

## FIEBRE Q AGUDA. CASO 471

Un varón de 40 años previamente sano acudió a su médico de cabecera porque desde 5 días antes tenía fiebre de hasta 39°C con escalofríos. Trabajaba como operario de una grúa y tenía contacto ocasional con ovejas y cabras en la finca de un familiar. Su médico le prescribió un antitérmico y solicitó al laboratorio un hemograma, unas pruebas bioquímicas y la determinación de anticuerpos frente a *Brucella*. El hemograma resultó normal excepto por una discreta plaquetopenia y en la bioquímica destacaba una elevación en los valores de las aminotransferasas AST y ALT de 4 veces por encima del límite superior del intervalo normal. El Rosa de Bengala, la seroaglutinación y el Coombs anti-*Brucella* resultaron negativos. En los días que siguieron a la primera consulta la fiebre persistió y el paciente acudió a su médico en otras dos ocasiones con los mismos síntomas. Al cabo de 20 días tras el comienzo de la enfermedad el paciente ingresó en el hospital debido a la persistencia de la fiebre y al deterioro de su estado general. En ese momento se quejaba también de dolor abdominal. La exploración física sólo reveló dolor a la palpación del abdomen. No hubo hallazgos anormales en la radiografía de tórax. Una ecografía abdominal mostró una discreta esplenomegalia. El hemograma fue normal. Se enviaron al laboratorio de Microbiología muestras de sangre y orina para su cultivo y de suero para llevar a cabo varias pruebas serológicas. Una prueba de anticuerpos heterófilos realizada por la vía urgente resultó positiva. Las determinaciones de anticuerpos frente a *Brucella*, *Rickettsia*, el citomegalovirus, el VIH y los virus de las hepatitis A, B y C resultaron negativas, como también lo fueron los hemocultivos y el urocultivo.

**El resultado positivo en la prueba de anticuerpos heterófilos apuntaría a una infección primaria por el virus de Epstein-Barr, pero ¿es suficiente ese resultado para basar el diagnóstico en este caso o recomendaría la realización de otras pruebas microbiológicas?**

En presencia del cuadro característico de la mononucleosis infecciosa (MI), consistente en fiebre, faringitis y adenopatía, un resultado positivo en la prueba de anticuerpos heterófilos se considera suficiente para establecer el diagnóstico de primoinfección por el virus de Epstein-Barr (VEB). Sin embargo, el paciente no tenía faringitis ni adenopatías. Además, el hemograma no mostró linfocitosis ni los linfocitos atípicos característicos de la MI, y la edad del paciente no es la habitual en los pacientes con MI, que es más frecuente en adolescentes. En estas condiciones es necesario realizar la determinación de anticuerpos específicos frente al VEB para confirmar o descartar una primoinfección por este virus.

Por otro lado, el cuadro del paciente es una fiebre de duración intermedia (FDI), que se define como la persistencia de fiebre de más de 38°C durante 1 a 4 semanas sin que exista un foco evidente, una enfermedad subyacente crónica o una estancia hospitalaria previa. Aunque se ha investigado poco sobre la etiología de la FDI, los estudios hechos en España han encontrado que las causas más frecuentes de FDI en nuestro medio son la fiebre Q, la brucelosis y las infecciones por *Rickettsia*, el citomegalovirus y el VEB. En el caso descrito, el antecedente de contacto con ovejas y cabras sugiere considerar en primer lugar una fiebre Q, ya que los rumiantes domésticos son una importante fuente de infección por *Coxiella*

*burnetii* para los seres humanos. Además, una de las principales formas de presentación de la fiebre Q aguda es un síndrome febril con elevaciones moderadas en los valores de las aminotransferasas, como se observó en el caso descrito. El diagnóstico microbiológico de la fiebre Q se lleva a cabo habitualmente con métodos serológicos. *C. burnetii* exhibe variación de fase: la bacteria en fase I es virulenta y expresa un lipopolisacárido completo, mientras que en fase II es menos virulenta y expresa un lipopolisacárido con menos azúcares en la cadena lateral. En la fiebre Q aguda la respuesta de anticuerpos se dirige predominantemente frente al antígeno de fase II. La inmunofluorescencia indirecta (IFI) es el método de referencia para la detección de anticuerpos frente a *C. burnetii*.

En el caso descrito se llevó a cabo la determinación de anticuerpos específicos frente al VEB, con resultados positivos para IgM anti-VCA (*viral capsid antigen*), IgG anti-VCA e IgG anti-EBNA (*Epstein-Barr nuclear antigen*). Las determinaciones de IgG e IgM frente a *C. burnetii* en fase II mediante IFI (se usaron reactivos comerciales de bioMérieux) resultaron positivas con un título de 2.560 para ambas clases de inmunoglobulinas.

## ¿Se puede establecer el diagnóstico con los nuevos resultados serológicos obtenidos?

El perfil serológico obtenido frente al VEB no permite confirmar ni descartar una infección primaria por este agente, debido a la reactividad simultánea para IgM anti-VCA (marcador de infección reciente) e IgG anti-EBNA (marcador de infección pasada). En cuanto a la serología de la fiebre Q, la interpretación de los títulos de anticuerpos obtenidos con un solo suero varía según cuáles sean el método usado y la población estudiada. En la tabla se recogen los puntos de corte publicados para el diagnóstico de la fiebre Q con un solo suero mediante IFI.

PUNTOS DE CORTE (ESTUDIOS PUBLICADOS)*			
País	Francia	Japón	Dinamarca
Tipo de IFI	no comercializada	no comercializada	comercializada (Focus Diagnostics)
Título de IgG fase II	≥200	≥256	≥1.024
Título de IgM fase II	≥50	≥128	≥256

\*En cada estudio, se puede establecer el diagnóstico de fiebre Q con un solo suero que muestre los títulos especificados de anticuerpos IgG e IgM (en un contexto clínico y epidemiológico compatible).

En España no se han publicado títulos que sirvan de punto de corte para el diagnóstico de la fiebre Q aguda con un solo suero cuando se usa una IFI comercial como la de nuestro caso. No obstante, en el caso descrito los valores elevados de los títulos de IgG e IgM anti-*C. burnetii* sugieren que se trata de una fiebre Q. Para confirmar el diagnóstico de fiebre Q aguda se requeriría demostrar una seroconversión o un aumento en al menos cuatro veces del título de anticuerpos específicos entre dos sueros consecutivos.\*En cada estudio, se puede establecer el diagnóstico de fiebre Q con un solo suero que muestre los títulos especificados de anticuerpos IgG e IgM (en un contexto clínico y epidemiológico compatible).

## **En la primera visita al médico de cabecera, se envió al laboratorio de Microbiología una muestra de suero para la detección de anticuerpos frente a *Brucella*. ¿Podría ayudar ese suero a confirmar el diagnóstico?**

El laboratorio de Microbiología conservaba una alícuota congelada del primer suero remitido por el médico de cabecera. A la vista de los resultados obtenidos con el suero tomado en el hospital, se estudió la alícuota del primer suero para determinar la presencia de anticuerpos frente a *C. burnetii* y al VEB. Esta alícuota resultó positiva para IgG anti-VCA e IgG anti-EBNA y negativa para IgM anti-VCA y anticuerpos heterófilos, resultados que descartaron una primoinfección por el VEB. Además, la alícuota del primer suero resultó negativa para IgG e IgM anti-*C. burnetii* en fase II. El estudio en paralelo de los dos sueros (el primero, remitido por el médico de cabecera, y el segundo, tomado en el hospital) mostró una seroconversión frente a *C. burnetii* que confirmó el diagnóstico de fiebre Q aguda.

## **¿Cuál sería el tratamiento recomendado para este paciente?**

Los pacientes con valvulopatías que adquieren una fiebre Q tienen un riesgo elevado de padecer una endocarditis por *C. burnetii*. Para detectar un posible daño valvular no diagnosticado previamente, se recomienda realizar una ecocardiografía transtorácica (ETT) a todos los pacientes con fiebre Q aguda. Si la ETT revela una valvulopatía, se recomienda tratar al paciente con doxiciclina e hidroxiquina durante un año para prevenir la endocarditis. Si no se encuentra una valvulopatía en la ETT, la doxiciclina oral durante 14 días es el tratamiento de elección de la fiebre Q aguda.

En el caso descrito, no hubo hallazgos anormales en la ETT que se realizó al paciente y se le prescribió tratamiento con doxiciclina oral durante 2 semanas.

## **¿Hay alguna prueba microbiológica que sea útil para el seguimiento del paciente?**

La fiebre Q puede cronificarse, produciendo principalmente una endocarditis, en pacientes con valvulopatías o inmunodeprimidos. El riesgo de sufrir una endocarditis existe incluso en pacientes con mínimos daños valvulares que pueden pasar inadvertidos en una ETT. Por eso se recomienda realizar un seguimiento clínico y serológico de todos los pacientes que han sufrido una fiebre Q aguda, para diagnosticar pronto una posible infección crónica y tratarla antes de que se produzcan lesiones valvulares graves. En la fiebre Q crónica hay una concentración sérica elevada de anticuerpos frente a los antígenos de las fases I y II de *C. burnetii*. Se puede detectar el paso a la cronicidad de la fiebre Q por el aumento hasta valores elevados del título de anticuerpos frente al antígeno de fase I. El Centro Nacional de Referencia para Rickettsias de Francia (CNRF) estableció como punto de corte para el diagnóstico de la fiebre Q crónica un título de IgG anti-fase I  $\geq 800$  usando una IFI propia no comercializada. Sin embargo, la interpretación de los títulos de IgG anti-fase I obtenidos con las IFI comercializadas puede ser difícil, ya que no se han establecido puntos de corte para el diagnóstico de la fiebre Q crónica con estos métodos.

Si la infección se cronifica, esto puede detectarse en la mayoría de los casos en los primeros seis meses tras el diagnóstico de la fiebre Q aguda. Por ello, los investigadores del CNRF han propuesto una estrategia de seguimiento que consiste en determinar el título de IgG frente al antígeno de fase I a los 3 y 6 meses tras el diagnóstico de la fiebre Q aguda si, como en el caso descrito, no se hallaron lesiones valvulares en la ETT realizada inicialmente. Si el título de IgG anti-*Coxiella burnetii* en fase I aumenta hasta valores elevados se recomienda realizar una ecocardiografía transesofágica para detectar una posible endocarditis y una PCR para la detección de *C. burnetii* en sangre que, de resultar positiva, confirmaría una infección crónica por esta bacteria.

## **Bibliografía**

Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, et al. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. Mayo Clin Proc 2008; 83: 574-9.

Parra Ruiz J, Peña Monje A, Tomás Jiménez C, et al. Clinical spectrum of fever of intermediate duration in the south of Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27: 993-5.

### **Caso descrito y discutido por:**

Joaquín Bartolomé Álvarez

Laboratorio de Microbiología

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

Correo electrónico: [jbartolome@sescam.jccm.es](mailto:jbartolome@sescam.jccm.es)

**Palabras Clave:** *Coxiella burnetii*, Fiebre Q.