Márquez A, Cardellach F, Bruguera M et al. Forma hepática de fiebre Q, manifestación poco conocida de *Coxiella burnetii*. *Med Clin (Barcelona)* 1978; 71:81-85.
- Torres Salinas M, Bruguera M, Cabrera J, Rodés J. Hepatitis por fiebre Q. *Gastroenterol Hepatol* 1978; 1:230-232.
- Urbano Márquez A, Grau Junyent JM, Valls Arana V et al. Endocarditis por *Coxiella burnetii*. Formas crónica de la fiebre Q. A propósito de un caso. *Med Clin (Barcelona)* 1978; 71:242-246.
- Hellin T, Bouza E, Casimir L et al. Fiebre Q aguda: experiencia en 23 casos. *Med Clin (Barcelona)* 1981; 77:1-7.
- Fernández Roblas R, Vilhemi I, Díaz Curiel M et al. Fiebre Q aguda y crónica: clínica, epidemiología, aislamiento del agente y datos serológicos. *Rev Clin Esp* 1985; 177:62-68.
- Puras Tellaeche A, Alguacil Muñoz A, Colina F. Fiebre Q. Presentación de 8 casos. *Rev Clin Esp* 1984; 174:163-166.
- Mensa J, Pumarola A, García San Miguel J et al. Fiebre Q: a propósito de 13 observaciones. *Med Clin (Barcelona)* 1983; 80:249-253.
- Prats G, Gurgui M, Ausina V, Franco M, Verger G. Infección por *Coxiella burnetii*. A propósito de 10 casos. *Med Clin (Barcelona)* 1982; 79:155-159.
- García Curiel A, Martín Martín A, Torronteras Santiago J, Vargas Romero J, López Corté LF. Rickettsiosis. Presentación de 13 casos. *Rev Clin Esp* 1982; 164:119-122.
- Martínez Luengas F, Borobio MV, Gálvez J et al. Fiebre Q en Sevilla. Comparación con otras entidades. Descripción de 34 casos y revisión. *Rev Clin Esp* 1985; 176:400-405.
- Sobradillo Peña V, Aguirre Errasti C, Villate Navarro JL, Antoñana Larrieta JM, Montejo Baranda M, Cisterna Cáncer R. Fiebre Q, brote epidémico en el País Vasco. Descripción de 10 casos. *Med Clin (Barc)* 1983; 80:3-6.
- Aguirre Errasti C, Montejo Baranda M, Sobradillo Peña V, Villate Navarro JL. Fiebre Q en el País Vasco. *Med Clin (Barc)* 1983; 80:49.
- Aguirre C, Montejo M, Hernández JL et al. An outbreak of Q fever in the Basque country. *Can Med Assoc J* 1984; 131:48-49.
- Sección de Epidemiología. Brote epidémico de fiebre Q en Ormaiztegui, marzo-abril 1984. Publicaciones del Gobierno Vasco (en prensa).
- Marco L, Ciruelos JR, Bustos P, Martínez de Salinas JL. Fiebre Q: a propósito de 5 casos en Guipúzcoa. *Gac Med Bilbao* 1985; 82:293-295.
- Ruiz Téllez A, Muñoz J, Agud JM et al. Fiebre Q en Alava: estudio clínico de un brote epidémico. *An Med Intern (Madrid)* 1985; 3:104-108.
- Tobin MJ, Cahill N, Gearty G et al. Q fever endocarditis. *Am J Med* 1982; 72:396-399.



28. Editorial. Chronic Q fever of Q fever endocarditis? *Lancet* 1976; 1:1171-1172.
29. Christie AB. Infections diseases. Epidemiology and clinical practice. Londres, Churchill Livingstone, 1980; 800-812.
30. Baca OG, Paretsky D. Q fever and *Coxiella burnetii*: a model for host parasite interactions. *Mycrobiol Rev* 1983; 47:127-149.
31. Leedom JM. Q fever an update. En Renington JS, Swartz MN ed. Current clinical topics in infectious disease. New York, Mc Graw Hill, Book Company 1980; 305-331.
32. Louto L. The epidemiology of Q fever in the United States *Am J Public Health* 1959; 49:334-338.
33. Geddes AM. Q fever. *Br Med J* 1983; 287:927-928.
34. Spicer LCA. Military significance of Q fever: a review. *J Ray Soc Med* 1978; 71:762-767.
35. Babudieri B. Q fever: a zoonosis. *Adv Vet Sc* 1959; 5:81-181.
36. Rombo L, Bengtsson E, Grandien M. Serum Q fever antibodies in Swedish U.N. soldiers in Cyprus reflecting a domestic or foreign disease? *Scand J Infect Dis* 1978; 10:157-158.
37. Polosuo T, Leinikki P, Pettersson T, Saikku P, Jantti V. Hazards of expanding tourism: report of six cases of Q fever in Finland. *Scand J Infect Dis* 1974; 6:173-176.
38. Tigertti WD, Benenson AS, Gockenour WS. Airborne Q fever. *Bacteriol Rev* 1961; 25:285-293.
39. Stoker MCP, Marmion BP. The spread of Q fever from animals to man. *Bull Who* 1955; 13:781-806.
40. Welsh HH, Lennette EH, Abinanti FR. Airborne transmission of Q fever: the role of parturition in the generation of infective aerosols. *Ann NY Acad Sci* 1958; 70:528-540.
41. Kosatsky T. Household outbreak of Q fever pneumonia related to a parturient cat. *Lancet* 1984; 1:1447-1449.
42. Marmion BP, Stoker MGP. The epidemiology of Q fever in Great Britain. *Br Med J* 1958; 2:809-816.
43. Anónimo. Q fever. Outbreak in the valais. *Wkly Eoidem Rec* 1985; 16:121-122.
44. Marmion BP, Kyrkov M, Worswick D et al. Vacune prophylaxis of abattoir-associated Q fever. *Lancet* 1984; 2:1411-1414.
45. Alayo A. Epidemiología de la fiebre Q en Vizcaya. Tesis Doctoral (en imprenta). Universidad del País Vasco. Bilbao.
46. Ruiz Téllez A, Muñoz Saitúa J, Agud JM et al. Fiebre Q en Alava: estudio epidemiológico de un brote. *An Med Intern (Madrid)* 1985; 2:217-223.
47. Urso FP. The pathologic findings in rickettsial pneumonia. *Am J Clin Pathol* 1975; 64:336-342.
48. D'Angelo LJ, Baker EF, Schlosser W. Q fever in the United States, 1948-1977. *J Infect Dis* 1979; 139:613-615.
49. Palmer SR, Young SEJ. Q fever endocarditis in England and Wales, 1975-81. *Lancet* 1982; 2:1446-1449.
50. Coyle PV, Connolly JH, Adegey AAJ. Q fever endocarditis in Northern Ireland. *Lancet* 1983; 1:411.
51. Spelman DW. Q fever. A study of 111 consecutive cases. *Med J Aust* 1982; 547-553.
52. Buckley B. Q fever in Victorian general practice. *Med J Aust* 1980; 1:593-595.
53. White RJ, Blainey AD, Harrison AJ, Ckarke SKR. Causes of pneumonia presenting to a district general hospital. *Thorax* 1981; 36:566-570.
54. Atkinson AR, White RL, Clarke SKR, Blainey AD. Incidence of legionnaires disease in a district general hospital. *Postgrad Med AJ* 1980; 56:622-623.
55. MacFarlane JT, Ward MJ, Finch RC, Macrae AD. Hospital study of adults community-acquired pneumonia. *Lancet* 1982; 2:255-258.
56. Marrie T, Haldane E, Noble M, Faulkner R, Martin R, Lee S. Causes of atypical pneumonia: result of a 1 year prospective study. *Can Med Assoc J* 1981; 125:1118-1123.
57. Almirante B, Pahissa A, Planes AM et al. Etiología de las neumonías extrahospitalarias. *Med Clin (Barc)* 1985; 85: 175-178.
58. Capell Font S, Havaloyas Morlius M, Sánchez Rodríguez C et al. Etiología de las neumonías extrahospitalaria en un medio urbano. *Med Clin (Barc)* 1985; 84:4-7.
59. Lumio J, Penttinen K, Pettersson T. Q fever in Finland: clinical, immunological and epidemiological findings. *Scand J Infect Dis* 1981; 13:17-21.
60. Tuazon C, Murray J. Atypical pneumonia. Ed. Pennington J, ed *Respiratory Infections: Diagnosis and management*. New York, Raven Press 1983; 251-267.
61. Bernstein M, Edmonson HA, Barbour RH. The liver lesion in Q fever. *Arch Intern Med* 1965, 116:491-498.
62. Pellegrin M, Dehog G, Auvergant JC et al. Granulomatous hepatitis in Q fever. *Human Pathol* 1980; 11:51-57.
63. Sheridan P, Mac Caig JM, Hart RJ. Myocarditis complicating Q fever. *Br Med J* 1974; 2:155-156.
64. Brada M, Bellingham AJ. Bone marrow necrosis and Q fever. *Br Med J* 1980; 281:1108-1109.
65. Caughey JE. Pleuropericardial lesion in Q fever. *Br Med J* 1977; 2:1447.
66. Biggs BA, Douglas JG, Grant IWB, Crompton GK. Prolonged Q fever associated with inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *J Infect* 1984; 8:61-63.
67. Swaby E, Fisher-Hoch S, Lambert HP, Stern H. Is Kawasaki disease a variant of Q fever? *Lancet* 1980; 2:146.
68. Lambert HP, Fisher-Hoch SP, Grover SA. Kawasaki disease and *Coxiella burnetii*. *Lancet* 1985; 2:844.
69. Jacobson G, Derlinger R, Carter R. Roentgen manifestations of Q fever. *Radiology* 1949; 53:739-749.
70. Millar JK. The chest film findings in Q fever. A series of 35 cases. *Clin Radiol* 1978; 29:371-375.
71. Gordon JD, McKeen A, Marrie TJ, Fraser DB. The radiographic features of epidemic and sporadic Q fever pneumonia. *J Can Assoc Radiol* 1984; 35:293-296.
72. Montejo M, Lizarraga M, Corral J, Sáez F, Aguirre C. Imagen cavitada como manifestación radiológica poco frecuente en la fiebre Q. *Med Clin (Barc)* 1984; 83:222.
73. Janigan D, Marrie T. An inflammatory pseudotumor of the lung in Q fever pneumonia. *New Engl J Med* 1983; 308:86-87.
74. Dupuis G, Peter O, Peacock M, Burgdorfer W, Haller E. Immunoglobulin responses in acute Q fever. *J Clin Microbiol* 1985; 22:484-487.
75. Peacock M, Philip R, Williams J, Faulkner R. Serological evaluation of Q fever in humans: enhanced phase I titers of immunoflobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. *Infect Immun* 1983; 41:1089-1098.
76. Daza Pérez RM, Castillo Ribera R, García Carbajosa S, Ojeda Fernández F, Dámaso López D, Moreno López M. Estudio de la tasa de anticuerpos a *Coxiella burnetii* en la población sana. *Med Clin (Barc)* 1980; 74:52-54.
77. Hunt J, Field P, Murphy A. Immunoglobulin responses of *Coxiella burnetii* (Q fever): single-serum diagnosis of acute infection, using an immunofluorescence technique. *Infect Immun* 1983; 39:977-981.
78. Weinstein RA. Q fever. Conn's current therapy. Philadelphia, WB Saunders Company 1984; 84.
79. Turck WPG. Treatment of Q fever. *Br Med J* 1978; 2:1052.
80. Freeman J, Hodson M. Q fever endocarditis treated with trimethoprim and sulphamethoxazole. *Br Med J* 1972; 1:419-420.
81. Subramanya NI, Wright JS, Khan M. Failure of rifampicin and cotrimoxazole in Q fever endocarditis. *Br Med J* 1982; 285:343-344.
82. D'Angelo LJ. Q fever treated with erythromycin. *Br Med J* 1979; 2:305-306.
83. Ellis ME, Dunbar EM. In vivo response of acute Q fever to erythromycin. *Thorax* 1982; 37:867-868.
84. Anónimo. Q fever: antigens and vacunes. *Lancet* 1984; 2:1435-1436.
85. Ascher M, Berman M, Rupaner R. Initial clinical and immunologic evaluation of a New Phase I Q fever vaccine and skin test in humans. *J Infect Dis* 1983; 148:214-222.