

Revisión

José Luis Pérez-Arellano^{1,2,3}
Cristina Carranza
Rodríguez^{1,2,3}
Carlos Gutierrez³
Margarita Bolaños Rivero^{3,4}

Epidemiología de la fiebre Q en España (2018)

¹Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

²Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical. Complejo Hospitalario Insular de Gran Canaria.

³Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS). Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

⁴Servicio de Microbiología y Parasitología. Complejo Hospitalario Insular de Gran Canaria.

Article history

Received: 2 April 2018; Revision Requested: 6 July 2018; Revision Received: 7 July 2018; Accepted: 9 July 2018

RESUMEN

La fiebre Q es una antropozoonosis cuyo agente causal es *Coxiella burnetii* que presenta una repercusión importante desde el punto de vista de la salud humana y animal. En esta revisión, inicialmente se ha realizado una breve referencia histórica de la infección por *C. burnetii* y la fiebre Q. En un segundo apartado se describen los aspectos epidemiológicos básicos de esta infección (reservorios/fuentes de infección, forma de transmisión y formas epidemiológicas). Posteriormente se indican los datos de la infección por *C. burnetii* en España, tanto las series clínicas, los estudios seroepidemiológicos en humanos, la afectación de diferentes tipos de mamíferos y la participación de las garrapatas en el ciclo biológico. Además, se incluyen los datos básicos de la infección/enfermedad por *C. burnetii* en otras regiones del mundo. Finalmente, y teniendo en cuenta los datos previos se indican las principales características epidemiológicas de la fiebre Q en la actualidad.

Palabras clave Fiebre Q, *Coxiella burnetii*, Epidemiología, España

Epidemiology of Q fever in Spain (2018)

ABSTRACT

Q fever is an anthrozoosis whose causative agent is *Coxiella burnetii*, which has an important impact from the human and animal health point of view. In this review, a brief historical reference of the infection by *C. burnetii* and Q fever has been made initially. In a second section the basic epidemiological aspects of this infection are described (reservoirs/sources of infection, form of transmission and epidemiological forms). Subsequently, the data of the infection by *C. burnetii* in Spain will be indicated, particularly the clinical series, the seroepidemiological studies in humans, the affectation of different types of mammals and the participation of the ticks in the biological cycle. In addition, basic data on *C. burnetii* infection/ disease in other regions of the world will be also included. Finally, and taking into account the previous data will indicate the main epidemiological characteristics of Q fever at present.

Key words: Q fever, *Coxiella burnetii*, Epidemiology, Spain

La fiebre Q es una importante zoonosis de distribución mundial causada por *Coxiella burnetii* [1-6]. En esta revisión, tras una breve referencia histórica, se describirán los aspectos epidemiológicos básicos de esta infección. Posteriormente se indicarán los datos de la infección por *C. burnetii* en España, así como una referencia a las principales series de otros países. Con los datos previos se señalarán las principales características epidemiológicas de la fiebre Q en la actualidad.

ASPECTOS HISTÓRICOS

Las primeras menciones acerca de esta enfermedad corresponden al final de la década de los 30 del siglo XX [7-9]. Así, en 1935 se describió una enfermedad que afectó a nueve trabaja-

Correspondencia:
Prof. J. L. Pérez Arellano
Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical.
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.
Avda Marítima del Sur 35080. Las Palmas de Gran Canaria.
Tno: 928441251
E-mail: jlperez@dcmq.ulpgc.es

dores de un matadero de Queensland (Brisbane, Australia). Este cuadro clínico recibió la denominación de fiebre Q por Derrick y se caracterizaba por un síndrome febril con una duración entre 7 y 24 días acompañado de cefalea, astenia, anorexia y dolor en las extremidades inferiores con hemocultivos y pruebas serológicas frente a influenza, tífus, leptospiras, fiebre recurrente, fiebre tifoidea y paratifoidea negativos. La denominación de esta enfermedad como "fiebre Q" ("until fuller knowledge should allow a better name") hace referencia al "misterioso" origen de la enfermedad (en inglés "query" significa duda, pregunta o interrogación) y no a su descripción en Queensland [7].

La identificación del agente causal tuvo lugar, de forma casi simultánea, en dos partes del Mundo. Por un lado, el agente causal fue aislado de los trabajadores infectados tras inoculación a cobayas, identificándose en el hígado y bazo como una rickettsia por Burnet y Freeman en 1937. En ese momento se denominó al microorganismo causal *Rickettsia burnetii*. Por otro lado, en Nine Mile Creek (Montana, EE.UU.), Davis y Cox publicaron en 1938 la detección de un agente filtrable en una garrapata de la zona (*Dermacentor andersoni*) al que denominaron *Rickettsia diaporica*. Además, el propio director del NIH (Instituto Nacional de Salud) (Dyer), revisando los estudios de Cox, desarrolló un cuadro clínico similar al descrito por Derrick en Australia lo que sugirió que ambos agentes causales eran similares. Teniendo en cuenta que algunas de las características de los microorganismos no correspondían exactamente a las de las especies del género *Rickettsia*, se denominó al agente causal *Coxiella burnetii*, en honor a dos de los autores responsables.

Junto a la fiebre de las trincheras y el tífus epidémico, la fiebre Q causó epidemias en los ejércitos que lucharon en Europa en la Segunda Guerra Mundial. Así, las tropas estadounidenses que ocuparon Italia presentaron cinco brotes bien docu-

mentados de fiebre Q entre el invierno de 1944 y la primavera de 1945, principalmente relacionados con la residencia en edificios ocupados previamente por animales domésticos. También los soldados alemanes fueron afectados por esta enfermedad tras su estancia en Serbia (denominándose *Balkan Grippe*), Italia, Crimea, Grecia, Ucrania y Córcega. Curiosamente, los civiles residentes habituales de esas regiones parecían resistir la infección y, de hecho, se encontraba entre ellos una alta tasa de anticuerpos residuales frente a *C. burnetii*. Esto sugería que la infección era ya endémica en la cuenca del Mediterráneo en la época de su descripción en Australia.

Desde entonces y hasta la actualidad, las referencias bibliográficas acerca de diferentes aspectos de la fiebre Q (caracterización del agente causal, aspectos genéticos, patrones epidemiológicos, formas clínicas, métodos diagnósticos y medidas terapéuticas), se han incrementado de forma exponencial.

EPIDEMIOLOGÍA GENERAL

La fiebre Q es una antropozoonosis, con diferentes patrones epidemiológicos de distribución mundial (aunque con una prevalencia diferente atendiendo a países y regiones geográficas), y con una repercusión importante desde el punto de vista médico y económico [2-5,10]. En este sentido, desde el punto de vista veterinario y ganadero, la enfermedad acarrea pérdidas económicas al ser una causa importante de abortos. Por otra parte, en algunas zonas endémicas, la fiebre Q aguda puede presentarse en forma de brotes epidémicos que suponen un claro problema de salud pública, con padecimientos individuales, alto coste sanitario y absentismo laboral. Finalmente, aunque menos frecuente, la forma crónica de la enfermedad humana es muy grave, de tratamiento complejo y costoso y

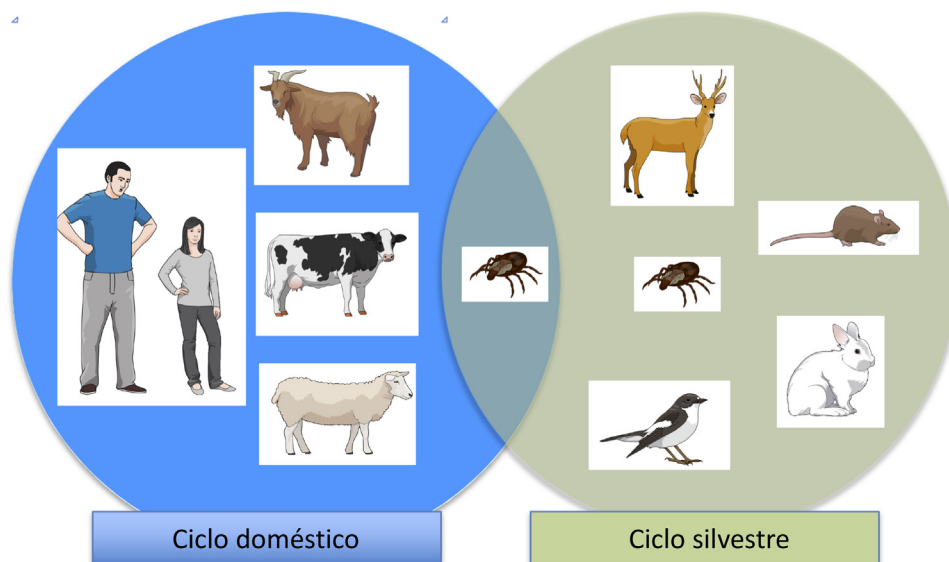


Figura 1 | Ciclo doméstico y silvestre de la infección por *C. burnetii*.

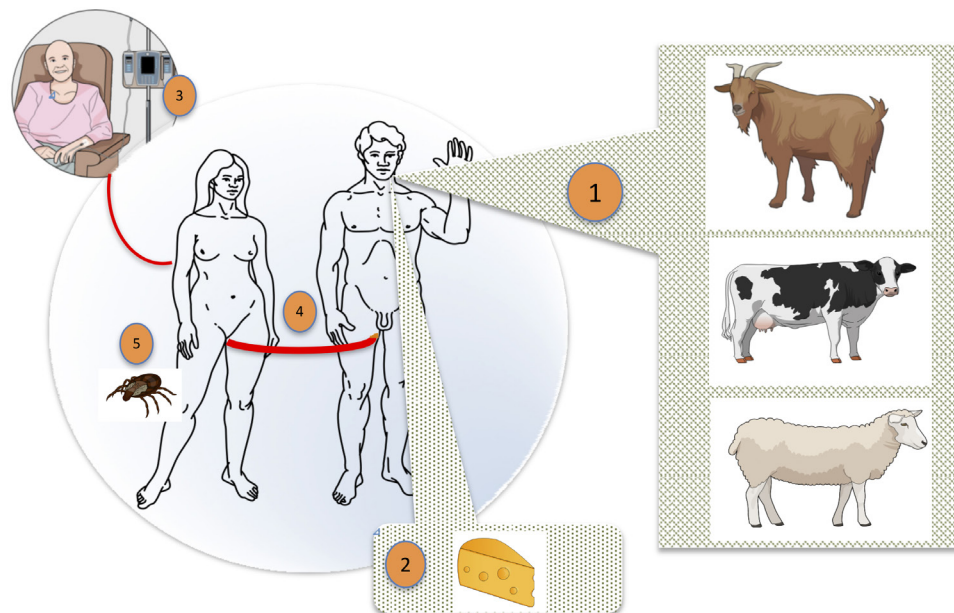


Figura 2 Formas de transmisión de *C. burnetii* al ser humano

1. Aérea. 2. Leche y derivados 3. Transfusiones 4. Sexual. 5. Garrapatas.

mortalidad no despreciable.

En los próximos apartados señalaremos las principales características de esta definición y las características epidemiológicas básicas de esta infección.

Fiebre Q como antropozoonosis

Las zoonosis son infecciones que se transmiten en condiciones naturales desde los animales al ser humano o viceversa. Se subclasifican en dos tipos principales: las antropozoonosis, en las que el agente patógeno es transmitido principalmente desde el animal al ser humano y las zooantroposis en las que el microorganismo es transmitido desde las personas a los animales. La fiebre Q puede clasificarse principalmente como una antropozoonosis. Lógicamente, estas entidades son de más difícil erradicación que las infecciones cuyo único reservorio es el ser humano.

En la epidemiología de la fiebre Q es importante distinguir tres tipos de reservorios y/o fuentes de infección. En primer lugar se encuentran los animales domésticos o peridomésticos, constituidos principalmente por ganado caprino, ovino y bovino, y en menor medida gatos y perros [11]. Un segundo reservorio estaría formado por animales "silvestres", principalmente roedores y pequeños mamíferos, aunque también ocasionalmente aves, reptiles, anfibios y peces [1]. Finalmente, varios tipos de garrapatas constituyen un importante reservorio de este agente patógeno (ver más adelante). La interacción entre el ser humano y los tres reservorios / fuentes de infección adopta dos patrones diferentes, aunque ligados entre sí: el ciclo salvaje y el ciclo doméstico (figura 1). En el ciclo salvaje, la infección de los

animales salvajes y las garrapatas es el elemento clave mientras que en el ciclo doméstico es la interacción entre seres humanos y ganado. La confluencia, cada vez más estrecha, entre ambos ciclos ha llevado probablemente a una emergencia de casos en humanos.

Transmisión de *C. burnetii* al ser humano

La infección en humanos por *C. burnetii* se produce principalmente por vía aérea, aunque se han descrito otras vías de menor importancia como la vía oral o la transmisión interhumana no profesional y otras excepcionales como la picadura de garrapatas [1-4] (figura 2).

Transmisión por vía aérea. Sin lugar a dudas, la forma más habitual de transmisión de infección por *C. burnetii* es la inhalación del agente patógeno procedente de productos patológicos de los animales domésticos infectados. Los principales fluidos contaminantes son la leche, orina, heces, y, principalmente, los derivados placentarios [12]. Por ello, la infección es más frecuente en personas que están en contacto directo con ganado o sus productos biológicos (lana, cuero, leche y derivados, paja infectada o polvo de la ropa), ya que la carga bacteriana ambiental es más elevada y además persiste durante mucho tiempo (meses e incluso años). Por todo ello, esta infección es más frecuente en granjeros, veterinarios o trabajadores de mataderos. Además, la bacteria puede transmitirse por esta vía entre humanos principalmente a sanitarios en contacto con tejidos de pacientes con fiebre Q (p. ej. microbiólogos [8,9], obstetras [13] o anatomopatólogos [4]).

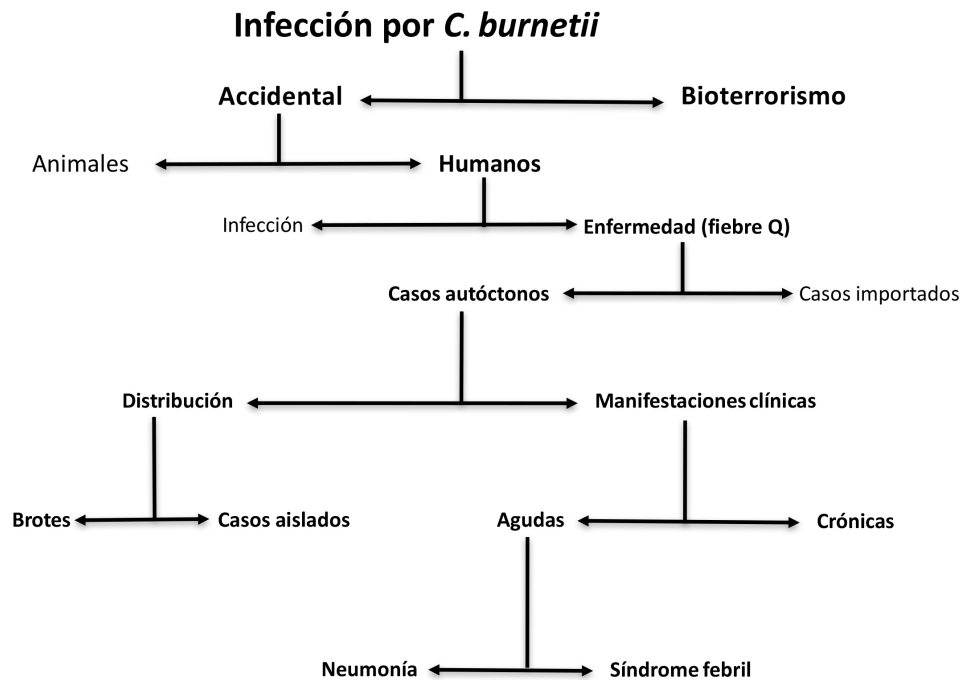


Figura 3 Patrones epidemiológicos de la infección por *C. burnetii*.

Sin embargo, en un tanto por ciento importante de casos no se encuentra este factor epidemiológico, correspondiendo a *casos urbanos sin contacto directo* con animales o productos derivados de ellos. La explicación más plausible es la gran virulencia de *C. burnetii* y su capacidad para ser transmitida a muchos kilómetros de distancia del foco de origen [14,15]. Además, en los últimos años se ha comprobado la capacidad de *C. burnetii* para infectar amebas de vida libre (p. ej. *Acanthamoeba castellanii*), presentes en sistemas de aire acondicionado y responsables potenciales de algunos brotes [16]. Desde un punto de vista biológico tendría su explicación, debido a las características que incluyen a *C. burnetii* en la familia *Legionellaceae*. Por ello, las amebas de vida libre podrían constituir un nuevo nicho ecológico.

Transmisión por vía oral. Aunque se ha demostrado de forma constante la presencia de *C. burnetii* en la leche de animales infectados [17] y se ha asociado la fiebre Q a la ingesta de queso [18], no existen datos concluyentes de que la ingesta de lactoderivados estos productos sea responsable de la aparición de fiebre Q [4].

Transmisión interhumana no profesional. De forma excepcional se ha documentado la transmisión de *C. burnetii* por hemoderivados [19] y por vía sexual, identificándose el microorganismo en el semen [20,21].

Transmisión directa desde garrapatas. Aunque las garrapatas juegan un papel importante en los ciclos biológicos de *C. burnetii*, la transmisión directa de garrapatas a humanos es excepcional [22].

Patrones epidemiológicos

La infección por *C. burnetii* en la naturaleza se relaciona con un gran número de posibilidades epidemiológicas (figura 3). Así, las infecciones por este microorganismo son adquiridas de forma *accidental*, aunque *C. burnetii* es un potencial agente de *bioterrorismo* [9,23]. Las principales características que sustentan su clasificación como agente de bioterrorismo B son su facilidad de obtención y multiplicación, la resistencia a condiciones ambientales adversas, la vía aérea de transmisión y la diseminación a grandes distancias [1]. Sin embargo, la letalidad es baja y no todas las personas expuestas desarrollan enfermedad [1].

Dentro de las formas accidentales, la fiebre Q posee importancia en dos contextos diferentes: la afectación de la cabaña ganadera y la *infección en humanos*. En esta revisión se han considerado principalmente los aspectos médicos, señalando exclusivamente los *datos veterinarios* en relación a la infección humana.

Tras el contacto del ser humano con *C. burnetii*, no todos los sujetos desarrollan infección. Por otro lado, dentro de los que adquieren la infección (detectada por métodos serológi-

Tabla 1 Series de casos de fiebre Q publicadas en España. Aspectos epidemiológicos básicos

Ref	Primer autor	Año	Comunidad	Tipo	Nº casos	Edad	Varones
37	Sobradillo V.	1983	Euskadi	Brote	10	15-59	30%
38	Montejo M.	1983	Euskadi	Esporádicos	11	17-65	80%
39	Aguirre C.	1984	Euskadi	Brote	42	5-56	58%
40	Martínez F.	1985	Andalucía	Esporádicos	34	8-68	59%
41	Fernández R.	1985	Madrid	Esporádicos	37	13-57	72%
42	Montejo M.	1985	Euskadi	Mixto	130 ^a	5-67	74%
43	Rubiés J.	1986	Cataluña	Esporádicos	5	25-38	100%
44	Fernández M.	1998	Madrid	Esporádicos	3	28-43	33,3%
45	Sobradillo V.	1999	Euskadi	Esporádicos	116	30 ± 15	77%
46	Millán M.	1989	Canarias	Esporádicos	35	40	80%
47	Rotaeché R.	1990	Euskadi	Brote	5	12-46	60%
48	Antón E.	1990	Euskadi	Esporádicos	60	14-87	80%
49	Murie M.	1991	Navarra	Esporádicos	19	27	83%
50	Martínez JM.	1992	Euskadi	Brote	30	17-55	90%
51	Bella F.	1994	Cataluña	Esporádicos	17	32 ± 11	82%
52	Pascual F.	1996	Canarias	Esporádicos	94	39 FID	ND
54 Neumonía							
53	Merino FJ.	1998	Castilla- León	Esporádicos	13	10-41	85%
54	Abad A.	1999	Euskadi	Esporádicos	73	1-68	78%
55	Domingo P.	1999	Cataluña	Esporádicos	63	19-72	92%
56	Nebreda T.	2001	Soria	Brote	18	14-26	86%
57	Nuño FJ.	2002	Asturias	Mixto ^a	12	24-85	75%
58	Alarcón A.	2003	Andalucía	Esporádicos	231	8-77	85%
59	Bolaños M.	2004	Canarias	Esporádicos	40	20-74	85%
60	Sampere M.	2003	Cataluña	Esporádicos	66	45±18	85%
61	Romero MJ.	2003	Andalucía	Esporádicos	109	31±12	92%
62	Miguélez M.	2003	Canarias	Esporádicos	47	22-77	96%
63	Bartolomé J.	2004	Castilla.LaMancha	Esporádicos	35	7-67	71%
64	Ramos JM.	2005	Valenciana	Esporádicos	30	ND	73%
65	de los Ríos R.	2006	Madrid	Brote	22	ND	ND
66	García M.	2004	Asturias	Esporádicos	60	46 ± 17	72%
67	Muñoz A.	2007	Extremadura	Esporádicos	124	14-77	80%
68	Parra J.	2008	Andalucía	Esporádicos	32	ND	ND
69	Espinosa N.	2010	Andalucía	Esporádicos	111	ND	ND
70	Ruiz Seco MP.	2011	Madrid	Esporádicos	54	ND	81%
71	Mogollón MV.	2011	Multicéntrico	Esporádicos	83	44 ± 14	78%
72	Oteo JA.	2012	Rioja	Esporádicos	2	51-74	100%
73	Raya M.	2014	Baleares	Esporádicos	87	21-89	79%
74	Espejo F.	2014	Cataluña		71		
			Canarias	Esporádicos	85	42 ± 15	80%
			La Rioja		27		
75	Alonso E	2015	Euskadi	Brote	50	23-57	82%

^aIncluye pacientes de referencias previas ND. Datos no disponibles

Tabla 2		Series de casos de fiebre Q publicadas en España. Otros aspectos epidemiológicos			
Ref	Comunidad	Ámbito	Estación	Animales	Forma clínica
37	Euskadi	Rural	Verano	NO	Aguda (Neumonía)
38	Euskadi	Mixto Rural (50%)	-	SI	Aguda (Neumonía)
39	Euskadi	Rural	Primavera	SI	Aguda (Neumonía)
40	Andalucía	Mixto Rural (50%)	-	SI (50%)	Aguda Fiebre (2/3) Neumonía (1/3)
41	Madrid	-	Verano	SI (30%)	Aguda (32)/Crónica (5)
42	Euskadi	Rural	Primavera	SI	Aguda (Neumonía)
43	Cataluña	Urbana	-	NO	Aguda (Fiebre)
44	Madrid	-	-	-	Crónica
45	Euskadi	Mixto Rural (50%)	Invier/Prim.	SI (18%)	Aguda (Neumonía)
46	Canarias	Rural	Prim/Ver	SI (85%)	Aguda (Fiebre)
47	Euskadi	Rural	Invierno	SI	Aguda Neumonía (3) Fiebre (2)
48	Euskadi	Rural	Otoño	SI (17%)	Aguda (Neumonía)
49	Navarra	-	Invier/Prim.	-	Aguda (Neumonía)
50	Euskadi	Rural	Primavera	-	Aguda (Fiebre)
51	Cataluña	Urbana	-	-	Aguda (Fiebre)
52	Canarias	Rural	-	-	Aguda (Fiebre)
53	Castilla-León	-	-	SI (15%)	Aguda (Neumonía)
54	Euskadi	-	-	-	Aguda Neumonía (75%)
55	Cataluña	Urbana	Primavera	NO	Aguda Fiebre (54%)
56	Soria	Rural	Primavera	SI (21%)	Aguda (Neumonía 50%)
57	Asturias	Urbana	-	SI (25%)	Aguda (Neumonía)
58	Andalucía	Mixto Urbana (53%)	Primavera	SI (39%)	Aguda Fiebre (90%)
59	Canarias	Mixto Rural (67%)	Prim./Ver.	SI (38%)	Aguda Fiebre (92%)
60	Cataluña	Urbano	Invier./Prim.	SI (33%)	Aguda (Neumonía 55%)
61	Andalucía	Mixto Rural (50%)	-	SI (27%)	Aguda Fiebre (98%)
62	Canarias	-	-	SI (51%)	Aguda (Fiebre)
63	Castilla La Mancha	Mixto Urbana (71%)	No	SI (27%)	Aguda Fiebre (71%)
64	Valenciana	Mixto Urbano (67%)	No	SI (80%)	Aguda Fiebre (87%)
65	Madrid	Rural	Primavera	SI	Aguda (Fiebre)
66	Asturias	Mixto Urbana (52%)	Invierno	SI (7%)	Aguda (Neumonía)
67	Extremadura	Mixto Rural (61%)	Invierno Primavera	SI (47%)	Aguda (Fiebre 94%) Crónica (6%)
68	Andalucía	-	-	-	Aguda (Fiebre)
69	Andalucía	-	-	-	Aguda (Fiebre)
70	Madrid	Mixto Urbano (52%)	No	SI (59%)	Aguda (92%) Neumonía (55%) Crónica (8%)
71	Multicéntrico	-	-	-	Endocarditis
72	La Rioja	-	-	-	Endocarditis
73	Baleares	Mixto Rural (45%)	Prim./Ver.	SI (46%)	Aguda Neumonía (66%)
74	Cataluña	-	Primavera	-	Aguda (Fiebre 80%)
74	Canarias	-	Primavera	-	Aguda (Fiebre 70%)
74	La Rioja	-	Invierno	-	Aguda (Fiebre 54%)
75	Bilbao	Urbano	Invierno	NO	Aguda (Fiebre 54%) Aguda (Neumonía 26%)

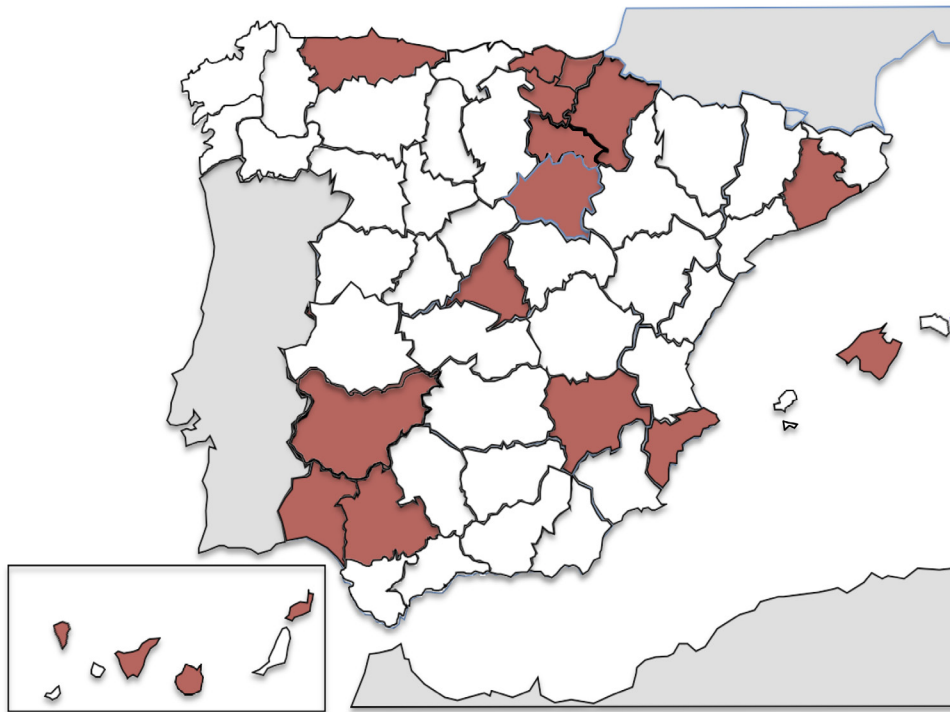


Figura 4 Distribución de las series publicadas de fiebre Q en España

cos), no todos ellos desarrollan manifestaciones clínicas, es decir, enfermedad.

La fiebre Q se presenta habitualmente como enfermedad autóctona, aunque el número de *casos importados* publicados en los últimos años ha sido progresivamente mayor [24-32]. Los casos de fiebre Q autóctonos pueden presentarse en forma de *brotes*, de mayor o menor importancia o como *casos aislados*. En ambas situaciones la fiebre Q puede manifestarse de forma *aguda* o crónica. Además, las formas agudas presentan dos formas principales: *neumónica* y *febril*.

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA GENERAL

La infección por *C. burnetii* presenta una distribución mundial. Sin embargo, la construcción de un "mapa" unívoco de esta infección se encuentra con tres problemas fundamentales: *i)* las múltiples formas epidemiológicas de la infección señaladas en el apartado anterior (p. ej. datos clínicos, seroprevalencia, datos en animales domésticos y salvajes, infección de garrapatas), *ii)* la consideración de "no declarable de forma obligatoria" de esta enfermedad en muchos países y *iii)* el interés en el estudio de esta entidad. Así, estamos totalmente de acuerdo con una sentencia clásica de Didier Raoult, uno de los autores más importantes en el estudio de la fiebre Q y de las rickettsiosis, que indica acerca de la fiebre Q: "*differences in prevalence are mainly related to differences in interest*" [33].

Las referencias publicadas recogidas en bases internacionales son muy numerosas tanto acerca de la fiebre Q como sobre *C. burnetii*. Un número importante se refieren a aspectos epidemiológicos. En esta revisión nos centraremos en los datos de la bibliografía española señalando algunos aspectos importantes descritos en otros países.

Fiebre Q en España

La descripción de casos de infección por *C. burnetii* en España tiene lugar en torno a los años 50 del siglo XX. En aproximadamente 3 años se describe la presencia del microorganismo en garrapatas (*Hyalomma marginatum*, *Rhipicephalus bursa* y *Rhipicephalus sanguineus*) en Madrid y Sevilla [34], el primer caso en humanos en Salamanca [35] y la presencia de anticuerpos en fauna silvestre (conejos y lirones) en Madrid [36].

A partir de los años 80 del siglo pasado, el interés por esta enfermedad ha sido creciente, detectándose tanto casos de fiebre Q aislados como en brotes, estudiándose la seroprevalencia de la infección en diferentes regiones y evaluándose la infección en animales domésticos y silvestres.

En las tablas 1 y 2 se indican las principales series de casos publicados de fiebre Q en España desde 1980 hasta la actualidad [37-75]. Específicamente, en la tabla 1 se indica la fecha de publicación y el primer autor responsable de la misma, la comunidad en la que se describió, el perfil epide-

Tabla 3 Estudios de infección en humanos por *C. burnetii* publicados en España

Ref	Primer autor	Año	Comunidad (Nº)	Contexto (Nº)	Técnica/Seroprevalencia
76	Daza RM.	1980	Madrid	Donantes	Microaglutinación: 6,2%
77	Téllez A.	1989	Madrid	Población general Rural (130), Urbana (91)	IFA: 8,8% (urbano)-15,4% (rural)
			Extremadura	Población general (180)	Fijación de complemento 59,3%
78	Cour MI.	1990	Castilla-La Mancha	(86)	32,3%
			Madrid	(577)	27,5-34,5%
79	Ruiz Beltrán R.	1990	Castilla-León	Población general (400)	IFA :50,2% (IgG fase II \geq 1:40)
80	Pascual F.	1992	Canarias (390)	Población general (390)	Fijación de complemento 4,7-13,5% (IgG fase II \geq 1:8)
81	Saz JV.	1993	Castilla León	Población general (298)	IFA: 20,8% (IgG fase II \geq 1:80)
82	Sanzo JM.	1993	Euskadi	Población general (810)	IFA \geq 1/20: 32,35% IFA \geq 1/40:26,4%
83	Pérez Trallero E.	1995	Euskadi	Mataderos (39)	IFA : 91,7%(IgG fase II \geq 1:80)
84	Suárez J.	1996	Castilla-León	Población general (406)	IFA: 60,6% (IgG fase II \geq 1:80)
85	Pascual F.	1998	Cantabria	Población general (595)	IFA: 48,6% (IgG fase II \geq 1:16) IFA: 37,8% (IgG fase II \geq 1:64)
86	Valencia MC.	2000	Aragón	Estudiantes de Veterinaria (480)	Fijación del complemento \geq 1:10 10,02% comienzo de curso 11,02% final de curso
87	Bolaños M.	2003	Canarias	Población general (662)	IFA: 21,5% (IgG fase II \geq 1:80)
88	Cardeñosa N.	2006	Cataluña	Población general (216)	IFA: 15% (IgG fase II \geq 1:40)
89	Bartolomé J.	2007	Castilla-La Mancha	Donantes de sangre (863)	IFA: 23% (IgG fase II \geq 1:80)
90	González S.	2014	Castilla-La Mancha	Enfermedad cardiovascular (164)	IFA: 52% (IgG fase II \geq 1:256)
91	González S	2015	Castilla-León	Pacientes hospitalizados (634)	IFA: 14,5% Casos- 6,1% Control (IgG fase I \geq 1:256)

miológico básico (brote y/o casos esporádicos), el número de casos, la edad de los pacientes y la distribución por géneros. En la tabla 2 se incluyen otros datos epidemiológicos de interés como el ámbito de adquisición (distinguiendo los casos rurales y urbanos), la distribución estacional [Primavera (Marzo, Abril y Mayo); Verano (Junio, Julio, Agosto), Otoño (Septiembre, Octubre, Noviembre) e Invierno (Diciembre, Enero, Febrero)] o no, el contacto con animales y la forma clínica de presentación (aguda o crónica y, dentro de los casos agudos la presencia de neumonía o síndrome febril sin foco aparente).

En la figura 4 se representan las comunidades en las que existen series publicadas de fiebre Q.

En la tabla 3 se indican los principales estudios seroepidemiológicos acerca de la prevalencia de infección por *C. burnetii* en humanos, el año de estudio y el contexto en el que se realizó [76-91].

Los datos acerca de la prevalencia de infección por *C. burnetii* en animales domésticos en España [77, 92-102] se expresan en la tabla 4. Finalmente, en la tabla 5, se indican los datos relativos a la infección por *C. burnetii* en diferentes especies de garrapatas en varias regiones españolas [98,102-104].

En las figuras 5 y 6 se recopila de forma gráfica la información de estos estudios.

Fiebre Q en el mundo

Existe una abundante información acerca de la fiebre Q y la infección por *C. burnetii* en humanos y animales en todo el mundo. Una revisión exhaustiva de este aspecto escapa a los objetivos de esta revisión, por lo que únicamente señalaremos algunos aspectos de especial interés en humanos durante los últimos años.

Otros países europeos. En los últimos años se han publicado un número importante de trabajos sobre la infección por *C. burnetii* en varios países europeos [105-117].

En *Francia*, los estudios realizados entre 1982 y 2010 muestran una seroprevalencia entre el 1% (donantes de sangre) y el 71% en personas pertenecientes a grupos de riesgo [105]. En ese mismo periodo de tiempo, se han descrito siete brotes que incluían desde 5 hasta 289 personas, localizados en el Sudeste del país (Provenza, Alpes y Ródano) [105]. En otro trabajo, realizado en el mismo periodo de tiempo (1985-2009) por el grupo de Raoult [106], basado en la recogida de datos de 3.723 pacientes con confirmación serológica se observaron los siguientes datos: *i)* la incidencia anual de fiebre Q aguda es de 2,5/100.000 personas mientras que la incidencia de endocarditis es de 0,1/100.000 personas, *ii)* en los años de estudio se ha observado un incremento continuo en el número de casos y *iii)* la incidencia máxima tiene lugar entre Abril y Septiembre.

Tabla 4 Prevalencia de infección por *C. burnetii* en mamíferos en España

Ref	Primer autor	Año	Comunidad	Tipo/s de mamífero/s Número	Técnica/Prevalencia
92	Palau L.	1989	Madrid	Rumiantes domésticos Bovinos (106)	Fijación de Complemento ^a 67% (IgG fase II \geq 1:8)
77	Téllez A.	1999	Madrid	Rumiantes domésticos	Fijación de complemento \geq 1:8 Caprino (76,6%) Bovino (17,7%)
93	Barandika J.	2007	Euskadi	Micromamíferos silvestres (253) <i>Apodemus sylvaticus</i> (162) <i>Mus domesticus</i> (28)	PCR 3/253 <i>Apodemus sylvaticus</i> (1/162) <i>Mus domesticus</i> (2/28)
94	Ruiz Fons F.	2008	Andalucía Asturias	Rumiantes domésticos Mamíferos silvestres	IFA (IgG fase II \geq 1:16) Corzos (15,4%) Ciervo rojo silvestre (5,6%) Ciervo rojo doméstico (40%) Ganado bovino (39%)
95	Navarro JA.	2009	Murcia	Ovinos Caprinos	PCR en placenta
96	Rodríguez.	2010	Canarias	Caprino (733) Ovinos (369) Bovinos (147)	ELISA ^c Caprino (60,4%) Ovinos (31,7%) Bovinos (12,2%)
97	Ruiz Fons F.	2010	Euskadi	Rumiantes domésticos Ovinos (1.379) Bovinos (626) Caprinos (115)	ELISA ^b con FC posterior Ovinos (11,8%) Bovinos (6,7%) Caprinos (8,7%)
98	Astobiza I.	2011	Euskadi	Mamíferos silvestres Carnívoros (206) Lagomorfos (28) Ungulados (199) Pájaros silvestres	PCR Carnívoros (0%) Lagomorfos (7,1%) Ungulados (8%) Pájaros (2%)
99	Álvarez J.	2012	Madrid	Rumiantes domésticos Bovinos (1.100)	ELISA ^c 6,76%
100	Mentaberre G.	2013	Canarias	Camellos (100)	ELISA ^d 19%
101	Fernandez	2016	Pirineos Orientales	Animales salvajes (599) Animales domésticos (353)	ELISA Animales salvajes (1,3%) Animales domésticos (9,3%)
102	Bolaños	2017	Gran Canaria	Roedores (100) Conejos (129)	PCR Roedores (8%) Conejos (1,5%)

^aBehring ^bELISA Cox kit ^cIDVET ^dLSIVET

En Suiza, la incidencia de fiebre Q es baja (0,15/100.000 habitantes), aunque recientemente se ha descrito un brote de 15 personas en la zona de viñedos de Lavaux (próxima a las regiones francesas afectadas) [107].

Sin lugar a dudas, el mayor brote de casos de fiebre Q en la historia hasta la actualidad ha tenido lugar en *Holanda* durante los años 2007 a 2010 [105,108-111]. Este brote afectó a 4.026 personas en ese periodo de tiempo, siendo la incidencia máxima en 2008 (2354 individuos). El análisis de las características de este brote indicó varios aspectos de interés: *i)* La edad

media de los pacientes fue de 50 años (RIC 21), con un discreto predominio en varones 62%); *ii)* La región que presentó un mayor número de casos fue Noord-Brabant, que aportó más del 50% de los pacientes; *iii)* Existía una asociación estadística con el hábito tabáquico; *iv)* Un 21% de los pacientes requirieron ingreso hospitalario; *v)* La forma clínica más frecuente fue la respiratoria (61,5%), describiéndose endocarditis en 3,1% de los pacientes; *vi)* Aunque existieron datos de asociación epidemiológica en varios grupos de pacientes, no pudo identificarse un único origen global de todo el brote; *vii)* Tampoco

Tabla 5 Prevalencia de infección por *C. burnetii* en garrapatas en España

Ref	Primer autor	Año	Comunidad	Nº	Especies (n)	Infección por <i>C. Burnetii</i>
103	Barandika J.	2008	Euskadi	691	<i>Ixodes ricinus</i> (288)	0%
					<i>Haemaphysalis punctata</i> (109)	1 (09%) ^a
					<i>Haemaphysalis inermis</i> (95)	0%
					<i>Haemaphysalis concinna</i> (52)	0%
					<i>Dermacentor reticulatus</i> (97)	0%
					<i>Rhipicephalus bursa</i> (50)	0%
104	Toledo A.	2009	Madrid	1.482	<i>Hyalomma lusitanicum</i>	7,7%
					<i>Dermacentor marginatus</i>	(80/1.039) ^a
					<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	3,4%
					<i>Rhipicephalus pusillus</i>	(15/443) ^b
98	Astobiza I.	2011	Euskadi	340	<i>Ixodes ricinus</i> <i>Ixodes hexagonus</i>	0%
102	Bolaños M	2017	Gran Canaria	377	<i>Rhipicephalus turanicus</i>	3,4% ^b
					<i>Hyalomma lusitanicum</i>	2,4% ^b
					<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	0,3% ^b

^aAisladas en la naturaleza; ^bAdheridas a animales

pudo identificarse un único genotipo en pacientes o animales estudiados, detectándose 10 tipos diferentes en el brote; *viii*) Las principales razones que sustentan la aparición de este brote son: el aumento de la cabaña ganadera en la región afectada, la estabulación en áreas abiertas, el método intensivo de cría, el aumento del número de abortos y la proximidad de la población a las granjas animales (aumento de casos si la distancia era menor de 5 Km) y *ix*) el control de la epidemia mediante diferentes medidas como la declaración obligatoria de abortos en animales, la implementación de las medidas de limpieza, la investigación de genoma de *C. burnetii* en los depósitos de leche y la vacunación, inicialmente voluntaria y posteriormente obligatoria de los animales.

Debido a la proximidad geográfica con Holanda, se realizó un estudio clínico y serológico en esas fechas en 69 trabajadores que manipulaban lana y pelo de animales en *Bélgica* [112]. De ellos, 35 (50,7%) presentaban evidencia serológica de contacto; 26 datos de infección pasada, 8 de infección reciente y 1 de infección crónica.

Se han publicado dos artículos de revisión importantes acerca de la incidencia de fiebre Q en *Alemania* que resumen las características de esta enfermedad desde 1947-1999 [113] y de 1982-2010 [105]. Los datos más destacables son: *i*) La identificación de 49 brotes con un número variable de personas afectas entre 1947-2010; *ii*) El aumento progresivo de casos en el periodo de tiempo mencionado; *iii*) Las diferencias geográficas, siendo la incidencia menor en el norte del país y mayor en el sur, especialmente en Baden-Württemberg, Hesse y Baviera y *iv*)

el cambio estacional, desplazándose el mayor número de casos del periodo invierno-primavera a la temporada primavera-verano.

En Europa del Este, se han descrito brotes de fiebre Q especialmente en *Bulgaria* [105]. En este país se han identificado entre 1982 y 2010, seis brotes caracterizados por un número elevado de casos (desde 121 a más de 1.000 pacientes). Todos ellos se localizaron en 5 distritos (Sofia, Lovech, Pazerdjik, Veliiko y Vraza) situados en la zona central y norte del país.

Finalmente, aunque se han demostrado casos de fiebre Q en las islas británicas, la incidencia de la enfermedad es estable y baja (en torno a 0,15 a 0,35 casos por 100.000 habitantes) y no presenta características diferenciales. Específicamente existen datos acerca de esta entidad en *Inglaterra* [114], *Escocia* [115], *Gales* [116] e *Irlanda del Norte* [117].

África. La información sobre la infección humana por *C. burnetii* en África es fragmentaria [118-128]. La mayor parte de las publicaciones evalúan la seroprevalencia de la infección en zonas concretas y sólo escasos trabajos estudian la participación de *C. burnetii* en humanos. Como se muestra en la figura 7, la mayor parte de los estudios han sido realizados en África del Norte y del Oeste.

En la tabla 6 se indican los datos más relevantes de los pacientes con fiebre Q en los países señalados.

América. También se ha documentado infección humana por *C. burnetii* en América (figura 8).

En *América del Norte* se han descrito casos en Groenlan-



Figura 5 | Distribución geográfica de los datos sero-epidemiológicos de infección por *C. burnetii* en España

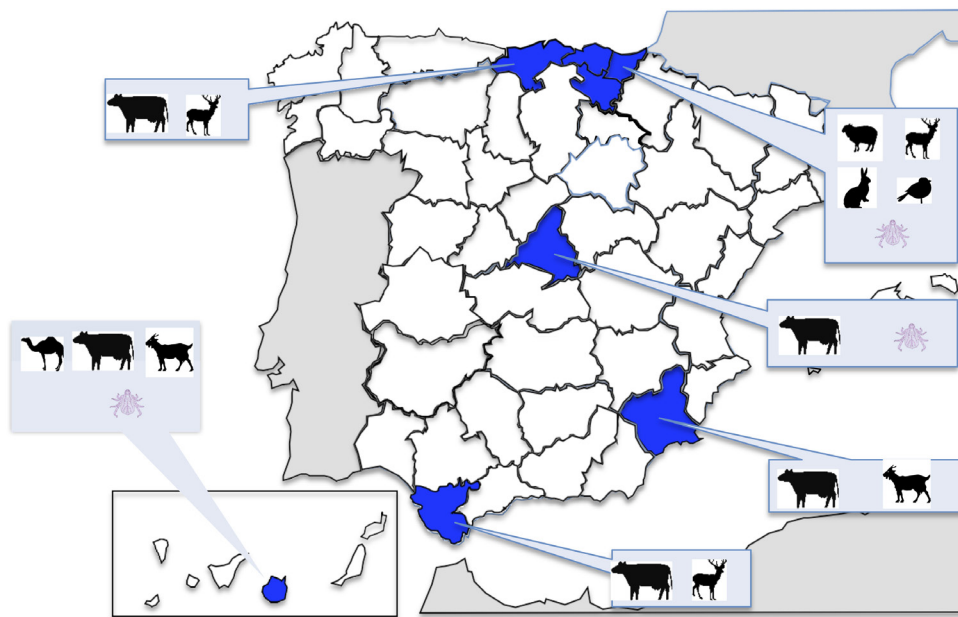


Figura 6 | Estudios de infección por *C. burnetii* en animales

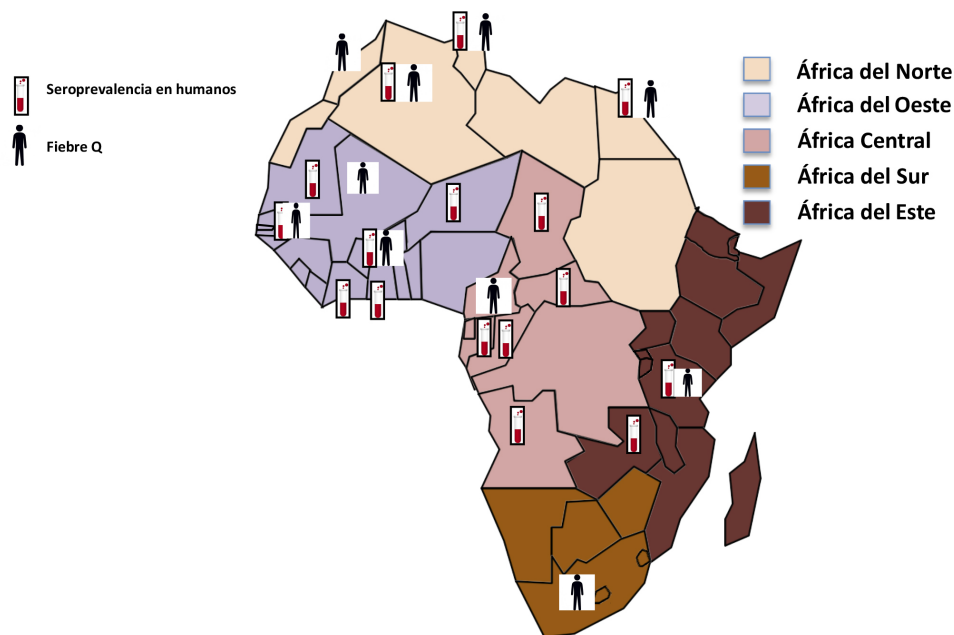


Figura 7 Estudios de infección por *C. burnetii* en humanos (África)

dia (políticamente dependiente de Dinamarca) [129], Canadá (Alberta y Nueva Escocia) [12,130], EEUU [131,132] y México [133]. Se debe destacar que el número de casos notificados es muy escaso en todos los países mencionados.

Existen muy pocos datos de la incidencia de fiebre Q en *América Central*, aunque se ha estudiado la prevalencia de infección por *C. burnetii* en la zona continental (Panamá) [134] y en el Caribe [135], siendo de 9,4% y 2,3% respectivamente.

En *América del Sur* la infección por *C. burnetii* (específicamente el genotipo 17) es responsable de hasta el 24% de las neumonías adquiridas en la comunidad en la Guayana Francesa [136,137]. Por el contrario, la principal manifestación de la infección por *C. burnetii* en Ecuador es la fiebre sin foco aparente [138]. En Brasil se han descrito casos con ambas formas clínicas de la enfermedad [139,140]. Finalmente, en Uruguay se ha descrito un número importante de brotes de fiebre Q [141].

Asia. Con excepción de Asia Central se ha descrito la infección en todas las regiones de este continente (figura 9).

Así, en *Asia Occidental* se han identificado brotes rurales y urbanos de fiebre Q en Israel, [142-144], Turquía (zona del Mar Negro) [145], Arabia Saudita [146] y Omán [147]. La manifestación clínica predominante en esta región es la fiebre de duración intermedia.

También la fiebre Q está bien descrita en *Asia Oriental*. Así, recientemente se ha publicado una revisión en China, siendo la prevalencia en humanos del 10%, en bovinos del 15% y en

caprinos del 12% [148]. Tiene interés señalar que en este país se ha observado una alta prevalencia de infección por *C. burnetii* en ratones. También se han descrito casos de fiebre Q en Hong Kong [149] y Taiwán [150-152]. Por otro lado, en una revisión actual se recogen los casos de fiebre Q en Japón en los últimos años [153]. En este trabajo se señalan dos datos diferenciales con otras series: el mayor número de casos en edad pediátrica y la importancia de los gatos en el ciclo biológico.

Finalmente, también se han descrito casos de fiebre Q en *Asia del Sur y Sudeste Asiático*, específicamente en Irán, India, Sri Lanka y Tailandia [154-158].

Oceanía. La incidencia actual de fiebre Q en Australia es baja debido a tres factores: la vacunación, la falta de interés en el diagnóstico y limitaciones diagnósticas [1].

REFLEXIONES FINALES

El análisis de todos los datos referidos en la literatura acerca de la infección por *C. burnetii* permite realizar varias generalizaciones:

- Existe un importante sesgo en la identificación de casos de infección por *C. burnetii*, tanto en España como en el resto del Mundo. A modo de ejemplo, existen regiones en las que no se han publicado casos clínicos, pero sí de la prevalencia de infección y viceversa. Por otro lado, el número de casos clínicos publicados en determinadas zonas geográficas es mucho menor que los detectados en laboratorios de referencia.
- La infección por *C. burnetii* presenta un patrón epide-

Tabla 6		Estudios de infección por <i>C. burnetii</i> en humanos (África)	
Región	País/Referencia	Prevalencia/Incidencia	Observaciones
África del Norte	Argelia (125,127)	7,5% (Urbanos)	Seroprevalencia
		35,5% (Rurales)	Síndrome febril
		0,3%	Endocarditis
	Túnez (119,127,128)	3%	Seroprevalencia
		26%	Síndrome febril
Egipto (124,127)	0-9%	Endocarditis	
África del Oeste	Mauritania (120)	1-3%	Seroprevalencia
		32%	Neumonía
	Senegal (126)	33%	Seroprevalencia
		3,7% (Región de Diop) 24,8% (Región de Dielmo)	Síndrome febril
	Burkina Faso (127)	2,5%	Seroprevalencia
		8%	Síndrome febril
	Costa de Marfil (127)	5%	Seroprevalencia
		5%	Síndrome febril
	Ghana (123, 127)	16,9% Niños	Seroprevalencia
		8,9% Adultos	Seroprevalencia
	Costa de Marfil (127)	5%	Síndrome febril
	Niger (127)	10%	Seroprevalencia
	Mali (122, 128)	0-9,5%	Síndrome febril
24%		Seroprevalencia	
África Central	Chad (127)	1%	Seroprevalencia
	Camerún (127)	6-9%	Neumonía
	Gabón (128)	0%	Síndrome febril
	R. Central Africana (118)	9,1%	Seroprevalencia
	Congo (118)	1%	Seroprevalencia
	Angola (118)	1,8%	Seroprevalencia
África del Sur	Sudáfrica (127)	0%	Neumonía
África del Este	Zambia (121)	8,2%	Seroprevalencia
	Tanzania (127)	5%	Seroprevalencia
	Tanzania (127)	5%	Síndrome febril

miológico similar a otras enfermedades infecciosas intracelulares (p. ej. tuberculosis), de tal forma que del contacto con el microorganismo no siempre deriva la infección y, por otro lado, no todos los casos de infección se manifiestan clínicamente (enfermedad). Finalmente, la enfermedad puede manifestarse de forma aguda o crónica, dependiendo principalmente de las características del hospedador.

- En general, la fiebre Q es una enfermedad que afecta predominantemente a adultos en edad media de la vida. No obstante, también se describen casos en niños y an-

cianos dependiendo de las series estudiadas. Entre los factores implicados se han descrito las modificaciones hormonales que tienen lugar tras la pubertad, el riesgo de exposición ambiental y determinadas regiones geográficas [4]. En algunos estudios se ha observado que la media de edad fue significativamente menor en pacientes con hepatitis y significativamente mayor en pacientes con afectación pulmonar.

- Con algunas excepciones, las diversas series de fiebre Q muestran un claro predominio en el género masculino. Este he-



Figura 8 | Estudios de infección por *C. burnetii* en humanos (América)

cho se ha interpretado por el papel protector del 17-β-estradiol en la expresión clínica de la infección [159, 160].

- Existe una distribución interanual y estacional variable de la fiebre Q dependiendo de los países y dentro de las diferentes regiones de cada país. De forma general, predomina en primavera y verano, lo que se ha relacionado con la exposición ambiental, aunque en otras series se observa un mayor número de casos en otoño o invierno.

- Clásicamente la fiebre Q se ha considerado una enfermedad que predomina en ámbito rural y en personas en contacto con animales (principalmente ganado vacuno y caprino). No obstante, y dependiendo de las series, un número importante de casos apa-

recen en zonas urbanas, sin contacto con rumiantes o relacionadas con contacto con otro tipo de animales (p. ej. gatos, ratones).

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

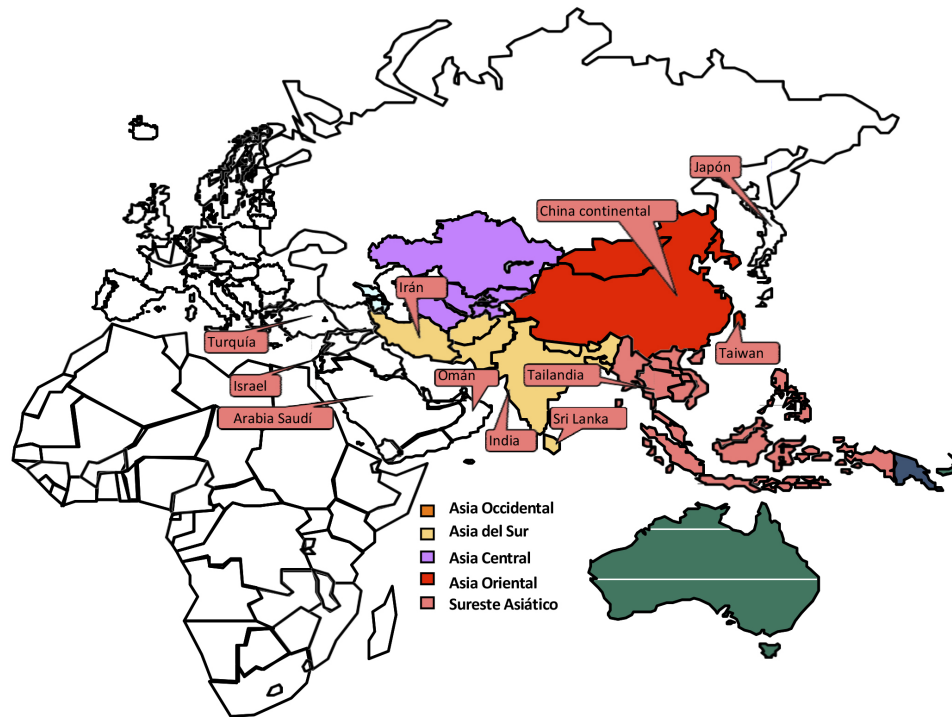


Figura 9 Estudios de infección por *C. burnetii* en humanos (Asia)

BIBLIOGRAFÍA

- Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *Lancet*. 2006; 367:679-88. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68266-4
- Alarcón A. Fiebre Q: todavía muchas preguntas por responder. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 165-7. PMID: 17335693
- Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83:574-9. doi: 10.4065/83.5.574.
- Angelakis E, Raoult D. Q Fever. *Vet Microbiol*. 2010;140 297-309. Doi 10.1016/j.vetmic.2009.07.016
- Fraile Fariñas MT, Muñoz Collado C. Infección por *Coxiella burnetii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28 (Supl 1):29-32. Doi 10.1016/S0213-005X(10)70005-7.
- Marrie TJ, Raoult D. Q fever- a review and issues for the next century. *J. Antimicrob Agents*. 1997; 8:146-61. PMID:18611796
- Wentworth BB. Historical review of the literature on Q fever. *Bacteriol Rev*. 1955; 19: 129-49. PMID:13260098
- McDade JE. Historical aspects of Q fever. En: Marrie TJ, ed. *Q fever, the disease*. Boca Raton: CRC Press, 1990: 6-21.
- Byrne W. Q fever. In Zajchuk R, ed. *Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. Washington, DC: US Department of the Army, Surgeon General, and the Borden Institute 1997: 523-37.
- Fernández Guerrero ML. Fiebre Q en España: "una historia inconclusa". *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32:211-2. doi: 10.1016/j.eimc.2014.02.001
- Komiya T, Sadamasu K, Toriniwa H, Kato K, Arashima Y, Fukushi H, et al. Epidemiological survey on the route of *Coxiella burnetii* infection in an animal hospital. *J Infect Chemother*. 2003; 9:151-5. DOI: 10.1007/s10156-003-0237-7
- Marrie TJ, Campbell N, McNeil SA, Webster D, Hatchette TF. Q fever update, Maritime Canada. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14:67-9. DOI: 10.3201/eid1401.071256
- Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Q Fever **during pregnancy: a cause of poor fetal and maternal outcome**. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1166:79-89. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04519.x.
- Tissot-Dupont H, Torres S, Nezri M, Raoult D. Hyperendemic focus of Q fever related to sheep and wind. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 67-74. PMID: 10400556
- Hawker JI, Ayres JG, Blair I, Evans MR, Smith DL, Burge PS et al. A large outbreak of Q fever in the West Midlands: windborne spread into a metropolitan area? *Commun Dis Public Health* 1998; 1: 180-87. PMID: 9782633
- Raoult D. Q fever, free amoeba, and air conditioning. *Clin Infect Dis*. 2010; 51: 869-70. DOI:10.1086/656292
- García-Pérez AL, Astobiza I, Barandika JF, Atxaerandio R, Hurtado A, Juste RA. Short communication: investigation of *Coxiella burnetii*

- tii* occurrence in dairy sheep flocks by bulk-tank milk analysis and antibody level determination. *J Dairy Sci.* 2009; 92: 1581-4. doi: 10.3168/jds.2008-1672
18. Hatchette T, Hudson R, Schlech W, Campbell N, Hatchette J, Ratnam S, et al. Caprine-associated Q fever in Newfoundland. *Can Commun Dis Rep* 2000; 26: 17-9. PMID: 10726366
 19. Kanfer E, Farrag N, Price C, MacDonald D, Coleman J, Barrett A. Q fever following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 165-6. PMID: 3048481
 20. Milazzo A, Hall R, Storm PA, Harris RJ, Winslow W, Marmion BP. Sexually transmitted Q fever. *Clin Infect Dis.* 2001; 33:399-402. DOI: 10.1086/321878
 21. Miceli MH, Veryser AK, Anderson AD, Hofinger D, Lee SA, Tancik C. A case of person-to-person transmission of Q fever from an active duty serviceman to his spouse. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010; 10:539-41. DOI:10.1089/vbz.2009.0101
 22. Rolain JM, Gouriet F, Brouqui P, Larrey D, Janbon F, Vene S, et al. Concomitant or consecutive infection with *Coxiella burnetii* and tickborne diseases. *Clin Infect Dis.* 2005; 40:82-8. DOI: 10.1086/426440
 23. Pappas G, Blanco JR, Oteo JA. Q fever in Logroño: an attack scenario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25:199-203. PMID:17335700
 24. Palosuo T, Leinikki P, Pettersson T, Saikku P, Jääntti V. Hazards of expanding tourism: report of six cases of Q fever in Finland. *Scand J Infect Dis.* 1974; 6: 173-176. PMID: 4859347
 25. Potasman I, Rzotkiewicz S, Pick N, Keysary A. Outbreak of Q fever following a safari trip. *Clin Infect Dis.* 2000; 30:214-5. DOI: 10.1086/313613
 26. Brouqui P, Rolain JM, Foucault C, Raoult D. Short report: Q fever and *Plasmodium falciparum* malaria co-infection in a patient returning from the Comoros archipelago. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 73:1028-30. PMID: 16354807
 27. Somasundaram R, Loddenkemper C, Zeitz M, Schneider T. A souvenir from the Canary Islands. *Lancet* 2006; 367: 1116. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68480-8
 28. Cohen NJ, Papernik M, Singleton J, Segreti J, Eremeeva ME. Q fever in an American tourist returned from Australia. *Travel Med Infect Dis.* 2007; 5:194-5. 10.1016/j.tmaid.2006.09.002
 29. Ta TH, Jiménez B, Navarro M, Meije Y, González FJ, Lopez-Velez R. Q Fever in returned febrile travelers. *J Travel Med.* 2008 15:126-9. doi: 10.1111/j.1708-8305.2008.00191.x.
 30. Kobbe R, Kramme S, Gocht A, Werner M, Lippert U, May J, et al. Travel-associated *Coxiella burnetii* infections: three cases of Q fever with different clinical manifestation. *Travel Med Infect Dis.* 2007; 5:374-9. DOI: 10.1016/j.tmaid.2007.07.005
 31. Jensenius M, Davis X, von Sonnenburg F, Schwartz E, Keystone JS, Leder K, et al. Multicenter GeoSentinel analysis of rickettsial diseases in international travelers, 1996-2008. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15:1791-8. doi: 10.3201/eid1511.090677.
 32. Delord M, Socolovschi C, Parola P. Rickettsioses and Q fever in travelers (2004-2013). *Travel Med Infect Dis.* 2014; 12:443-58. doi: 10.1016/j.tmaid.2014.08.006.
 33. Raoult D. Clinical presentation of acute Australian Q fever. *Am J Med* 1994; 96: 397-398. PMID: 8166169
 34. Sobradillo V, Ansola P, Baranda F. Neumonía por fiebre Q en España. *Arch Bronconeumol* 1986; 22:227-32.
 35. Prada J, Llorente A. Primer caso de fiebre Q humana en España. *Rev Iberica de Parasitología* 1950; 10:275-9. PMID:15423089
 36. Pérez-Gallardo F, Clavero G, Hernández-Fernández S. Investigaciones sobre la epidemiología de la fiebre Q en España. Los conejos de monte y los lirones como reservorio de *Coxiella burnetii*. *Rev San Hig Pub.* 1952; 26:81-7. PMID: 14930456
 37. Sobradillo Peña V, Aguirre Errasti C, Villate Navarro JL, Antoñana Larrieta JM, Montejo Baranda M, Cisterna Cancer R. Fiebre Q: Brote epidémico en el País Vasco. Descripción de diez casos. *Med Clin (Barc).* 1983; 80:3-6. PMID: 6834915
 38. Montejo Baranda M, Senosiain Gascue JM, Alvarez Blanco A, Hernández Almaraz JL, Aguirre Errasti C. Fiebre Q aguda. Estudio de 11 casos esporádicos en un área endémica. *Rev Clin Esp.* 1983; 171:141-4. PMID: 6658093
 39. Aguirre Errasti C, Montejo Baranda M, Hernandez Almaraz JL, de la Hoz Torres C, Martinez Gutierrez E, Villate Navarro JL, et al. An outbreak of Q fever in the Basque country. *Can Med Assoc J.* 1984; 131:48-9. PMID:6733648
 40. Martínez-Luengas F, Borobio MV, Gálvez J, León de Lope M, Corral JL, Mañas R, et al. Fiebre Q en Sevilla. Comparación con otras entidades. Descripción de 34 casos y revisión. *Rev Clin Esp.* 1985; 176:400-5. PMID: 4023322
 41. Fernández Roblas R, Wilhelmi I, Díaz Curiel M, Gómez P, Aguado JM, Fernández Guerrero ML, et al. Fiebre Q aguda y crónica: clínica, epidemiología, aislamiento del agente y datos serológicos. *Rev Clin Esp.* 1985; 177:62-9. PMID: 4048564
 42. Montejo Baranda M, Corral Carranceja J, Aguirre Errasti C. Q fever in the Basque Country: 1981-1984. *Rev Infect Dis.* 1985; 7:700-1. PMID: 4059758
 43. Rubiés-Prat J, Martí J, Cuxart A, Clotet B. Forma hepática y febril autolimitada de la fiebre Q. *Med Clin (Barc).* 1986; 86:261. PMID: 3702525
 44. Fernández-Guerrero ML, Muelas JM, Aguado JM, Renedo G, Fraile J, Soriano F, et al. Q fever endocarditis on porcine bioprosthetic valves. Clinicopathologic features and microbiologic findings in three patients treated with doxycycline, cotrimoxazole, and valve replacement. *Ann Intern Med.* 1988; 108:209-13. PMID: 3257669
 45. 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; 2:263-6. PMID: 2731605
 46. Millán Mon A, Argany Fajardo A, Febles Bethencourt J, González Caloca C, Vento Remedios TE, Fernández Cabrera M. Fiebre Q en la isla de La Palma. Una revisión de 35 pacientes. *An Med Interna.* 1989; 6:527-30. PMID: 2491047
 47. Rotaeche del Campo R, Anta Unanue JL. Fiebre Q. Brote familiar de 5 casos. *Aten Primaria.* 1990; 7:211-2, 214-5. PMID: 2129681
 48. Antón Aranda E, Altuna Basurto E, García Martín C, Martí Cabane J,

- Bustillo Gutiérrez JM. Incidencia y características de la fiebre Q en un hábitat comarcal. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1990; 8:350-3. PMID: 2081169
49. Murie Carrillo de Albornoz M, Pérez de Heredia JH, Sánchez Alvarez J, Tiberio López G, Hernández Palacios R, Rivero Puente A. Epidemiología de las neumonías adquiridas en la comunidad del Área de Salud I de Navarra. *Med Clin (Barc)*. 1991; 97:50-2. PMID: 1895782
50. Martínez Eizaguirre JM, Pérez Rizo M, Olivella Pedregal A, García Ventura S, Cancio Fanlo M, Basabe Zapirain M. Fiebre Q. Brote epidémico de la forma febril pura. *Aten Primaria*. 1992; 9: 425-8. PMID: 1498234
51. Bella F, Espejo E, Mauri M, Alegre MD. Clinical presentation of acute australian Q fever. *Am J Med*. 1994; 96:397-8. PMID: 8166169
52. Pascual Velasco F, Borobio Enciso MV, González Lama Z, Carrascosa Porras M. Clinical presentation of acute Q fever in Lanzarote (Canary Islands): a 2-year prospective study. *Scand J Infect Dis*. 1996; 28:533-4. PMID: 8953689
53. Merino FJ, Nebreda T, Campos A. Most common clinical presentation of Q fever in a province in the north of Spain. *Eur J Epidemiol*. 1998; 14:729-30. PMID: 9849835
54. Abad A, Pardo C, Imaz M. Fiebre Q: estudio retrospectivo de los últimos 10 años en el área del Hospital de Basurto (Bilbao). *Rev Clin Esp*. 1999; 199:618-9. PMID: 10568161
55. Domingo P, Muñoz C, Franquet T, Gurguí M, Sancho F, Vazquez G. Acute Q fever in adult patients: report on 63 sporadic cases in an urban area. *Clin Infect Dis*. 1999; 29:874-9. DOI: 10.1086/520452
56. Nebreda T, Contreras E, Merino FJ, Doderó E, Campos A. Brote de fiebre Q y seroprevalencia en una población rural de la provincia de Soria. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001; 19:57-60. PMID: 11333569
57. Nuño Mateo FJ, Noval Menéndez J, Campoamor Serrano MT, del Valle Prieto A. Fiebre Q aguda en Asturias. *Rev Clin Esp* 2002; 202:569-73. PMID: 12361564
58. 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 to 1999 in the South of Spain. *J Infect*. 2003; 47:110-6. PMID: 12860143
59. Bolaños M, Santana OE, Pérez-Arellano JL, Angel-Moreno A, Moreno G, Burgazzoli JL, et al. Fiebre Q en Gran Canaria: 40 nuevos casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 21:20-3. PMID: 12550040
60. 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. DOI: 10.1007/s10096-002-0873-3
61. Romero-Jiménez MJ, Suárez-Lozano I, Fajardo JM, Benavente A, Menchero A, de la Iglesia A. Hepatitis aislada como forma de presentación de la fiebre Q: características clínicas y epidemiológicas en 109 pacientes *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 21:193-5. PMID: 12681131
62. Miguélez M, Laynez P, Linares M, Hayek M, Abella L, Marañez I. Tifus murino en Tenerife. Estudio clinicoepidemiológico y características clínicas diferenciales con la fiebre Q. *Med Clin (Barc)*. 2003; 121:613-5. PMID: 14636536
63. 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. PMID:15207121
64. Ramos 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. PMID:16185574
65. de los Ríos-Martin R, Sanz-Moreno JC, Martín-Martínez F, Tébar-Betegón MA, Cortés-García M, Escudero-Nieto R. Brote de fiebre Q en un área urbana asociado a la visita a una granja-escuela. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126:573-5. PMID: 16756920
66. García-Clemente M, Seco-García AJ, Gutiérrez-Rodríguez M, Romero-Alvarez P, Fernández-Bustamante J, Rodríguez-Pérez M. Brote epidémico de neumonía por *Coxiella burnetii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25:184-6. PMID: 17335697
67. Muñoz-Sanz A, Vera A, Rodríguez Vidigal FF. Fiebre Q en Extremadura: una infección emergente. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25:230-4. PMID: 17386216
68. Parra Ruiz J, Peña Monje A, Tomás Jiménez C, Parejo Sánchez MI, Vinuesa García D, Muñoz Medina L, et al. Clinical spectrum of fever of intermediate duration in the south of Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27:993-5. doi: 10.1007/s10096-008-0530-6
69. Espinosa N, Cañas E, Bernabeu-Wittel M, Martín A, Viciano P, Pachón J. Cambios en el espectro etiológico de la fiebre de duración intermedia. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:416-20. doi: 10.1016/j.eimc.2009.07.014
70. Ruiz Seco MP, López Rodríguez M, Estébanez Muñoz M, Pagán B, Gómez Cerezo JF, et al. Fiebre Q: 54 nuevos casos de un hospital terciario de Madrid. *Rev Clin Esp*. 2011; 211: 240-4. DOI: 10.1016/j.rce.2011.01.003
71. Mogollón MV, Anguita MP, Aguado JM, Tornos P, Miró JM, Gálvez-Acebal J, et al. Q fever endocarditis in Spain. Clinical characteristics and outcome. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29:109-116. doi: 10.1016/j.eimc.2010.07.015
72. Oteo JA, Pérez-Cortés S, Santibáñez P, Gutiérrez E, Portillo A, Blanco JR, et al. Q fever endocarditis associated with a cardiovascular implantable electronic device. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18:e482-4. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03992.x
73. Raya Cruz M, Gállego Lezaún C, García Gasalla M, Cifuentes Luna C, Forteza Forteza T, Fernández-Baca V et al. Fiebre Q aguda sintomática: 87 casos en un área de Mallorca. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32:213-8. doi: 10.1016/j.eimc.2013.06.004
74. Espejo E, Gil-Díaz A, Oteo JA, Castillo-Rueda R, García-Alvarez L, Santana-Báez S, et al. Clinical presentation of acute Q fever in Spain: seasonal and geographical differences. *Int J Infect Dis*. 2014; 26:162-4. doi: 10.1016/j.ijid.2014.06.016
75. Alonso E, Lopez-Etxaniz I, Hurtado A, Liendo P, Urbaneja F, Aspritzaga I, et al. Q Fever Outbreak among Workers at a Waste-Sorting Plant. *PLoS One*. 2015;10:e0138817. doi: 10.1371/journal.pone.0138817.
76. Daza Pérez RM, Castillo Ribera R, García-Carbajosa S, Ojeda Fernández E, Dámaso López D, Moreno López M. Estudio de la tasa de anticuerpos a *Coxiella burnetii* en la población sana. *Med Clin (Barc)*. 1980 ;74 :52-4. PMID: 7366265

77. Tellez A, Martin A, Anda P, De la Fuente L, Benitez P, Garcia C, Leon P. Study of *C. burnetii* human and animal seroprevalence in a rural population in Madrid community. *Eur J Epidemiol.* 1989; 5:444-6. PMID: 2691274
78. Cour Boveda MI, González Sinde MC, González Cuadrado S, Palau Beato ML, González Gómez C, Ferro Dalda A. *Coxiella burnetii*: estudio serológico en diferentes poblaciones. *An Med Interna (Madrid).* 1990; 7:513-6. PMID: 2104096
79. Ruiz-Beltrán R, Herrero-Herrero JI, Martín-Sánchez AM, Martín-González JA. Prevalence of antibodies to *Rickettsia conorii*, *Coxiella burnetii*, and *Rickettsia typhi* in Salamanca Province (Spain). Sero-survey in the human population. *Eur J Epidemiol.* 1990; 6:293-9. PMID: 2123799
80. Pascual Velasco F, Rodríguez Pérez JC, Otero Ferrio I, Borobio Enciso MV. Seroprevalence of Q fever among the adult population of Lanzarote (Canary Islands). *An Med Interna.* 1992; 9:428-32. PMID: 1391577
81. Saz JV, Bacellar F, Merino FJ, Filipe A. Seroprevalencia de la infección por *Coxiella burnetii* y *Rickettsia conorii* en la provincia de Soria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1993; 11: 469-73. PMID: 8305552
82. Sanzo JM, Garcia-Calabuig MA, Audicana A, Dehesa V. Q fever: prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* in the Basque country. *Int J Epidemiol.* 1993; 22:1183-8. PMID: 8144303
83. Pérez-Trallero E, Cilla G, Montes M, Saénz-Dominguez JR, Alcorta M. Prevalence of *Coxiella burnetii* infection among slaughterhouse workers in northern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995; 14:71-3. PMID:7729462
84. Suárez-Estrada J, Rodríguez-Barbosa JI, Gutiérrez-Martín CB, Castañeda-López MR, Fernández-Marcos JM, González-Llamazares OR, et al. Seroepidemiological survey of Q fever in León province, Spain. *Eur J Epidemiol.* 1996; 12:245-50. PMID: 8884191
85. Pascual-Velasco F, Montes M, Marimón JM, Cilla G. High seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection in Eastern Cantabria (Spain). *Int J Epidemiol.* 1998; 27:142-5. PMID: 9563708
86. Valencia MC, Rodríguez CO, Puñet OG, de Blas Giral I. Q fever seroprevalence and associated risk factors among students from the Veterinary School of Zaragoza, Spain. *Eur J Epidemiol.* 2000; 16:469-76. PMID: 10997835
87. Bolaños M, Santana OE, Angel-Moreno A, Pérez-Arellano JL, Limiñana JM, Serra-Majem L, et al. Seroprevalence of infection by *Coxiella burnetii* in Canary Islands (Spain). *Eur J Epidemiol.* 2003; 18:259-62. PMID: 12800952
88. Cardeñosa N, Sanfeliu I, Font B, Muñoz T, Nogueras MM, Segura F. Short report: seroprevalence of human infection by *Coxiella burnetii* in Barcelona (Northeast of Spain). *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 75:33-5. PMID:16837705
89. Bartolomé J, Riquelme E, Hernández-Pérez N, García-Ruiz S, Luján R, Lorente S, et al. Seroepidemiología de la infección por *Coxiella burnetii* en donantes de sangre en Albacete. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007; 25:382-6. PMID: 17583651
90. González-Quijada S, Mora-Simón MJ, Martín-Ezquerro A. Association between serological evidence of past *Coxiella burnetii* infection and atherosclerotic cardiovascular disease in elderly patients. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20:873-8. PMID: 24438335
91. González-Quijada S, Salazar-Thieroldt E, Mora-Simón MJ. Persistent Q fever and ischaemic stroke in elderly patients. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:362-7. doi: 10.1016/j.cmi.2014.11.028.
92. Palau Beato L, Lopez Bartolome O, Cour Boveda MI, Gonzalez Sinde MC, Cuevas Beltran L, Garcia Lerin MC. *Coxiella burnetii*: Un estudio serológico de bóvidos en la Comunidad de Madrid. *Rev Sanid Hig Publica (Madr).* 1989; 63:43-6. PMID: 2519700
93. Barandika JF, Hurtado A, García-Esteban C, Gil H, Escudero R, Barral M, et al. Tick-borne zoonotic bacteria in wild and domestic small mammals in northern Spain. *Appl Environ Microbiol.* 2007; 73:6166-71. DOI: 10.1128/AEM.00590-07
94. Ruiz-Fons F, Rodríguez O, Torina A, Naranjo V, Gortázar C, de la Fuente J. Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in wild and farmed ungulates. *Vet Microbiol.* 2008; 126:282-6. PMID: 17669603
95. Navarro JA, Ortega N, Buendia AJ, Gallego MC, Martínez CM, Caro MR, et al. Diagnosis of placental pathogens in small ruminants by immunohistochemistry and PCR on paraffin-embedded samples. *Vet Rec.* 2009; 165:175-8. PMID: 19666916
96. Rodríguez NF, Carranza C, Bolaños M, Pérez-Arellano JL, Gutierrez C. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in domestic ruminants in Gran Canaria Island, Spain. *Transbound Emerg Dis.* 2010; 57:66-7. doi: 10.1111/j.1865-1682.2010.01116.x.
97. Ruiz-Fons F, Astobiza I, Barandika JF, Hurtado A, Atxaerandio R, Juste RA, et al. Seroepidemiological study of Q fever in domestic ruminants in semi-extensive grazing systems. *BMC Vet Res.* 2010; 6:3. doi: 10.1186/1746-6148-6-3.
98. Astobiza I, Barral M, Ruiz-Fons F, Barandika JF, Gerrikagoitia X, Hurtado A, et al. Molecular investigation of the occurrence of *Coxiella burnetii* in wildlife and ticks in an endemic area. *Vet Microbiol.* 2011; 147:190-4. doi: 10.1016/j.vetmic.2010.05.046.
99. Alvarez J, Perez A, Mardones FO, Pérez-Sancho M, García-Seco T, Pagés E, et al. Epidemiological factors associated with the exposure of cattle to *Coxiella burnetii* in the Madrid region of Spain. *Vet J.* 2012; 194:102-7. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.02.022.
100. Mentaberre G, Gutiérrez C, Rodríguez NF, Joseph S, González-Barrio D, Cabezón O, et al. A transversal study on antibodies against selected pathogens in dromedary camels in the Canary Islands, Spain. *Vet Microbiol.* 2013; 167:468-73. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.07.029
101. Fernández-Aguilar X, Cabezón Ó, Colom-Cadena A, Lavin S, López-Olvera JR. Serological survey of *Coxiella burnetii* at the wildlife-livestock interface in the Eastern Pyrenees, Spain. *Acta Vet Scand.* 2016;58:26. doi: 10.1186/s13028-016-0209-4
102. Bolaños-Rivero M, Carranza-Rodríguez C, Rodríguez NF, Gutiérrez C, Pérez-Arellano JL. Detection of *Coxiella burnetii* DNA in Peridomestic and Wild Animals and Ticks in an Endemic Region (Canary Islands, Spain). *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2017;17:630-634. doi: 10.1089/vbz.2017.2120.
103. Barandika JF, Hurtado A, García-Sanmartín J, Juste RA, Anda P, García-Pérez AL. Prevalence of tick-borne zoonotic bacteria in questing adult ticks from northern Spain. *Vector Borne Zoonotic*

- Dis. 2008; 8:829-35. doi: 10.1089/vbz.2008.0023.
104. Toledo A, Jado I, Olmeda AS, Casado-Nistal MA, Gil H, Escudero R, et al Detection of *Coxiella burnetii* in ticks collected from Central Spain. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2009; 9:465-8. doi: 10.1089/vbz.2008.0070.
105. Georgiev M, Afonso A, Neubauer H, Needham H, Thierry R, Rodolakis A, et al. Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010. *Euro Surveill.* 2013;18. pii: 20407. PMID: 23449232
106. Frankel D, Richet H, Renvoisé A, Raoult D. Q fever in France, 1985-2009. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17:350-6. doi: 10.3201/eid1703.100882.
107. Bellini C, Magouras I, Chapuis-Taillard C, Clerc O, Masserey E, Peduto G, et al. Q fever outbreak in the terraced vineyards of Lavaux, Switzerland. *New Microbes New Infect.* 2014; 2:93-9. doi: 10.1002/nmi2.37
108. Speelman P. The largest Q fever outbreak ever reported. *Neth J Med.* 2010; 68: 380-1. PMID: 21209462
109. Roest HI, Tilburg JJ, van der Hoek W, Vellema P, van Zijderveld FG, Klaassen CH, et al. The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection. *Epidemiol Infect.* 2011; 139:1-12. doi: 10.1017/S0950268810002268.
110. Dijkstra F, van der Hoek W, Wijers N, Schimmer B, Rietveld A, Wijkman CJ, et al. The 2007-2010 Q fever epidemic in The Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012; 64:3-12. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00876.x.
111. Schneeberger PM, Wintemberger C, van der Hoek W, Stahl JP. Q fever in the Netherlands - 2007-2010: what we learned from the largest outbreak ever. *Med Mal Infect.* 2014; 44: 339-53. doi: 10.1016/j.medmal.2014.02.006.
112. Wattiau P, Boldisova E, Toman R, Van Esbroeck M, Quoilin S, Hammadi S, et al. Q fever in Woolsorters, Belgium. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17:2368-9. doi: 10.3201/eid1712.101786.
113. Hellenbrand W, Breuer T, Petersen L. Changing epidemiology of Q fever in Germany, 1947-1999. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7:789-96. DOI: 10.3201/eid0705.010504
114. Wallensten A, Moore P, Webster H, Johnson C, van der Burgt G, Pritchard G, et al. Q fever outbreak in Cheltenham, United Kingdom, in 2007 and the use of dispersion modelling to investigate the possibility of airborne spread. *Euro Surveill.* 2010;15. pii: 19521. PMID: 20350497
115. Wilson LE, Couper S, Premph H, Young D, Pollock KG, Stewart WC, et al. Investigation of a Q fever outbreak in a Scottish co-located slaughterhouse and cutting plant. *Zoonoses Public Health.* 2010; 57:493-8. doi: 10.1111/j.1863-2378.2009.01251.x.
116. Hussain-Yusuf H, Islam A, Healy B, Lockhart M, Nguyen C, Sukocheva O, et al An analysis of Q fever patients 6 years after an outbreak in Newport, Wales, UK. *QJM.* 2012; 105:1067-73. doi: 10.1093/qjmed/hcs119.
117. McCaughey C, McKenna J, McKenna C, Coyle PV, O'Neill HJ, Wyatt DE, et al. Human seroprevalence to *Coxiella burnetii* (Q fever) in Northern Ireland. *Zoonoses Public Health.* 2008; 55:189-94. doi: 10.1111/j.1863-2378.2008.01109.x.
118. Dupont HT, Brouqui P, Faugere B, Raoult D. Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, and *Rickettsia typhi* in seven African countries. *Clin Infect Dis.* 1995; 21:1126-33. PMID: 8589132
119. Letaief AO, Yacoub S, Dupont HT, Le Cam C, Ghachem L, Jemni L, et al. Sero-epidemiological survey of rickettsial infections among blood donors in central Tunisia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1995; 89:266-8. PMID:7660428
120. Niang M, Parola P, Tissot-Dupont H, Baidi L, Brouqui P, Raoult D. Prevalence of antibodies to *Rickettsia conorii*, *Rickettsia africae*, *Rickettsia typhi* and *Coxiella burnetii* in Mauritania. *Eur J Epidemiol.* 1998; 14:817-8. PMID: 9928878
121. Okabayashi T, Hasebe F, Samui KL, Mweene AS, Pandey SG, Yanase T, et al Short report: prevalence of antibodies against spotted fever, murine typhus, and Q fever rickettsiae in humans living in Zambia. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 61:70-2. PMID: 10432059
122. Steinmann P, Bonfoh B, Péter O, Schelling E, Traoré M, Zinsstag J. Seroprevalence of Q-fever in febrile individuals in Mali. *Trop Med Int Health.* 2005; 10:612-7. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2005.01420.x
123. Kobbe R, Kramme S, Kreuels B, Adjei S, Kreuzberg C, Panning M, et al Q Fever in Young Children, Ghana. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14: 344-346. doi: 10.3201/eid1402.070971.
124. El Sayed Zaki M, Goda T. Clinico-pathological study of atypical pathogens in community-acquired pneumonia: a prospective study. *J Infect Dev Ctries.* 2009; 3:199-205. PMID: 19759475
125. Lacheheb A, Raoult D. Seroprevalence of Q-fever in Algeria. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15 Suppl 2:167-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02211.x
126. Mediannikov O, Fenollar F, Socolovschi C, Diatta G, Bassene H, Molez JF, et al. *Coxiella burnetii* in humans and ticks in rural Senegal. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010 6; 4:e654. doi: 10.1371/journal.pntd.0000654.
127. Vanderburg S, Rubach MP, Halliday JE, Cleaveland S, Reddy EA, Crump JA. Epidemiology of *Coxiella burnetii* infection in Africa: a OneHealth systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014; 8: e2787. doi: 10.1371/journal.pntd.0002787.
128. Angelakis E, Mediannikov O, Socolovschi C, Mouffok N, Bassene H, Tall A, et al. *Coxiella burnetii*-positive PCR in febrile patients in rural and urban Africa. *Int J Infect Dis.* 2014; 28:107-10. doi: 10.1016/j.ijid.2014.05.029.
129. Koch A, Svendsen CB, Christensen JJ, Bundgaard H, Vindfeld L, Christiansen CB. Q fever in Greenland. *Emerg Infect Dis.* 2010; 16:511-3. doi: 10.3201/eid1603.091220.
130. Snedeker KG, Sikora C. Q fever in Alberta, Canada: 1998-2011. *Zoonoses Public Health.* 2014; 1:124-30. doi: 10.1111/zph.12053
131. Dahlgren FS, McQuiston JH, Massung RF, Anderson AD. Q fever in the United States: summary of case reports from two national surveillance systems, 2000-2012. *Am J Trop Med Hyg.* 2015; 92:247-55. doi: 10.4269/ajtmh.14-0503
132. Mc Quiston JH, Childs JE. Q fever in humans and animals in

- the United States. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002; 2:179-91. DOI:10.1089/15303660260613747
133. Araujo-Meléndez J, Sifuentes-Osornio J, Bobadilla-del-Valle JM, Aguilar-Cruz A, Torres-Angeles O, Ramírez-González JL, et al. What do we know about Q fever in Mexico?. *Rev Invest Clin*. 2012; 64:541-5. PMID: 23513611
134. Kourany M, Johnson KM. A survey of Q fever antibodies in a high risk population in Panama. *Am J Trop Med Hyg*. 1980; 29:1007-11. PMID:7435778
135. Wood H, Drebot MA, Dewailly E, Dillon L, Dimitrova K, Forde M et al. Seroprevalence of seven zoonotic pathogens in pregnant women from the Caribbean. *Am J Trop Med Hyg*. 2014; 91:642-4. doi: 10.4269/ajtmh.14-0107
136. Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, Drogoul AS, Raoult D, Djossou F, et al. Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score. *Clin Infect Dis*. 2012; 55:67-74. doi: 10.1093/cid/cis288.
137. Eldin C, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D. Q fever in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2014; 91:771-6. doi: 10.4269/ajtmh.14-0282.
138. Manock SR, Jacobsen KH, de Bravo NB, Russell KL, Negrete M, Olsson JG, et al. Etiology of acute undifferentiated febrile illness in the Amazon basin of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg*. 2009; 81:146-51. PMID:19556580
139. Lemos ER, Rozental T, Mares-Guia MA, Almeida DN, Moreira N, Silva RG, et al. Q fever as a cause of fever of unknown origin and thrombocytosis: first molecular evidence of *Coxiella burnetii* in Brazil. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011; 11:85-7. doi: 10.1089/vbz.2009.0261
140. Rozental T, Mascarenhas LF, Rozenbaum R, Gomes R, Mattos GS, Magno CC, et al. *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever in Brazil: its hidden role in seronegative arthritis and the importance of molecular diagnosis based on the repetitive element *IS1111* associated with the transposase gene. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012; 107:695-7. PMID: 22850965
141. Somma-Moreira RE, Caffarena RM, Somma S, Pérez G, Monteiro M. Analysis of Q fever in Uruguay. *Rev Infect Dis*. 1987; 9:386-7. PMID: 3589335
142. Oren I, Kraoz Z, Hadani Y, Kassis I, Zaltzman-Bershsky N, Finkelshtein R. An outbreak of Q fever in an urban area in Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24:338-41. DOI: 10.1007/s10096-005-1324-8
143. Ergas D, Keysari A, Edelstein V, Stoeber ZM. Acute Q fever in Israel: clinical and laboratory study of 100 hospitalized patients. *Isr Med Assoc J*. 2006; 8:337-41. PMID: 16805234
144. Amitai Z, Bromberg M, Bernstein M, Raveh D, Keysary A, David D, et al. A large Q fever outbreak in an urban school in central Israel. *Clin Infect Dis*. 2010; 50:1433-8. doi: 10.1086/652442.
145. Gozalan A, Esen B, Rolain JM, Akin L, Raoult D. Is Q fever an emerging infection in Turkey?. *East Mediterr Health J*. 2005;11: 384-91. PMID: 16602458
146. Almogren A, Shakoor Z, Hasanato R, Adam MH. Q fever: a neglected zoonosis in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2013; 33:464-8. doi: 10.5144/0256-4947.2013.464.
147. Scrimgeour EM, Al-Ismaily SI, Rolain JM, Al-Dhahry SH, El-Khatim HS, Raoult D. Q Fever in human and livestock populations in Oman. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 990:221-5. PMID:12860629
148. El-Mahallawy HS, Lu G, Kelly P, Xu D, Li Y, Fan W, et al Q fever in China: a systematic review, 1989-2013. *Epidemiol Infect*. 2015; 143:673-81. doi: 10.1017/S0950268814002593
149. Chan JF, Tse H, To KK, Li IW, Tang BS, Cheng VC, Yuen KY. Q fever: underdiagnosed in Hong Kong? *Hong Kong Med J*. 2010; 16:56-8. PMID: 20124575
150. Lai CH, Chen YH, Lin JN, Chang LL, Chen WF, Lin HH. Acute Q fever and scrub typhus, southern Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15:1659-61. doi: 10.3201/eid1510.090007.
151. Lai CH, Huang CK, Weng HC, Chung HC, Liang SH, Lin JN, et al. The difference in clinical characteristics between acute Q fever and scrub typhus in southern Taiwan. *Int J Infect Dis*. 2009; 13:387-93. doi: 10.1016/j.ijid.2008.07.020
152. Hung MN, Chou YF, Chen MJ, Hou MY, Lin PS, Lin CC, et al. Q fever outbreak in a small village, Taiwan. *Taiwan Jpn J Infect Dis*. 2010; 63:212-3. PMID: 20495278
153. Porter SR, Czaplicki G, Mainil J, Horii Y, Misawa N, Saegerman C. Q fever in Japan: an update review. *Vet Microbiol*. 2011; 149: 298-306. doi: 10.1016/j.vetmic.2010.11.017
154. Khalili M, Shahabi-Nejad N, Golchin M. Q fever serology in febrile patients in southeast Iran. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010; 104:623-4. doi: 10.1016/j.trstmh. 2010.04.002
155. Metanat M, Sepehri Rad N, Alavi-Naini R, Shahreki S, Sharifi-Mood B, Akhavan A, et al. Acute Q fever among febrile patients in Zahedan, southeastern Iran. *Turk J Med Sci*. 2014; 44:99-103. PMID: 25558567
156. Balakrishnan N, Menon T, Fournier PE, Raoult D. *Bartonella quintana* and *Coxiella burnetii* as causes of endocarditis, India. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14:1168-9. doi: 10.3201/eid1407.071374.
157. Suputtamongkol Y, Rolain JM, Losuwanaruk K, Niwatayakul K, Suttinont C, Chierakul W, et al. Q fever in Thailand. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9:1186-7. DOI: 10.3201/eid0909.030086
158. Angelakis E, Munasinghe A, Yaddehige I, Liyanapathirana V, Thevanesam V, Bregliano A, et al. Detection of rickettsioses and Q fever in Sri Lanka. *Am J Trop Med Hyg*. 2012; 86:711-2. doi: 10.4269/ajtmh.2012.11-0424.
159. Leone M, Honstetter A, Lepidi H, Capo C, Bayard F, Raoult D, et al. Effect of sex on *Coxiella burnetii* infection: protective role of 17 beta-estradiol. *J Infect Dis*. 2004; 189:339-45. DOI: 10.1086/380798
160. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis*. 2005 ;5:219-26. PMID: 15792739