



(Foto VISAVET-UCM).

# SITUACIÓN ACTUAL DE LA FIEBRE Q: diagnóstico, legislación y medidas de vigilancia y control

**Teresa García-Seco<sup>a,b</sup>, Marta Pérez-Sancho<sup>a</sup>, Sergio Marqués<sup>c</sup>, Nerea García<sup>a</sup>, Luis Miguel Fernández<sup>c</sup>, Julio Álvarez<sup>d</sup>.**

<sup>a</sup> Centro de Vigilancia Sanitaria Veterinaria (VISAVET), Universidad Complutense de Madrid.

<sup>b</sup> Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid.

<sup>c</sup> Dirección General de Producción Agropecuaria, Servicio de Sanidad Animal, Junta de Castilla y León.

<sup>d</sup> Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid.

## INTRODUCCIÓN

La Fiebre Q es una enfermedad altamente contagiosa causada por *Coxiella burnetii*, una bacteria intracelular que puede infectar un amplio espectro de especies animales (siendo los rumiantes domésticos los principales reservorios) y al hombre, lo que la convierte en una zoonosis y por tanto en un problema de Salud Pública. En los rumiantes domésticos los problemas causados por la enfermedad son consecuencia principalmente de las alteraciones reproductivas a las que ésta da lugar, pudiendo ocasionar importantes pérdidas económicas en las explotaciones afectadas. Las alteraciones reproductivas más características son abortos en la última fase de gestación y nacidos muertos, debiendo considerarse estos hallazgos como un motivo de sospecha de la enfermedad. En el ser humano la Fiebre Q es, en la mayoría de los casos (alrededor del 60%), un proceso asintomático, si bien también puede dar lugar a un cuadro similar a una gripe y, en ocasiones, a

hepatitis o neumonía en su forma aguda, así como aneurismas vasculares, osteomielitis y endocarditis (frecuentemente con consecuencias fatales) en su forma crónica.

La presencia de la enfermedad ha sido detectada en todos los países del mundo excepto en Nueva Zelanda. A pesar de haber sido descrita por primera vez hace ya casi 75 años sigue planteando numerosas incógnitas que justifican el primer nombre que recibió (Fiebre Q por “query”, duda o pregunta en inglés). La percepción de que la Fiebre Q es una enfermedad humana emergente o re-emergente y la identificación de grandes brotes en varios países en la última década han demostrado que *C. burnetii* tiene la capacidad de originar importantes problemas de Salud Pública, al menos cuando se dan una serie de circunstancias favorables. Como ejemplo, cabe citar uno de los sucesos más importantes asociados a esta enfermedad: el brote acaecido en Holanda asociado al ganado caprino que afectó a más de 4000 personas entre 2007 y 2011. En este caso, la confluencia de una serie de circunstancias tales como un aumento importante del censo de ganado caprino concentrado en su mayoría en explotaciones de grandes dimensiones (con censos superiores a 600 animales; en las que la infección podía pasar inadvertida durante largos periodos de tiempo), la cercanía de las mismas a áreas altamente pobladas, así como factores ambientales que favorecían la diseminación de la bacteria (tiempo seco y vientos fuertes en áreas con escasa vegetación) crearon una situación explosiva que tardó largo tiempo en poder ser controlada.

Además, el hecho de que generalmente la infección pueda ser asintomática tanto en el hombre como en los animales favorece el desconocimiento del ciclo epidemiológico de *C. burnetii*, lo que contribuye a que se considere la Fiebre Q

como una enfermedad “desatendida” (*neglected*); así, en la mayoría de los países la prevalencia real de *C. burnetii* no ha sido determinada con precisión, y con frecuencia está subestimada. De igual modo, los factores asociados con la persistencia de esta bacteria en un determinado entorno siguen sin estar plenamente caracterizados, al igual que el riesgo de transmisión al hombre asociado a la presencia del agente patógeno en las especies de abasto. Todo ello ha hecho que desde diversos organismos europeos e internacionales [OIE (*World Organisation for Animal Health*), EFSA (*European Food Safety Authority*), ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*)] se hayan emitido informes y dictámenes apoyando, entre otras disposiciones, la adopción de medidas de vigilancia que permitan profundizar en el conocimiento de la epidemiología de este patógeno en nuestro entorno.

Por otra parte, este patógeno es resistente a diversos desinfectantes químicos y físicos, y puede permanecer viable durante semanas en el medio ambiente. Este hecho unido a su elevada capacidad infectiva (una cantidad muy reducida de bacterias puede causar enfermedad clínica) lo convierten en una potencial arma biológica, motivo por el que está incluido en la lista B (de agentes que podrían ser usados en un ataque bioterrorista) del Centro de Control de Enfermedades (CDC, *Center For Disease Control and Prevention*) de los Estados Unidos.

En nuestro país, la información referente a los niveles de infección de *C. burnetii* presente en los rumiantes domésticos es poco precisa. Si bien la Fiebre Q es una enfermedad de declaración obligatoria en España (RD 617/2007), actualmente no está sujeta a programas de control y no se realizan análisis rutinarios en las poblaciones animales.

### SITUACIÓN ACTUAL

Como se ha mencionado anteriormente, la Fiebre Q es una enfermedad distribuida a nivel mundial, si bien tradicionalmente sus niveles de prevalencia y distribución tanto en animales como en el hombre no han sido objeto de estudio.

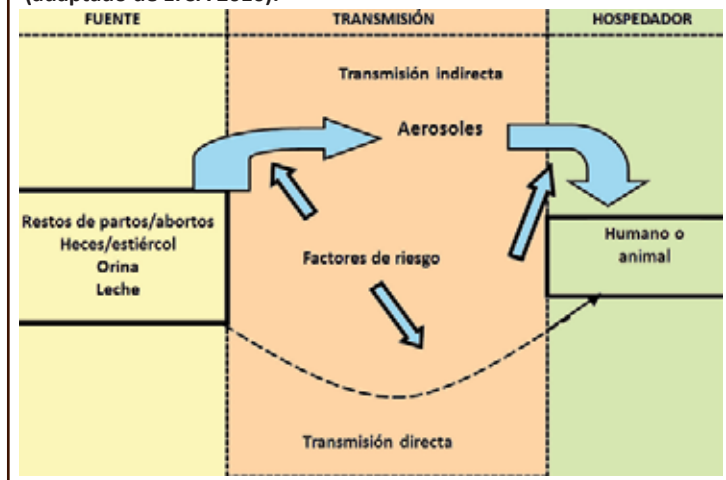
**A nivel mundial**, los diversos estudios realizados en los últimos años señalan unos niveles medios de prevalencia del 20% y 37,7% a nivel individual y de rebaño respectivamente en bovino, y del 15% y el 25% en pequeños rumiantes.

En **Europa**, teniendo en cuenta los datos disponibles hasta la fecha, la infección por *C. burnetii* es endémica en los rumiantes domésticos (bovino, ovino y caprino) en la práctica totalidad del territorio europeo. La Opinión Científica de la EFSA publicada en 2010, 17 de los estados miembros y dos países no integrados en la UE proporcionaron datos sobre la Fiebre Q en animales de abasto. Todos estos países excepto Finlandia y Noruega informaron de la presencia de casos positivos en el ganado bovino, ovino o caprino en su territorio, aunque con

**Tabla 1. Porcentajes de seroprevalencias a nivel individual y de rebaño en ganado ovino y caprino de diversas Comunidades Autónomas.**

CCAA	OVEJAS		CABRAS		AÑO	REFERENCIA
	Individual	Rebaño	Individual	Rebaño		
Madrid	33.13	83.33	28.57	92.86	2011	Valcárcel, 2011
País Vasco	8.9	67.6	-	-	2009	García-Pérez, 2009
	11.8	74	8.7	45	2010	Ruiz-Fons, 2010
	-	50	-	-	2010	Astorbiza, 2010
Canarias	31.7	-	60.4	-	2010	Rodríguez, 2010
Asturias	3.5	5.5	-	-	2001	Espía, 2001
Valencia	23.2	-	32.5	-	2002	Villa, 2002
Huesca	19.4	-	-	-	1995	Gonzalez-Sinde, 1995
Castilla y León	12.8	64	-	-	2013	Junta de Castilla y León, 2013 (datos no publicados)

**Figura 1. Rutas de transmisión de la Fiebre Q en humanos y animales (adaptado de EFSA 2010).**



(Foto VISAVET-UCM).

distintas prevalencias.

En pequeños rumiantes y con los datos disponibles hasta la fecha la prevalencia media individual y de rebaño se estima en un 15% y 44% respectivamente en ovejas y del 27% y 47% en cabras. En lo que hace referencia al hombre la infección también ha sido detectada en la mayoría de los países que cuentan con estadísticas al respecto (en 2010 se notificaron un total de 1414 casos humanos de Fiebre Q en la Unión Europea) pero con una incidencia reducida; sin embargo, queda claro que cuando confluyen una serie de factores su impacto puede ser muy relevante, especialmente en los grupos de riesgo identificados (mujeres embarazadas, pacientes con problemas



de corazón, fallo renal o inmunodeprimidos).

En cuanto a **España**, diversos estudios han demostrado la presencia del patógeno en rumiantes domésticos y salvajes en varias Comunidades Autónomas. En la Tabla 1 se recogen alguno de los datos de seroprevalencias disponibles para ganado ovino y caprino. Asimismo, desde el punto de vista de Salud Pública, numerosos trabajos han puesto de manifiesto tanto la aparición de casos clínicos como la presencia de anticuerpos en diversas poblaciones humanas con tasas de seropositividad variables en función de diversos factores, lo que indica que un segmento considerable de la población está expuesto a este microorganismo. Esto se ha traducido en la ocurrencia ocasional de brotes como el acaecido en marzo de 2004 en la Comunidad de Madrid, que afectó a 22 personas y se asoció a la visita a una granja-escuela realizada en las semanas previas.

### EPIDEMIOLOGÍA Y RUTAS DE TRANSMISIÓN

La principal vía de transmisión de la Fiebre Q es la vía aerógena, mediante transmisión directa (por contacto directo con individuos infectados) o indirecta (a partir de aerosoles procedentes de excreciones de animales infectados, principalmente restos de abortos y placentas, así como heces, orina o leche) (Figura 1). Se ha identificado un amplio rango de especies como posibles reservorios de *C. burnetii*, incluyendo mamíferos, aves y artrópodos, siendo los rumiantes domésticos los principales reservorios de la enfermedad y principal fuente de contagio para el hombre. Sin embargo, en el estudio de la epidemiología de la Fiebre Q es necesario tener en cuenta también a los animales salvajes (sobre todo rumiantes) y a las garrapatas como potenciales reservorios debido a que su papel en la transmisión de la enfermedad de la misma puede ser importante, al poder actuar, ocasionalmente, como fuente de infección otros animales domésticos y para el hombre.

### LEGISLACIÓN

A nivel internacional, la Fiebre Q es una enfermedad de declaración obligatoria por parte de los estados asociados a la OIE. Está por lo tanto incluida en su lista única de enfermedades de declaración obligatoria para animales terrestres y acuáticos (que substituye a las antiguas listas A y B desde el año 2006). Sin embargo, en cuanto a la legislación comunitaria en la Unión Europea, la Fiebre Q no está recogida como enfermedad de declaración obligatoria, al no estar incluida en la Directiva 82/894/CEE del Consejo relativa a la notificación de las enfermedades de los animales, ni en su última modificación (la Decisión de la Comisión de 30 de julio de 2008). No obstante en España, el Real Decreto 617/2007 del 16 de mayo por el que se establece la lista de las enfermedades de los animales de declaración obligatoria y se regula su notificación (y la Orden ARM/831/2009, de 27 de marzo, por la que se modifican los anexos I y II dicho Real Decreto) incluye la Fiebre Q como enfermedad de notificación obligatoria en el apartado de enfermedades que, no siendo de notificación obligatoria en la Unión Europea, están incluidas en la lista única de la OIE y por lo tanto sujetas a comunicación semestral. La comunicación de dicha enfermedad tendrá por tanto una periodicidad semestral, excepto en casos de aumentos bruscos de prevalencia o brotes muy importantes o en zonas indemnes, en los que tendrá carácter inmediato.



(Foto VISAVET-UCM).

En lo que respecta a los casos en humanos, a pesar del carácter zoonótico de esta enfermedad, no es una enfermedad de declaración obligatoria en el hombre. No obstante en España el 17 de diciembre de 2009 se publica en el BOE la Orden DEF/3385/2009 del 10 de diciembre sobre enfermedades de declaración obligatoria en el ámbito de las Fuerzas Armadas, incluyéndose la Fiebre Q en este ámbito de declaración (aunque no como declaración urgente). Hay que tener en cuenta que cada Comunidad Autónoma tiene su propia lista de enfermedades de declaración obligatoria / ordinaria, y que a raíz del brote que se inició en Holanda se han introducido varios protocolos autonómicos de alerta y detección temprana de Fiebre Q en el hombre. La Fiebre Q también es objeto de vigilancia epidemiológica en base a la Directiva 2003/99/CE del Parlamento Europeo y del Consejo del 17 de noviembre de 2003 sobre la vigilancia de las zoonosis y los agentes zoonóticos (que no obstante no recoge expresamente esta enfermedad). El resultado de esta vigilancia epidemiológica se incluye en los distintos informes de tendencias de la EFSA, habiéndose publicado el último en el año 2010 (*The European Union Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Food-borne Outbreaks 2010*).

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la Fiebre Q en rumiantes se realiza generalmente en casos de sospecha clínica (abortos, alteraciones reproductivas), en estudios epidemiológicos (por ejemplo en áreas de riesgo tras la aparición de un brote) o con fines comerciales de exportación.

Debido a la alta capacidad infectiva de *C. burnetii* cuando se trabaja con animales sospechosos se han de tomar las medidas de bioseguridad adecuadas (imprescindible guantes y mascarilla). Las muestras indicadas para el diagnóstico son fetos, placentas e hisopos vaginales tras el parto o aborto siempre que sea posible, así como leche (individual o de tanque), heces, orina y suero.

El diagnóstico laboratorial se basa en la detección del agente patógeno mediante métodos directos (destinados a poner en evidencia la presencia del patógeno) o indirectos (capaces de detectar la respuesta inmune que se desencadena en los animales infectados). En lo que hace referencia a las técnicas directas, pueden dividirse fundamentalmente en dos, el cultivo bacteriológico y la detección de su material genético mediante métodos moleculares. El cultivo de *C. burnetii* no se suele utilizar como herramienta diagnóstica debido a su dificultad

(es una bacteria intracelular estricta y su aislamiento en el laboratorio resulta extremadamente complejo) y a los riesgos derivados de la multiplicación de un agente con una capacidad infectiva tan alta, por lo que sólo personal experimentado, y en condiciones de biocontención de nivel 3, pueden manipular muestras clínicas de posibles casos de Fiebre Q. La detección del ADN de la bacteria mediante reacciones de PCR es una alternativa diagnóstica ampliamente utilizada por ser una técnica

rápida, sensible y específica, que puede aplicarse a una gran variedad de muestras (heces, orina, leche, descarga vaginal o tejidos como la placenta).

Las técnicas indirectas se basan en la detección de anticuerpos específicos frente a *C. burnetii*, que son detectables normalmente 2-3 semanas después del comienzo de la infección. La detección de anticuerpos en suero o tanque de leche resulta una estrategia diagnóstica muy práctica a nivel de rebaño, pues resulta más económica y de fácil aplicación para un número elevado de muestras. Se han utilizado varias técnicas a este efecto, si bien las empleadas con mayor frecuencia son la fijación de complemento (prueba específica pero laboriosa y de sensibilidad limitada), la inmuno-fluorescencia indirecta (IFI) y el ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*). Esta última es, sin duda, la más empleada en los últimos años, dada su elevada sensibilidad, su aceptable especificidad, y la posibilidad de analizar grandes números de muestras en un tiempo reducido y de forma automatizada (Manual de Pruebas de Diagnóstico para los Animales Terrestres, OIE). Sin embargo, su interpretación a nivel individual resulta compleja en ocasiones; además, en los primeros estadios de la enfermedad la seroconversión puede retrasarse o incluso no tener lugar.

Actualmente la EFSA recomienda el uso combinado de las técnicas y ELISA y de PCR para llevar a cabo el diagnóstico estandarizado de la Fiebre Q en la Unión Europea.

### PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA FIEBRE Q

De manera similar a lo que ocurre con otras enfermedades infectocontagiosas, el diseño de las estrategias de prevención y control de la Fiebre Q debe basarse en el conocimiento de la situación y epidemiología de la enfermedad en la zona o región de actuación. En los últimos años se han puesto en funcionamiento programas de vigilancia (activa o pasiva) de esta patología en la mayoría de los países de la Unión Europea. A pesar de ello, la ausencia de un sistema de monitorización y vigilancia armonizado de la Fiebre Q para rumiantes en los estados miembros dificulta la realización de un estudio comparativo de la situación en los diferentes países con respecto a esta patología. Recientemente, se ha publicado un informe que trata de dar respuesta a algunas de las preguntas que siguen surgiendo en torno a la Fiebre Q y la aplicación de sistemas

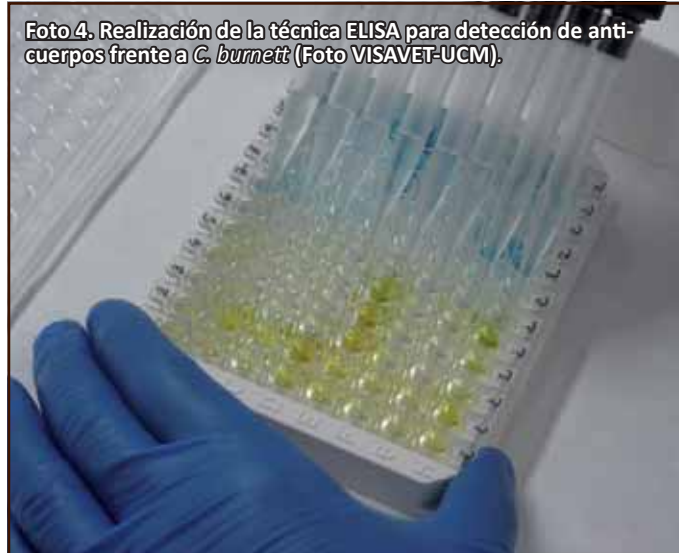


Foto 4. Realización de la técnica ELISA para detección de anticuerpos frente a *C. burnetii* (Foto VISAVET-UCM).

de monitorización y notificación de esta enfermedad. Estos autores proponen el establecimiento de un sistema de vigilancia pasiva (análisis de los datos disponibles en los sistemas ya existentes) en los pequeños rumiantes en el que la Fiebre Q debe ser siempre incluida en el diagnóstico diferencial de un proceso abortivo en un rumiante doméstico. Según el modelo propuesto por estos autores, el sistema se basaría en la toma de muestras de hisopo vaginal, placenta y/o muestras del feto (bazo,

hígado, pulmón o contenido estomacal) de 2-6 animales con fallo reproductivo en una explotación (estos números pueden variar en función del tamaño de explotación y otros factores) siempre dentro de los ocho días siguientes al aborto (siendo la probabilidad de detección más alta cuanto más cerca del aborto se realice la toma de muestra) para la detección de *C. burnetii* mediante la técnica de PCR. Con el fin de disminuir costos puede plantearse el análisis de muestras agrupadas en función del tamaño del rebaño. El diagnóstico de la enfermedad basado en la detección de anticuerpos frente a *C. burnetii* mediante la técnica de ELISA podría ser abordado en caso de que el esquema de diagnóstico mediante PCR no pueda ser llevado a cabo, los resultados de PCR han sido negativos o bien en hembras que sufrieran el fallo reproductivo o pertenecieran a un lote donde han existido abortos/nacidos muertos en las que la recogida de la muestra se realiza entre los 15 y 21 días tras el acontecimiento reproductivo. Si el objetivo del sistema de vigilancia es el conocimiento de la situación de la Fiebre Q en una determinada región antes de la sospecha de la aparición de esta patología se debe adoptar un sistema de vigilancia activa.

Las medidas de control y prevención de esta enfermedad deben adecuarse a la situación con respecto a la Fiebre Q del rebaño/región donde se van a aplicar teniendo en cuenta que la aparición de un brote suele ser consecuencia de un evento multifactorial influido por características del propio agente patógeno (p.e. su alta resistencia en el medio ambiente y su baja dosis infectiva), de los individuos susceptibles a la infección (p.e. las cabras jóvenes son animales especialmente susceptibles a la infección pudiéndose convertir en excretores del agente patógeno durante largos periodos de tiempo) y de la propia granja/explotación (p.e. prácticas de manejo que conllevan un incremento de la densidad animal). La aparición de abortos/nacidos muertos, la confirmación de la circulación del patógeno mediante la detección del mismo y/o resultados positivos en pruebas serológicas son indicativos de que un rebaño está afectado por *C. burnetii*. La Opinión Científica de la EFSA sobre Fiebre Q de 2010 describe las medidas disponibles actualmente en el control de esta patología en los rumiantes domésticos, haciendo especial hincapié en la necesidad de una correcta combinación de dichas medidas para maximizar su efecto en la circulación/transmisión del patógeno. La correcta



destrucción de los productos del parto/aborto, el adecuado tratamiento del estiércol (en el que las formas de resistencia *C. burnetii* pueden perdurar durante largo periodos de tiempo), el control de movimientos de animales, la identificación y eliminación de animales infectados y/o excretores y unas correctas prácticas de bioseguridad en las explotaciones (delimitación de una zona específica de partos, empleo de ropa desechable por parte del personal en contacto con los animales, control de entradas, correcto vallado de la explotación, desinsectación, aplicación de planes de control de plagas, etc.) son algunas de las medidas disponibles para el control, y en algunos casos la prevención, de esta patología. El empleo de antibióticos (tetraciclina) como medida de control no está recomendado dado que diversos estudios han puesto de manifiesto que su uso no reduce el tiempo ni la tasa de excreción de *C. burnetii* ni en ovejas ni en cabras infectadas, estando su utilización desaconsejada en el control de la Fiebre Q por la EFSA.

La vacunación frente a *C. burnetii* es una medida de prevención pero también de control una vez se ha establecido la infección y consecuente clínica. Las vacunas disponibles actualmente permiten la prevención de la infección en animales jóvenes así como la disminución de la excreción del patógeno y la mejora la fertilidad en animales infectados aunque no consiguen la eliminación total de la excreción del microorganismo. Además, ha de tenerse en cuenta que la vacunación constituye una estrategia de control a largo plazo, sobre todo en rebaños con un alto grado de infección, y que sus efectos comienzan a ser visibles a partir del primer año de aplicación. Las vacunas disponibles actualmente no permiten diferenciar animales vacunados y naturalmente infectados mediante las técnicas actualmente disponibles. En la actualidad en España está registrada una vacuna inactivada del patógeno para su uso en bovino y caprino, cuyo empleo en ganado ovino ha sido también evaluado en varios estudios experimentales.

## CONCLUSIONES

En conclusión, debido a la actual emergencia/reemergencia de la Fiebre Q y su comprobada importancia no solo en Salud Pública (por su capacidad para producir brotes en personas) sino también en Sanidad Animal, especialmente en el ganado ovino y caprino (ocasionando pérdidas económicas en las explotaciones infectadas debido a los desórdenes reproductivos que puede producir), es importante el desarrollo de estrategias para su detección, control y prevención mediante el establecimiento de planes adecuados de monitorización y vigilancia, la toma de conciencia por parte del colectivo de veterinarios clínicos y las administraciones públicas y la comunicación entre veterinarios y otros profesionales de la Salud Pública.

## AGRADECIMIENTOS

Junta de Castilla y León. Parte del presente trabajo se engloba en el Programa Epidemiológico Transfronterizo de Investigación de Zoonosis (proyecto 0441\_ZOONOSIS\_2\_E), enmarcado en el Programa Operativo de Cooperación Transfronteriza España-Portugal (POCTEP).

## BIBLIOGRAFÍA

Alarcón, A. y colaboradores. **Q fever: epidemiology, clinical features and prognosis. A study from 1983 to 1999 in the South of Spain.** 2003. J. Infect. 47:110-116.

Foto 5. Personal de laboratorio trabajando en instalaciones de bioseguridad de nivel 3 (Foto VISAVET-UCM).



- Angelakis, E. y Raoult, D. **Q Fever.** 2010. Vet. Microbiol.140,297-309.
- Arricau-Bouvery, N. y Rodolakis, A. **Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis?.** 2005. Vet. Res.36,327-349.
- Astobiza, I. y colaboradores. **Coxiella burnetii shedding and environmental contamination at lambing in two highly naturally-infected dairy sheep flocks after vaccination.** 2010. Res. Vet. Sci. 91(3):e58-63.
- Astobiza, I. y colaboradores. **Evaluation of the efficacy of oxytetracycline treatment followed by vaccination against Q fever in a highly infected sheep flock.** 2013. Vet. J. 196(1):81-85.
- Astobiza, I. y colaboradores. **Four-year evaluation of the effect of vaccination against Coxiella burnetii on reduction of animal infection and environmental contamination in a naturally infected dairy sheep flock.** 2011. Appl. Environ. Microbiol. 77(20):7405-7407.
- Bartolomé, J., y colaboradores. **Acute Q Fever: 35 cases in Castilla-La Mancha.** 2004. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 22:292-294.
- Derrick, E. H. **"Q" fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation.** 1937. Med. J. Aust.2,281-299.
- Domingo, P., y colaboradores. **Acute Q fever in adult patients: report on 63 sporadic cases in an urban area.** 1999. Clin. Infect. Dis. 29:874-879.
- EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). **Scientific opinion on Q fever.** 2010. EFSA Journal. 8.1595. 114p.
- Forland, F. y colaboradores. **Applicability of evidence-based practice in public health: risk assessment on Q fever under an ongoing outbreak.** 2012. Euro. Surveill.17.
- Fournier, P. E. y colaboradores. **Diagnosis of Q fever.** 1998. JCM. 36,1823-1834.
- Fraile, M. T. y Muñoz, C. **Infección por Coxiella burnetii (Fiebre Q).** 2010. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.28 (supl. 21),29-32.
- Guatteo, R. y colaboradores. **Prevalence of Coxiella burnetii infection in domestic ruminants: a critical review.** 2011. Vet. Microbiol. 21:149(1-2):1-16.
- Klee, S. R. y colaboradores. **Evaluation of a real-time PCR assay to detect Coxiella burnetii.** 2006. Ann. N. Y. Acad. Sci.1078,563-565.
- Klee, S. R. y colaboradores. **Highly sensitive real-time PCR for specific detection and quantification of Coxiella burnetii.** 2006. BMC. Microbiol.6.2-
- Maurin, M. y Raoult, D. **Q fever.** 1999. Clin. Microbiol. Rev.12,518-553.
- Oyston, P. C. F. y Davies, C. **Q fever: the neglected biothreat agent.** 2011.JM. 60, 9-21.
- Pascual-Velasco, F. y colaboradores. **Seroprevalence of Coxiella burnetii infection in Eastern Cantabria (Spain).** 1998. Int. J. Epidemiol. 27:142-145.
- Porter, S. R. y colaboradores. **Q Fever: current state of knowledge and perspectives of research of a neglected zoonosis.** 2011. Int. J. Microbiol.2011,248418.
- Rodolakis, A. y colaboradores. **Comparison of Coxiella burnetii shedding in milk of dairy bovine, caprine, and ovine herds.** 2007. J. Dairy Sci.90,5352-5360.
- De los Ríos-Martín, R. y colaboradores. **Q fever outbreak in an urban area following a school-farm visit.** 2006. Med. Clin. (Barc.) 126(15), 573-575.
- Ruiz, M.P. y colaboradores. **Q fever: 54 new cases from a tertiary hospital in Madrid.** 2011. Vet. Microbiol. 21:149(1-2):1-16.
- Sampere, M. y colaboradores. **Q fever in adults: review of 66 clinical cases.** 2003. Eur J Clin. Microbiol. Infect. Dis. 22:108-110.
- Schneeberger, P. M. y colaboradores. **Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q.** 2010. Clin. Vaccine Immunol.17,286-290.
- Sidi-Boumedine, H. y colaboradores. **Scientific Report submitted to EFSA development of harmonised shemes for the monitoring and reporting of Q fever in animals in the European Union.** 12-5-2010. EFSA Journal. EFSA-Q-2009-00511. ✓