

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**LICENCIATURA DE MÉDICO CIRUJANO**

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**“FIEBRE Q EN MÉXICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA”**

**TESINA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**MÉDICO CIRUJANO**

PRESENTA:

**M.P.S.S EDGE MARTÍNEZ AMADOR**

DIRECTORA DE TESINA:

**DRA. EN C.S MARÍA DEL CARMEN COLÍN FERREYRA**

REVISORES DE TESINA

**PH.D. MARIO ENRIQUE ARCEO GUZMÁN**

**ESP. EN S.P. NANCY CEDILLO VILLAVICENCIO**

TOLUCA, MÉXICO. FEBRERO 2023

**“FIEBRE Q EN MÉXICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA  
LITERATURA”**

## AGRADECIMIENTOS

*A mis padres y a mis hermanos, quienes me dieron su apoyo incondicional, cariño, apoyo y paciencia durante todos estos años además de su ejemplo y dedicación. Nada de lo que soy sería sin ustedes.*

*A mi directora de tesina, la Dra. En C.S María del Carmen Colín Ferreyra quien me otorgó su apoyo, me encaminó y orientó en la parte de la investigación y cuyas enseñanzas pudieron dar parte a que se realizará este trabajo.*

*A mis tíos y abuelos, que también fueron parte importante durante mi formación y crecimiento, quienes en muchos momentos también fueron apoyo.*

*A mis amigos, quienes se convirtieron en parte importante de mi vida, que también fueron como una segunda familia para mí y que siempre me animaban y me alentaban a continuar.*

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>6</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>7</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>8</b>
<b>I.1.Fiebre Q</b> .....	<b>8</b>
<b>I.1.1. Antecedentes históricos</b> .....	<b>8</b>
<b>I.1.2. Microbiología</b> .....	<b>9</b>
<b>I.1.3. Epidemiología</b> .....	<b>10</b>
<b>I.1.4. Fisiopatología</b> .....	<b>11</b>
<b>I.1.5. Cuadro clínico</b> .....	<b>13</b>
<b>I.1.6. Diagnóstico</b> .....	<b>15</b>
<b>I.1.7 Anticuerpos antifosfolípidos en fiebre Q</b> .....	<b>17</b>
<b>I.1.8 Tratamiento</b> .....	<b>18</b>
<b>I.1.9 Prevención</b> .....	<b>20</b>
<b>I.2.Fiebre Q en México</b> .....	<b>21</b>
<b>I.3 La revisión sistemática</b> .....	<b>22</b>
<b>I.4 El metaanálisis convencional</b> .....	<b>23</b>
<b>I.5 Lineamientos para revisiones sistemáticas y metaanálisis</b> .....	<b>24</b>
<b>II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>26</b>
<b>III. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>27</b>
<b>IV. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>28</b>
<b>V. HIPÓTESIS</b> .....	<b>30</b>
<b>VI. OBJETIVOS</b> .....	<b>30</b>
<b>VI.1 Objetivo General</b> .....	<b>30</b>
<b>VI.2 Objetivos Específicos</b> .....	<b>30</b>
<b>VII. METODOLOGÍA</b> .....	<b>31</b>
<b>VII.1 Diseño del estudio</b> .....	<b>31</b>
<b>VII.2 Operacionalización de variables</b> .....	<b>31</b>
<b>VIII. UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA</b> .....	<b>33</b>
<b>VIII.1 Criterios de inclusión</b> .....	<b>33</b>
<b>VIII.2 Criterios de exclusión</b> .....	<b>34</b>

<b>IX. INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>34</b>
<b>IX.1 Descripción del instrumento de investigación .....</b>	<b>34</b>
<b>IX.2 Validación .....</b>	<b>34</b>
<b>XI. LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO .....</b>	<b>35</b>
<b>XII. DISEÑO DE ANÁLISIS .....</b>	<b>35</b>
<b>XIII. IMPLICACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>35</b>
<b>XIV. ORGANIZACIÓN.....</b>	<b>36</b>
<b>XV. RESULTADOS .....</b>	<b>37</b>
<b>XVI. DISCUSIÓN .....</b>	<b>46</b>
<b>XVII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>48</b>
<b>XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>49</b>

## RESUMEN

### FIEBRE Q EN MÉXICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

**Introducción:** La fiebre Q es una zoonosis transmitida por la *Rickettsia intracelular Coxiella burnetii*. Esta patología puede producir un espectro de manifestaciones clínicas, desde ser portador asintomático hasta cuadros agudos graves de neumonía y hepatitis, con la posibilidad de generar infección persistente en forma de endocarditis. Esta bacteria tiene la capacidad de propagarse a largas distancias mediante aerosoles y se ha determinado como factor de riesgo principal el contacto con ganado. El diagnóstico tiene que ser con estudios de serología debido a que clínicamente puede ser confundido con otras patologías. En México, a pesar de tener las condiciones epidemiológicas apropiadas para la fiebre Q, no se conoce la cantidad de casos reportados ni las principales manifestaciones clínicas encontradas, y que probablemente se esté infradiagnosticado la enfermedad, por lo que una revisión de la literatura es algo fundamental.

**Material y métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura acerca del panorama de la Fiebre Q en México y un análisis estadístico de las principales características de la enfermedad en el país.

**Resultados:** Se encontró un total de 21 artículos tanto en bases de datos indexadas como de archivos recuperados del periodo 1950-2022, dejando un total de 13 artículos de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión. Se identificó un total de 5301 pacientes, de los cuales solo 165 (3%) tuvieron serología positiva, ya sea por inmunofluorescencia indirecta, fijación del complemento o aglutinación. Los factores de riesgo más predominantes fueron el sexo masculino (58%), menores de 40 años (83%) que tuviera contacto con animales (46%) y sin ninguna comorbilidad aparente. Se tuvieron más casos de serología positiva por fijación del complemento aunque el método con mayor especificidad es la inmunofluorescencia indirecta. Las manifestaciones clínicas principales fueron síntomas generales (mialgias, artralgias, cefalea), fiebre persistente y hepatomegalia. Los hallazgos de laboratorio más frecuentes fueron transaminasemia y leucocitosis. Se encontró serología positiva en mujeres en lactancia. El tratamiento de elección fue Doxiciclina aunque fueron efectivos antibióticos de la familia de las quinolonas. No se reportó ninguna defunción por la enfermedad.

**Conclusiones:** Se reporta a la Fiebre Q como una enfermedad con presencia en México con tasas de seropositividad variables. Se corrobora que el país tiene las condiciones para que *Coxiella burnetii* se pueda propagar en el ambiente con la posibilidad de generar brotes futuros. Los factores de riesgo asociados a contraer fiebre Q fueron el contacto con animales ya sea de granja o domésticos, la manipulación de alimentos y la lactancia materna. Se recomienda hacer estudios serológicos en población de riesgo.

**Palabras clave:** Fiebre Q, México, serología, *Coxiella burnetii*, diagnóstico, tratamiento

## ABSTRACT

### Q FEVER IN MEXICO: A SYSTEMATIC REVIEW OF LITERATURE

**Introduction:** Q Fever is a zoonosis transmitted by the intracellular *Rickettsia Coxiella burnetii*. This pathology can produce a spectrum of clinical manifestations from being an asymptomatic patient to severe acute pneumonia and hepatitis, with the possibility of generating persistent infection in the form of endocarditis. This bacterium can spread over long distances by means of aerosols and contact with cattle has been identified as the main risk factor. The diagnosis must be made with serology studies because clinically it can be confused with other pathologies. In Mexico, despite having the appropriate epidemiological conditions for Q fever, neither the number of cases reported, nor the main clinical manifestations found are known, and the disease is probably underdiagnosed, hence a review of the literature is essential.

**Material and methods:** A systematic review of the literature on the view of Q Fever in Mexico and a statistical analysis of the main characteristics of the disease in the country were carried out.

**Results:** A total of 21 articles were found in both indexed databases and archives retrieved from the period 1950-2022, leaving a total of 13 articles according to inclusion and exclusion criteria. A total of 5301 patients were identified of which only 165 (3%) had positive serology either by indirect immunofluorescence, complement fixation or agglutination. The most predominant risk factors were male sex (58%), under 40 years of age (83%), contact with animals (46%) and no apparent comorbidity. There were more cases of positive serology by complement fixation, although the method with greater specificity is indirect immunofluorescence. The main clinical manifestations were constitutional symptoms (myalgias, arthralgias, headache), persistent fever and hepatomegaly. The most frequent laboratory findings were elevated liver enzymes and leukocytosis. Positive serology was found in lactating women. The treatment of choice was Doxycycline, although antibiotics like quinolones were effective. No deaths from the disease were reported.

**Conclusions:** Q fever is reported as a disease with presence in Mexico with variable seropositivity rates. It is corroborated that the country has the conditions for *Coxiella burnetii* to spread in the environment with the possibility of generating future outbreaks. The risk factors associated with contracting Q fever were contact with animals, whether farmed or domestic, handling food, and breastfeeding. Serological studies in the population at risk are recommended.

**Keywords:** Q Fever, Mexico, serology, cases, diagnosis, treatment

## I. INTRODUCCIÓN

### I.1. Fiebre Q

La fiebre Q es una enfermedad zoonótica causada por la bacteria *Coxiella burnetti*, una rickettsia intracelular obligada. Esta enfermedad produce un espectro clínico de manifestaciones, desde infección asintomática hasta cuadro agudo como neumonía y hepatitis además de que puede manifestar infección crónica <sup>(1)(2)</sup>.

#### I.1.1. Antecedentes históricos

El descubrimiento de la patología se remonta a 1935, en Queensland, Australia. En un grupo de trabajadores de ganado vacuno hubo un brote de una enfermedad desconocida que consistía predominantemente en fiebre y síntomas compatibles con neumonía tipo influenza, por lo que los doctores Macfarlane Burnet de la universidad de Melbourne y Edward Derrick del departamento de salud de Queensland decidieron investigar el origen de aquel fenómeno. La enfermedad fue llamada Fiebre Q por “*query*” en inglés que significa pregunta, debido a su origen desconocido <sup>(2)</sup>. Simultáneamente, en Estados Unidos, Herald Cox y Gordon Davis aislaron el agente causal de la fiebre de las montañas rocosas, la bacteria *Rickettsia rickettsii* en Montana. Posteriormente, encontraron un microorganismo parecido en cobayas que provocaba la misma sintomatología que en los trabajadores de Australia de aquel brote <sup>(3)</sup>.

El doctor Rolla Dyer demostró la transmisión a seres humanos. Como dato interesante, se infectó mientras trabaja con Cox e hizo una descripción precisa de los síntomas que padeció durante el transcurso de la enfermedad. Los ulteriores análisis de estos investigadores concluyeron que el organismo era el mismo que el que provocaba la fiebre Q. El patógeno tuvo varios nombres, al principio clasificado como virus, luego *Rickettsia diaporica* y después *Rickettsia burnetti*. Al final se decidió nombrarla en honor a sus descubridores, por lo que finalmente se le denominó al patógeno como *Coxiella burnetti* <sup>(4)</sup>.

En las siguientes décadas hubo un avance exponencial en el conocimiento de la enfermedad y del agente etiológico. Se logró el cultivo celular, la secuenciación de su



genoma, la ulterior manipulación genética y los modelos de infección *in vivo* y *ex vivo* han conseguido la realización de tratamientos y vacunas, siendo de gran impacto en cuanto a la investigación de patógenos intracelulares <sup>(4)</sup>.

### **I.1.2. Microbiología**

*Coxiella burnetti* es una bacteria perteneciente al género de las rickettsias. Tiene características similares a una bacteria Gram negativa; sin embargo, por su estructura no es posible teñirla con la técnica de Gram <sup>(5)</sup>. Es un cocobacilo de 0.2 a 0.4 micrómetros, y solamente sobrevive en un medio intracelular <sup>(6)</sup>. Por esa misma razón puede identificarse solamente en cultivos celulares que solo están disponibles en laboratorios de bioseguridad nivel 3 por la complejidad de aislarla <sup>(5)</sup>. Tiene la capacidad de resistir a condiciones no favorables como temperaturas altas, cambios de pH, osmolaridad y variaciones de presión. Se replica en células eucariotas, teniendo la capacidad de evadir las reacciones químicas producidas por el fagolisosoma en los macrófagos y otros tipos de células mediante la creación de una vacuola por factores de transcripción codificados en el genoma de la bacteria, dándole la capacidad de sobrevivir al estrés oxidativo y el ambiente ácido intracelular <sup>(1,5)</sup>. El hospedador de esta bacteria incluye una gran variedad tanto de vertebrados como de invertebrados. Siendo identificada principalmente en ganado como ovinos, bovinos y caprinos, aunque últimamente se ha aislado en perros, gatos y artrópodos <sup>(7)</sup>.

El genoma de la bacteria fue secuenciado en 2003, gracias al análisis de una muestra del propio Cox. Se reveló un DNA circular con una longitud de 1997 pares de bases y 29 secuencias de inserción. Cuatro tipos de plásmidos fueron identificados: QqH1 con 36 kilobases, QpRS con 39, QpDG con 42 y QpDV con 33 <sup>(5)</sup>. Esto es importante ya que ciertos tipos de plásmidos pueden producir infecciones agudas o crónicas, aunque esto sigue siendo tema de controversia. Se han utilizado múltiples técnicas de biología molecular para identificar los diferentes *loci* que contiene el genoma del microorganismo. Los resultados han encontrado que no es posible clasificar la virulencia con estudios de este tipo debido a la heterogeneidad de *Coxiella burnetti*; sin embargo, se han descubierto diferencias en los *loci* en las cepas que han provocado brotes importantes <sup>(1)</sup>.

Existen dos formas de este microorganismo, que corresponde al ciclo del microorganismo. La primera es la variante de célula larga, con capacidad altamente replicativa. Es identificada por su tamaño mayor a 0.5 micras y por su cromatina dispersa, además de que su pared es similar a la de una bacteria Gram negativa. La segunda forma es la de célula corta, tamaño entre 0.2 y 0.3 micras y sin la capacidad de poder replicarse; sin embargo, posee una resistencia intrínseca a ambientes extremos, y puede dispersarse por el aire a distancias hasta de 15 kilómetros. Estas características hacen posible a la bacteria capaz de sobrevivir largos periodos de tiempo. Debido a las propiedades de este microorganismo, el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) clasificó al agente etiológico de la Fiebre Q como un agente biológico clase B, dando especial preocupación por su posible uso como arma biológica <sup>(1,6)</sup>.

### **I.1.3. Epidemiología**

La fiebre Q es una enfermedad zoonótica con distribución a nivel mundial, con excepción de Nueva Zelanda y Polinesia Francesa. Se han reportado casos esporádicos, haciendo difícil estimar la prevalencia e incidencia de la enfermedad, sumado a que los casos son subdiagnosticados y confundidos con otras patologías como Fiebre tifoidea, Brucelosis e incluso otras rickettsiosis como Fiebre de las Montañas Rocosas o Tifus exantemático <sup>(8)</sup>.

Se han reportado brotes endémicos en España, Australia, Israel y Países Bajos <sup>(8)</sup>. Uno de los más importantes y documentados fue en el caso de Holanda. Hubo un aumento exponencial en los años 2008 y 2009, llegando a un total de 2361 casos en un año, aunque fue consistente con un mejoramiento en los métodos de diagnóstico respecto a años anteriores. Ese brote se asoció al aumento en el número de cabras respecto a 1995, además del transporte de ganado a largas distancias, y se reportó un aumento en los abortos de estos animales. Un acontecimiento importante durante este brote fue el desarrollo de una vacuna para los animales, aunque no es efectiva en los que se infectaron. Junto con medidas de higiene en ganaderos, se disminuyó el número de casos de fiebre Q en ese país <sup>(9)</sup>. También se reportaron casos de infección crónica como endocarditis, aneurismas, colecistitis y aparición de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes que sufrieron la enfermedad <sup>(10, 11)</sup>.

Se han reportado casos predominantemente en zonas tropicales. En Brasil, India y el sureste de Asia, han sido descritos cuadros similares a fiebre Q y una alta incidencia de endocarditis en esas regiones; sin embargo, debido al cuadro y a la alta incidencia de otras enfermedades como Paludismo, Fiebre tifoidea y Dengue, puede pasar inadvertida. Se llegó a la conclusión de que se tienen que hacer estudios más sistemáticos para conocer la verdadera incidencia en zonas tropicales y no tropicales <sup>(8)</sup>.

Se han hecho estudios en animales, describiéndose brotes en granjas de ovejas y cabras. En Ghana, estudios en ganado han demostrado una prevalencia del 21%, predominante en ovejas, además de que en zonas aledañas como Burkina Faso y Togo han revelado que existe una alarmante propagación del microorganismo y que no se ha reportado anteriormente, e incluso se tiene la premisa de que está extendiéndose a lugares más lejanos <sup>(12)</sup>.

En México, solamente han sido reportados series de casos en Hidalgo que fueron atendidos en un hospital de la Ciudad de México por cuadro grave de neumonía secundaria a fiebre Q que requirió hospitalización, un estudio sistemático en Nuevo León en ganado, 17 casos con anticuerpos anti *Coxiella burnetti* positivos en una zona rural de México y un estudio en la misma Ciudad de México con 4298 muestras séricas de pacientes con factores de riesgo <sup>(13)</sup>.

Se han descrito formas de transmisión diferentes a la inhalación de la forma no replicativa de la bacteria debido a su resistencia intrínseca a la desecación o desinfección que le permiten dispersarse en el aire. De las reportadas fueron por ingestión de alimentos, exposición percutánea, por transfusión sanguínea y por vía sexual <sup>(8)</sup>.

#### **I.1.4. Fisiopatología**

La fisiopatología de la fiebre Q se ha comprendido debido a la incorporación de modelos animales para la descripción de la patogenia de la enfermedad. En ratones con inmunodeficiencia severa combinada muestran una progresión rápida de la

enfermedad y sufren un cuadro grave e incluso mueren. En otros modelos con la inoculación de una vacuna o con una respuesta inmune adecuada, solo se presentan signos mínimos o son asintomáticos. Esto ha llevado a la premisa de que el sistema inmunitario tiene gran participación en la fisiopatología de la enfermedad <sup>(1)</sup>.

La virulencia y la fisiopatología varía de la cantidad de la bacteria que entra al organismo, el hospedero y del mecanismo de transmisión <sup>(14)</sup>. En seres humanos, en la gran mayoría de los casos, el sistema inmunitario tiene la capacidad de contener la infección. Se ha implicado una sinergia entre el sistema innato y el adaptativo, sobre todo la respuesta celular, debido a que el patógeno es intracelular obligado <sup>(1)</sup>.

Respecto a la inmunidad celular, se producen granulomas en el sitio de la infección. Esto sugiere una participación tanto de neutrófilos, de macrófagos tipo M1 y de fibroblastos en la formación de granulomas para detener, en primera instancia, la infección por *Coxiella burnetti*. Se han encontrado niveles elevados de IFN de tipo I que son los responsables de activar a los monocitos para su diferenciación ulterior en macrófagos polarizados hacia el tipo M1 por la IL-4 <sup>(15)</sup>. Recientemente se han visto implicadas las células mieloides innatas durante la fase inicial de la infección. La bacteria se une a receptores de integrinas un remodelado del citoesqueleto y producción de citocinas en estas células, activándolas y posteriormente, reclutan células del sistema inmunitario innato. Además de ese mecanismo, es reconocido por los receptores de tipo Toll, en concreto de TLR4 que activa una cascada de señalización para la producción de mediadores inflamatorios como respuesta <sup>(1,16)</sup>.

En cuanto a la inmunidad adaptativa, los linfocitos T son cruciales para contener la infección, en concreto una respuesta conjunta entre CD4+ y CD8+, principalmente de esta última <sup>(16)</sup>. Se ha observado una disminución de este subtipo en pacientes con endocarditis por fiebre Q. Existe una memoria inmunológica contra la bacteria y esto ha sido asociado con una respuesta inmunitaria más efectiva ante una reinfección. La polarización hacia tipo Th1 ha sido documentada, junto con la producción de anticuerpos IgG e IgM específicos en la inmunidad humoral <sup>(17)</sup>.

Los lipopolisacaridos (LPS) de la pared celular de *Coxiella burnetti* varían respecto a la fase en la que se encuentran <sup>(1)</sup>. En la fase 1 son estructuralmente al de las

enterobacterias, como *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* y otras como *Brucella spp.* En esta fase es característica su elevada virulencia y capacidad de infectar células del hospedador inmunocompetente. La respuesta inmunitaria es predominantemente con anticuerpos específicos para el LPS. En la fase 2 cambia radicalmente en estructura y virulencia, haciéndola menos virulenta y con poca capacidad de infectar otras células. Los anticuerpos producidos en respuesta van contra proteínas de superficie (1, 17).

Cuando *Coxiella burnetti* en fase 1 entra al organismo, es fagocitada por células del sistema inmunitario, es reconocido por los receptores TLR4, pero es capaz de evitar su destrucción por medio de la aceleración en la formación del endosoma tardío, impidiendo la incorporación de la proteína Rab7 y la unión de Catepsina D, obstaculizando la integración del lisosoma. En cambio, si es fagocitada en fase 2, no puede acelerar la aparición del endosoma tardío, logrando que Rab7 sea acoplada a la reacción del fagolisosoma y sufre lisis posteriormente (figura 1). De hecho, se cree que el mismo mecanismo fisiopatológico es el mismo que el de la tuberculosis (16).

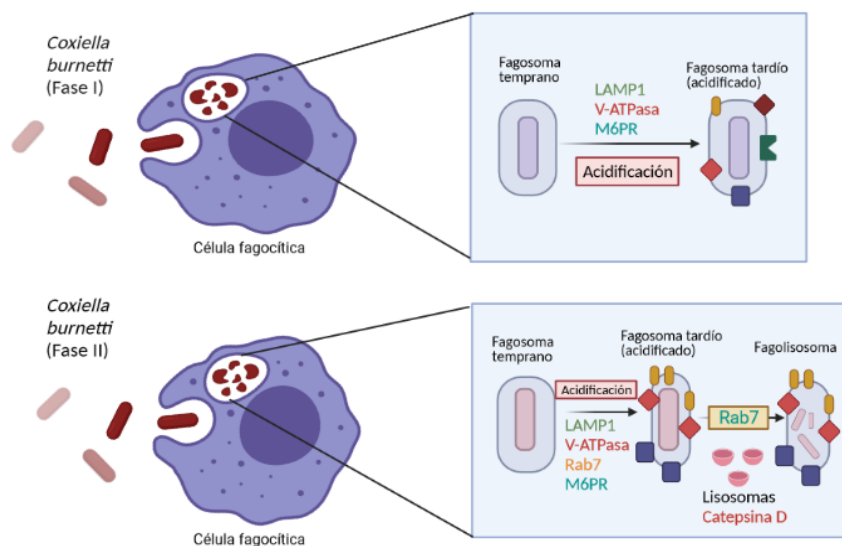


Figura 1. Proceso de internalización de *Coxiella burnetti* en células del sistema inmunitario en sus fases 1 y 2 (Modificado de Raoult, D., T. J. Marrie, and J. L. Mege. "Natural History and Pathophysiology of Q Fever." *Lancet Infectious Diseases*. 2005)

### I.1.5. Cuadro clínico

Los primeros casos reportados de fiebre Q tenían en común la aparición de fiebre inexplicable, por eso el término de "query" de pregunta en inglés debido al origen desconocido de la sintomatología. Posteriormente a la identificación del agente

causal, fueron reportados brotes de neumonía asociados, dando a entender que *Coxiella burnetti* produce cuadros agudos como neumonía atípica <sup>(1)</sup>.

En años subsecuentes, se reportó la asociación entre endocarditis con niveles elevados de IgG1 y fiebre persistente en pacientes con factores de riesgo a los que se les aisló la bacteria <sup>(18)</sup>. Se llegó a la conclusión de que también produce una “infección crónica” pero que posteriormente se discutió la veracidad de esta variedad de la enfermedad. Se informaron 16 casos de cuadro clínico “crónico” que se presentaron como endocarditis, espondilodiscitis e infección durante el embarazo, por lo que la infección puede ser diversa e incluso desapercibida por la similitud con otras patologías <sup>(19)</sup>.

El cuadro clínico es variable, desde pacientes asintomáticos en el 64% de los casos hasta manifestaciones cardíacas, hepáticas y respiratorias graves. El periodo de incubación de la enfermedad es largo, de entre 2 a 3 semanas aproximadamente, dependiendo de la cantidad del microorganismo inoculado y de la respuesta inmunitaria del hospedador. La mayoría de los pacientes sufre fiebre de hasta 40° C, escalofríos, artralgias, diarrea y dolor abdominal y cefalea de localización retroorbitaria, haciendo de esto un reto por su similitud con otras enfermedades <sup>(1)</sup>.

Las manifestaciones respiratorias son las más frecuentes, reportadas hasta en el 40% de los afectados, sobre todo en adultos de 30-50 años <sup>(1, 16)</sup>. El cuadro principalmente consiste en malestar general, mialgias, y en casos de neumonía, se desarrolla un cuadro atípico como disnea, dolor torácico, bradicardia relativa, vómito, constipación, diarrea y dolor de cabeza intenso <sup>(20)</sup>.

La hepatitis es una manifestación frecuente de la enfermedad, sobre todo en lugares donde se consideraba endémica la enfermedad como en zonas tropicales <sup>(21)</sup>. La principal sintomatología consiste en dolor abdominal, hepatomegalia, ictericia, mareo, vómito, diarrea, entre otros <sup>(22)</sup>. En zonas como Brasil, Portugal y Taiwán se reportaron series de casos, y se describió como diagnóstico diferencial de una hepatitis viral por la cefalea intensa que presentaban los afectados <sup>(6, 23)</sup>.

Los cuadros “crónicos” de fiebre Q son variables (al menos en el 5% de los pacientes con la enfermedad sin tratamiento), e incluso hay controversia por el término debido a la heterogeneidad de las manifestaciones, por lo que se reconsidera cambiar el término a “infección persistente” (24). Este tipo de infección se ha encontrado predominantemente en pacientes con prótesis valvulares, inmunodeprimidos. Se han reportado cuadros de endocarditis presentado al menos en el 62% de los pacientes con cuadros persistentes de fiebre Q, osteomielitis, aneurismas, neumonitis y osteoartritis en menos del 2% de los pacientes diagnosticados (25).

Se pueden presentar algunas manifestaciones en menos del 1% de las personas afectadas por fiebre Q, como pericarditis, exantema, paniculitis granulomatosa, colecistitis, linfadenitis, meningoencefalitis (24, 26). Recientemente se encontró la asociación entre síndrome de anticuerpos antifosfolípidos e infección por *Coxiella burnetti* (27).

#### **I.1.6. Diagnóstico**

Para el diagnóstico, se utilizan los criterios de Dutch que se estandarizaron en un consenso después del brote en Países Bajos (figura 2). Esto con la finalidad de unificar la heterogeneidad de la enfermedad (24). Se definieron datos clínicos y de laboratorio, siendo los últimos muy importantes debido a que se encontraron múltiples casos asintomáticos con niveles de IgG específica (28). Los criterios de este consenso incorporaron la inclusión de parámetros que pueden ser probables de una infección “crónica” como son los niveles de IgG mayores a 1:1024 y la presencia de endocarditis y vasculitis (24).

La sospecha clínica es complicada, debido a las múltiples manifestaciones de la enfermedad, que hacen de la fiebre Q un diagnóstico de exclusión (24). Sirve de apoyo en el diagnóstico las pruebas de laboratorio e inmunología. En México, están disponibles la inmunofluorescencia indirecta junto con las pruebas de fijación de complemento, el antígeno Proteus OX-19 disponible en las reacciones febriles y el ELISA (13). La ventaja de este último es la facilidad de realización, menores errores en su interpretación, y el precio que es más económico (1,13). Esta prueba identifica anticuerpos IgG e IgM específicos de *Coxiella burnetti* con una sensibilidad hasta del

96.8% en las primeras fases de la infección, incluso 12 meses después <sup>(29)</sup>. Existen otras pruebas como el Western blot, radioinmunoensayo y la microaglutinación, pero solamente son reportes anecdóticos <sup>(28)</sup>.

Las pruebas moleculares de fiebre Q incluyen PCR y qPCR que identifican la secuencia de genes de plásmidos como RNA 16-32S, los genes de superóxido dismutasa y otros en común en humanos y animales <sup>(30)</sup>. Puede detectar la bacteria en las primeras dos semanas de la infección, con una sensibilidad y especificidad de 92.2% y 98.9% <sup>(30)</sup>. La limitación de esta prueba es que la sensibilidad y especificidad disminuye mientras la concentración del microorganismo es escasa.

La bacteria puede inocularse en diversos tipos celulares, como DH82, Vero, entre otros <sup>(31)</sup>. Es más específico en células HeLa a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub> enriquecido por 5-7 días. Sus limitaciones son que el cultivo de *Coxiella burnetii* en células se realiza solamente en laboratorios de bioseguridad nivel 3, por lo que no está disponible en todos los lugares <sup>(6, 32)</sup>.

Criterios modificados de Dutch para Fiebre Q crónica
Categoría y criterios
Fiebre Q crónica confirmada
PCR o cultivo positivo para <i>Coxiella burnetii</i> Ó
IgG de fase I de <i>Coxiella burnetii</i> >1:1024 por inmunofluorescencia y endocarditis diagnosticada de acuerdo a los criterios de Duke modificados Ó
Vasculitis o infección protésica demostrada por estudios de imagen (18 F-FDG PET, TAC, RMN o USG)
Fiebre Q crónica probable
<i>IgG de fase I de Coxiella burnetii</i> >1:1024 por inmunofluorescencia más uno o más de los siguientes criterios:
Valvulopatía que no cumple con todos los criterios modificados de Duke
Aneurisma y/o prótesis cardíaca valvular sin signos de infección demostrada por estudios de imagen
Osteomielitis o hepatitis sospechada
Signos y síntomas de inflamación crónica: fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna, hepatoesplenomegalia, PCR y VSG elevada
Inflamación granulomatosa documentada por estudio histopatológico
Inmunosupresión
Fiebre Q crónica posible
IgG de fase I de <i>Coxiella burnetii</i> >1:1024 por inmunofluorescencia sin alguna otra manifestación clínica

Figura 2. Criterios de la guía de práctica clínica del consenso de Dutch (Obtenido de Eldin C, et al. From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. Clin Microbiol Rev. 2017 Jan;30(1):115-190).

Los criterios actualizados por el Centro de Control de Enfermedades para fiebre Q “crónica” donde mencionan criterios clínicos como datos sugestivos de endocarditis, osteomielitis, hepatitis crónica y osteoartritis en ausencia de otra etiología. Además



de criterios de laboratorio como PCR positiva para *Coxiella burnetti* o aislamiento de la bacteria por cultivo celular y los inmunológicos como títulos de IgG por arriba de 1:800 del microorganismo en fase I <sup>(33)</sup>.

### **I.1.7 Anticuerpos antifosfolípidos en fiebre Q**

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es una entidad de etiología autoinmune que involucra la presencia de eventos trombóticos y de microangiopatía con repercusión sistémica, reportándose manifestaciones como pérdidas fetales, eventos vasculares cerebrales y tromboembolismo venoso y pulmonar de instauración rápida en pacientes jóvenes y mujeres embarazadas <sup>(34)</sup>. Puede ser primario o secundario a infecciones, fármacos, etc. En modelos animales se ha encontrado que este síndrome autoinmune puede ser inducido, por lo que en seres humanos el mecanismo puede indicar un probable mimetismo molecular <sup>(11, 34)</sup>.

Los criterios de clasificación del síndrome antifosfolípidos incluyen: evidencia de afectación de más de tres órganos o sistemas, que se desarrolle en menos de una semana, confirmación histopatológica de oclusión de un vaso sanguíneo y la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina y anti- $\beta$ 2 glicoproteína) en los isotipos IgG, IgM e IgA. De acuerdo con estos criterios, se puede clasificar en síndrome antifosfolípidos probable, definitivo y catastrófico, siendo esta última causa importante de mortalidad <sup>(34)</sup>.

Se han reportado eventos trombóticos durante la fase aguda de la fiebre Q. Se ha demostrado la asociación de los episodios febriles, la trombocitopenia y la trombosis venosa como arterial en varios órganos que incluyen pulmón, corazón, hígado, bazo y cerebro y los niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos, dando a entender de que puede tratarse de un síndrome antifosfolípidos secundario <sup>(11)</sup>.

Se ha encontrado una correlación entre los niveles de anticardiolipina (aCL) y el aumento del riesgo de complicaciones trombóticas, principalmente valvulopatía en pacientes con fiebre Q aguda, por lo que se recomienda evaluar detenidamente a los pacientes con estos criterios para realizar el tratamiento apropiado <sup>(35)</sup>.

### I.1.8 Tratamiento

En fases sintomáticas, el tratamiento de elección es la Doxiciclina a dosis de 200 mg cada 24 horas por 14 días <sup>(36)</sup>. Con ese esquema, se ha observado una disminución de los síntomas y el cese de la fiebre al tercer día de tratamiento <sup>(1, 37)</sup>. Los efectos secundarios más encontrados son fotosensibilidad que puede revertir con protector solar, y no aplicar en el embarazo por los efectos a nivel dental <sup>(38)</sup>.

En caso de alergia o intolerancia a la doxiciclina, se consideran alternativas como minociclina y claritromicina a dosis de 500 mg diarios por 7 a 10 días <sup>(36)</sup>. Las fluoroquinolonas como ciprofloxacino 500 mg cada 24 horas, perfloxacino 400 mg cada 12 horas y levofloxacino 750 mg cada 24 horas por 5-7 días también son una buena alternativa sobre todo en pacientes con alteración neurológica debido a que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica; sin embargo, el uso ha sido limitado por los recientes comunicados que desaconsejan el uso de estos antibióticos por el riesgo de ruptura de tendón de Aquiles y sobreinfección por *Clostridioides difficile* <sup>(36, 39)</sup>. El Trimetoprim-Sulfametoxazol a dosis de 160/800 mg cada 12 horas ha demostrado notable beneficio. La azitromicina no se usa de primera elección debido a la alta incidencia reportada de hospitalizaciones en Países Bajos <sup>(40)</sup>.

Para el tratamiento de la fiebre Q persistente, se utiliza una combinación de Doxiciclina 200 mg al día e Hidroxicloroquina 300 mg cada 8 horas al menos por 18 meses <sup>(41)</sup>. Esta combinación ha demostrado la disminución en la incidencia de endocarditis, pero debido a que el uso prolongado de Hidroxicloroquina produce maculopatía, los pacientes con este esquema de tratamiento deben de tener estrecho seguimiento oftalmológico al menos cada seis meses, y está contraindicado en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa <sup>(42, 43)</sup>.

Existe un algoritmo estandarizado después de la epidemia en Países Bajos para manejo de la fiebre Q (figura 3). Los biomarcadores IgG aCL son específicos en la gran mayoría de personas con valvulopatía por *Coxiella burnetti*, por lo que se recomienda utilizarlo como predictor de enfermedad valvular por infección inicial por fiebre Q. Se utiliza la tomografía axial computarizada y el ecocardiograma transesofágico para hacer el seguimiento de las secuelas por la infección. En caso de

que sea negativo, se hace el seguimiento cada seis meses hasta los dos años. Si existen niveles de IgG aCL positivos se hacen controles cada mes por al menos seis meses para descartar el riesgo de infección persistente <sup>(44)</sup>. Pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos (anti-β2 glicoproteína, anticoagulante lúpico y anticardiolipina) o que tienen factores de riesgo para trombosis venosa o tromboembolia pulmonar, se valorará el uso de anticoagulación profiláctica <sup>(35)</sup>.

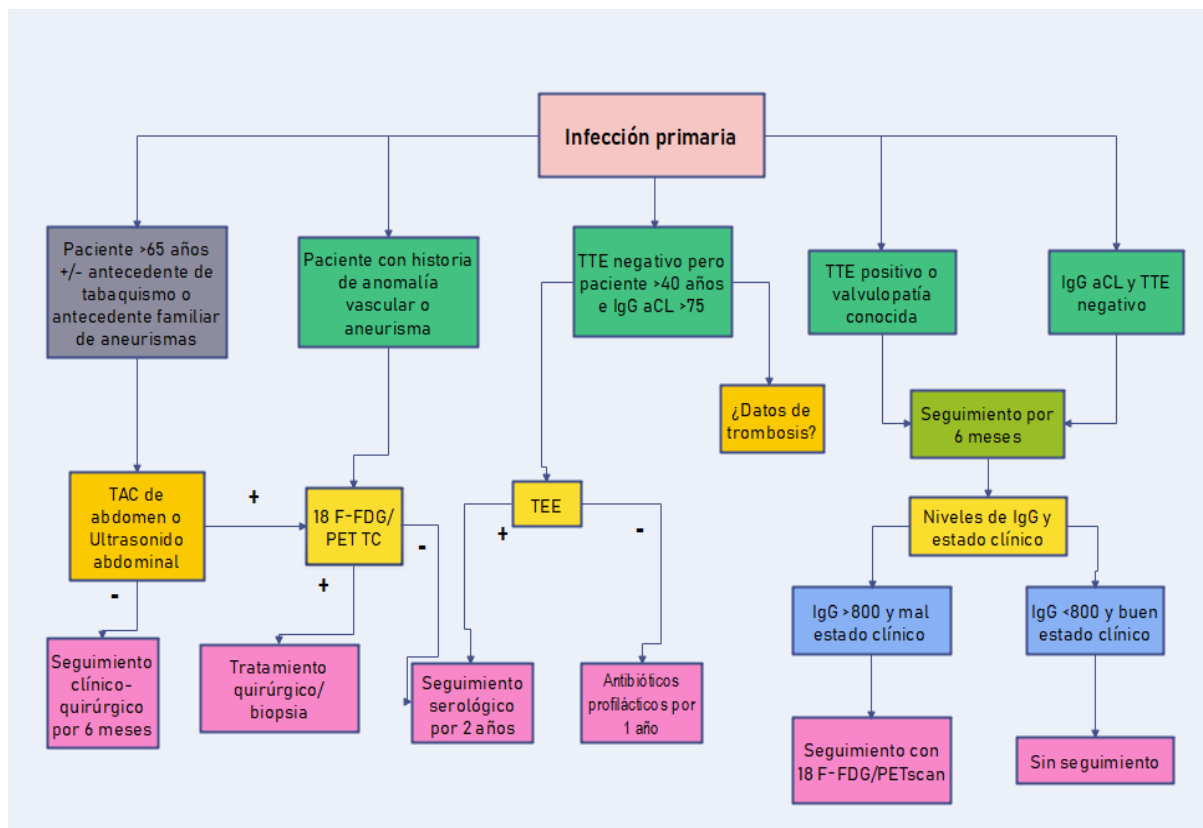


Figura 3. Algoritmo de manejo de la infección primaria por fiebre Q

TAC, Tomografía axial computarizada. 18 F-FDG, 18 fluorodesoxiglucosa. TTE, ecocardiograma transtorácico. IgG, inmunoglobulina G. aCL, anticuerpos anticardiolipina.

(Modificado de Eldin C, et al. From Q fever to Coxiella burnetii infection: A paradigm change. Vol. 30, Clinical Microbiology Reviews. American Society for Microbiology; 2017)

Existen condiciones especiales para el tratamiento. Uno de ellos es en mujeres embarazadas, donde se ha analizado el uso de Trimetoprim-Sulfametoxazol a dosis de 160/800 mg cada 12 horas por cinco días. Se observó una disminución de la mortalidad en un 42%; sin embargo, por el mecanismo de acción del antibiótico hace que su uso sea limitado y obliga al uso de ácido fólico para evitar complicaciones fetales <sup>(37)</sup>.

En niños, el tratamiento se divide en menores de 8 años y mayores debido a que la Doxiciclina produce efectos a nivel dental en ese grupo de edad, por lo que solo está reservado para mayores de 8 años o en casos donde el beneficio es mayor que el riesgo como es el caso de infección primaria que comprometa la vida. Se han reportado pocos casos de fiebre Q persistente como endocarditis y osteomielitis <sup>(45)</sup>. Se han utilizado combinaciones de Azitromicina, Ciprofloxacino, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Claritromicina y Rifampicina con resultados variables <sup>(45)</sup>. La duración del tratamiento ha sido establecida en 6 meses e incluso se ha requerido de cirugía de drenaje. Se reportó el uso de interferón gamma en un niño de 3 años, pero no se recomienda su uso <sup>(46)</sup>.

En México, los casos reportados de fiebre Q se han tratado los casos reportados de neumonía, hepatitis granulomatosa y endocarditis satisfactoriamente con Doxiciclina e Hidroxicloroquina en las dosis recomendadas <sup>(4,13)</sup>.

### **1.1.9 Prevención**

Se ha considerado a la fiebre Q como una enfermedad ocupacional, que afecta a veterinarios, ganaderos y personal de laboratorio que manipula la bacteria <sup>(1)</sup>. Aunque actualmente hay casos de personas que no tienen factores de riesgo, se han hecho muchas medidas para prevenir casos por *Coxiella burnetti* <sup>(36)</sup>.

Existe una vacuna; la Q-vax, disponible desde 1989 en Australia. Está compuesta de bacterias atenuadas y se aplica en dosis única. Se realizó el seguimiento de los veterinarios y ganaderos a los quince días después de la aplicación, con resultados variables. Se redujo al 50% las hospitalizaciones por fiebre Q, pero se observaron casos de reinfecciones en fechas posteriores <sup>(47)</sup>. En Países Bajos también se aplicó la vacuna durante la epidemia, pero no disminuyó los casos de endocarditis, demostrando que la eficacia no es buena ni ayuda a la prevención de casos y complicaciones <sup>(28)</sup>. Ningún otro país ha realizado programas de vacunación a gran escala, por lo que la meta es hacer un diagnóstico oportuno para dar un tratamiento adecuado <sup>(47)</sup>.

Otras medidas implementadas por personal de laboratorio y médicos que atienden partos de mujeres con sospecha de fiebre Q y que son efectivas para prevenir la infección son el uso de equipo de protección personal junto con mascarilla N95 y lavado de manos. La limpieza de superficies con hipoclorito de sodio ha visto que inactiva a la bacteria después de 30 minutos <sup>(48)</sup>.

## **I.2. Fiebre Q en México**

En México no se conoce la incidencia de fiebre Q con exactitud, aunque existen las condiciones epidemiológicamente necesarias para que la bacteria se replique y sea extendida en el medio ambiente, además de que en muchas regiones se convive con ganado como ovinos, bovinos, caprinos y mascotas como gatos y perros <sup>(13)</sup>.

Los primeros estudios de fiebre Q en nuestro país (en ese tiempo a la bacteria se le conocía como *Rickettis burnetii*) empezaron en 1950 determinando estudios de serología tanto a ganado como a humanos. Silva estudió en 1950 899 muestras sanguíneas de vacas en el Estado de México y 50 en Coahuila, observando 13 muestras positivas. Posteriormente, en ese mismo año analizó 644 sueros de personas de la comarca Lagunera y encontró 13 positivos por complemento a la enfermedad <sup>(49)</sup>.

Tiempo después, el mismo Silva estudió en 1952 un total de 4298 sueros de pacientes en la Ciudad de México y encontró que 67 personas salieron reactivas a antígeno Proteus OX-19 que era el utilizado para el diagnóstico en esa época <sup>(50)</sup>. Así mismo, investigó sueros de 45 bovinos de la Ciudad de México, 1000 del Estado de México, 111 en Querétaro y 383 de caprinos en la comarca Lagunera, siendo positivos el 4.4%, 2.1%, 0.9% y 6.3%, respectivamente <sup>(50)</sup>.

Posteriormente, Nárvaez en 1952 estudió 45 pacientes de la ciudad de México con serología positiva a *Coxiella burnetii*, de los cuales ninguno tuvo un cuadro crónico o alguna complicación clínica. Esos casos fueron confundidos por neumonía, brucelosis o infección gastrointestinal por alguna otra etiología <sup>(51)</sup>. Figueroa en 1953, estudió 489 muestras sanguíneas de ganado bovino en el Estado de México, encontrando 16.7% sueros positivos a la prueba de fijación del complemento <sup>(52)</sup>.

Varela y Schnaas en 1954 estudiaron 1000 muestras de leche de vaca y 100 de leche humana de mujeres en lactancia, encontrando el 30% y 15% positivas a fijación del complemento, respectivamente <sup>(53)</sup>. Esto dando nuevas pautas a una posible vía de transmisión de *Coxiella burnetti* además de vía respiratoria <sup>(54)</sup>.

En décadas siguientes, solo se publicaron series de casos. En 1994 se le determinó a las rickettsiosis (incluida la fiebre Q) como enfermedad de declaración obligatoria en el Diario Oficial de la Federación <sup>(55)</sup>. En 1998, se diagnosticó endocarditis por Fiebre Q en el instituto Nacional de Cardiología a una niña de 10 años que también presentó datos de autoinmunidad, tratada con Doxicilina e Hidroxicloroquina sin incidentes <sup>(56)</sup>.

Para 2008, en el estado de Hidalgo se reportó una serie de tres casos en los que la sintomatología era consistente con neumonía atípica, los cuales fueron referidos al Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la Ciudad de México donde se hizo el seguimiento y se les realizó serología para *Coxiella burnetti*, saliendo los tres pacientes con títulos elevados de anticuerpos IgG e IgM específicos <sup>(57,13)</sup>.

En 2010, Meléndez estudió 159 personas con características ocupacionales de riesgo para la enfermedad o con cuadro clínico sugerente en el estado de Hidalgo, encontrando 22 pacientes con síntomas de los cuales 8 con sospecha clínica tuvieron ELISA y antígenos de fase positivo de los cuales 3 fueron hospitalizados y 5 diagnosticados durante el estudio <sup>(13,57)</sup>. Diagnosticó cuadros de hepatitis granulomatosa y cuadros de fiebre Q persistente durante su análisis <sup>(13)</sup>.

Después se reportó un caso de hepatitis granulomatosa secundaria a fiebre Q en un hombre de 49 años residente de la Ciudad de México sin ningún factor de riesgo conocido <sup>(58)</sup>.

### **I.3 La revisión sistemática**

La revisión sistemática es un tipo de investigación científica que tiene como objetivo la recopilación de estudios de manera ordenada y objetiva, siguiendo criterios de

elegibilidad específicos para evitar posibles sesgos estadísticos. Puede utilizar información clínica o experimental <sup>(59)</sup>. Esto tiene como propósito estandarizar los resultados de un problema de investigación para, de este modo, realizar conclusiones y mejores tomas de decisiones, incorporar niveles de evidencia y actualizar la información respecto a un tema de salud de relevancia <sup>(60)</sup>.

Actualmente, la colaboración Cochrane es el organismo que se encarga de recopilar todas las revisiones sistemáticas de diversos ámbitos científicos. De esta manera se puede generar una base de datos la cual tenga acceso la comunidad investigadora <sup>(56)</sup>. Además, también ofrece cursos de capacitación a aquellos con poca experiencia en revisiones sistemáticas, reunir expertos en el tema y/o revisiones sistemáticas que sean asesores de los autores, formar colaboraciones entre diversos autores que tengan en mente el mismo tema de investigación para que trabajen en equipo e incentivar diversas líneas de investigación con pacientes respecto a un tema de interés relevante <sup>(60, 61)</sup>.

#### **I.4 El metaanálisis convencional**

El metaanálisis surgió como metodología para resolver la problemática de estandarizar, recopilar y analizar la información de manera cuantitativa y sistemática con base a una pregunta de investigación bien planteada <sup>(62)</sup>. Con esto surgió el concepto de Medicina Basada en Evidencia (MBE) en donde la práctica médica comenzó a guiarse por conocimiento más sistematizado con la mejor calidad metodológica respecto a la medicina por experiencia manejada décadas antes <sup>(63)</sup>.

Se encuentran en la más alta jerarquía de los estudios clínicos, en el que se recopilan todos los estudios publicados de un tema de interés científico y se irán discriminando de acuerdo con criterios específicos que los investigadores planteen <sup>(60)</sup>. Después, se realiza una revisión sistemática de la información obtenida y posteriormente se realiza el proceso estadístico del metaanálisis donde se pueden usar recursos como el *Odds Ratio* (OR), Riesgo Relativo (RR), diferencia de riesgos (dR) y algunas gráficas como la de *Forest plot*, todo de acuerdo con la pregunta de investigación a responder <sup>(64)</sup>.

Los metaanálisis tienen ciertas limitaciones, que son la naturaleza retrospectiva del estudio, la pérdida de la aleatorización, además de la aparición de ciertos sesgos de publicación y la heterogeneidad de los resultados de cada estudio; sin embargo, se considera como la única metodología que tiene la mayor calidad de información y permiten realizar guías de práctica clínica o permite proveer información como prevalencia, incidencia y otras cuestiones epidemiológicas, clínicas y científicas<sup>(65)</sup>.

### **I.5 Lineamientos para revisiones sistemáticas y metaanálisis**

Con el objetivo de describir con mejor precisión el desarrollo y la terminología de las revisiones sistemáticas y metaanálisis para mejorar la calidad de estas publicaciones, surgieron en 2009 los lineamientos de PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses statement* por sus siglas en inglés) que fueron revisados y actualizados en 2020<sup>(66)</sup>. Comprende una lista de 27 items recomendados para la elaboración, explicación y reporte de las revisiones sistemáticas, que han sido ampliamente recomendadas, adoptadas y citadas en más de 60000 artículos y trabajos de investigación<sup>(66)</sup>.

Los 27 items incluyen aspectos desde el título de la revisión, la introducción y los pasos de la recolección de datos e información, asimismo, explica a detalle como detallar y describir cada parte de la recabación y análisis de los datos. Finalmente, hacer un resumen de como presentar los resultados tanto en esquemas, como en síntesis y una discusión de los datos analizados y presentados<sup>(67)</sup>.

Una forma de presentar de manera resumida los detalles y resultados de la revisión sistemática es a través de diagramas de flujo que fue propuesto por Boers, en donde puede modificarse y actualizarse de acuerdo a las necesidades del investigador (Figura 5)<sup>(66)</sup>.

Las revisiones sistemáticas son útiles para recabar la información y sintetizarla de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión, principalmente para responder una pregunta de investigación, y de esta forma para la creación de guías de práctica clínica, metaanálisis, y estudios epidemiológicos, entre otros tipos de artículos de índole científica<sup>(67, 68)</sup>.



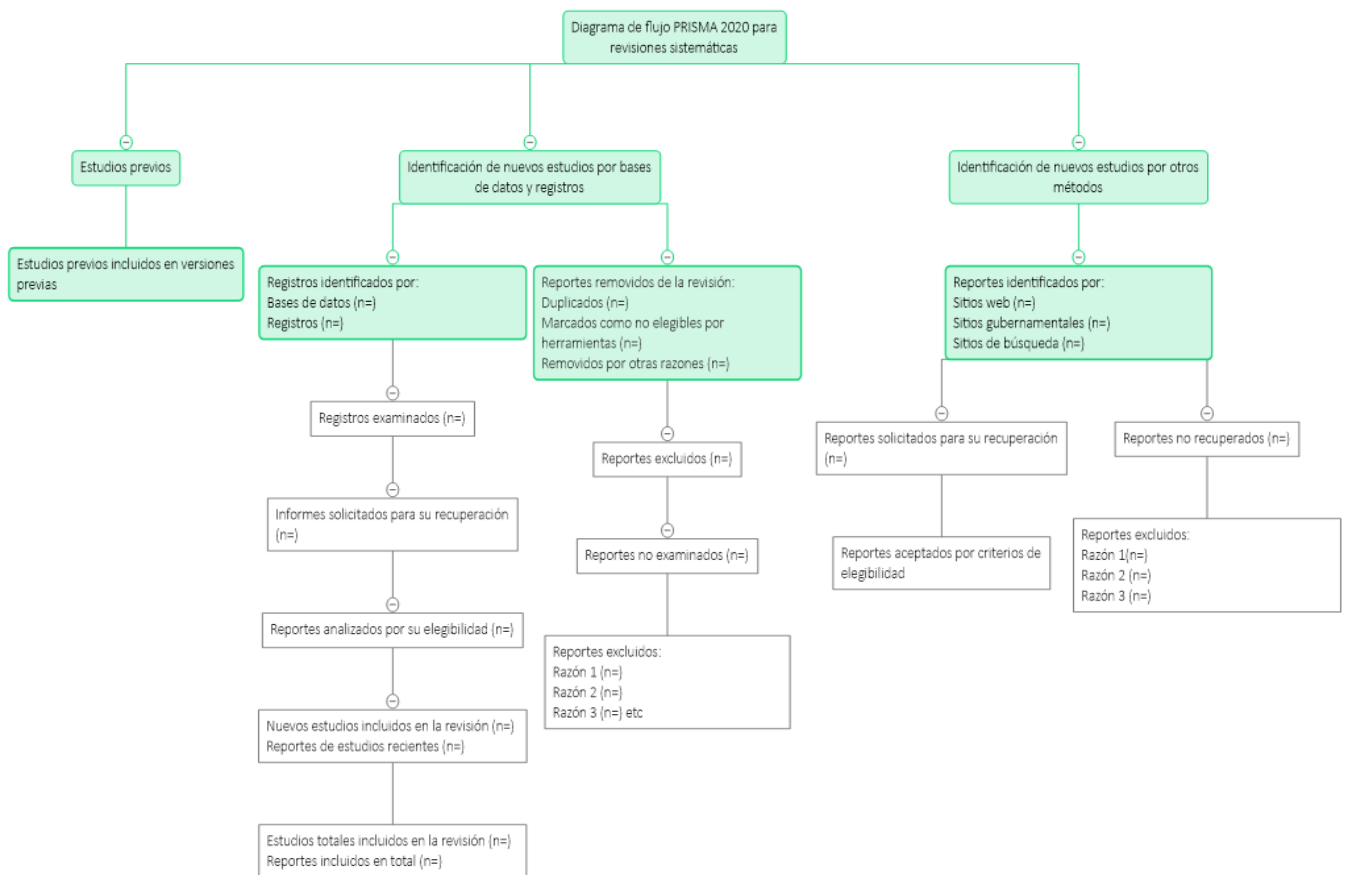


Figura 4. Diagrama de flujo de Boers para el reporte de los resultados de una revisión sistemática. (Modificado de Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews* BMJ 2021; 372 :n71 doi:10.1136/bmj.n71)

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades infecciosas son un problema importante de salud pública, provocando una alta morbimortalidad y un alto impacto en costo y calidad de vida. La fiebre Q es una enfermedad infecciosa de tipo zoonótica provocada por *Coxiella burnetti*, una rickettsia intracelular con características particulares que la hacen de importancia en el ámbito sanitario y veterinario, debido a que su principal medio de transmisión es por inhalación y sus principales huéspedes son humanos y animales domésticos <sup>(1)</sup>.

La enfermedad cobró importancia en la epidemia que acarreó a los Países Bajos en 2009, y posteriormente se han hecho muchos estudios debido a las múltiples manifestaciones tanto agudas como neumonía y cuadros febriles hasta complicaciones “crónicas” que puede desencadenar la fiebre Q como endocarditis, osteoartritis, osteomielitis, episodios trombóticos, entre otros. Además, existe la preocupación de que puede ser utilizada como arma biológica debido a su facilidad de propagación <sup>(1)</sup>.

La incidencia de la enfermedad es de 50 casos por 100000 habitantes, con picos entre abril y mayo. La endocarditis es infrecuente; tan solo con 1 caso por cada millón de habitantes <sup>(1)</sup>. Los mismos autores de los estudios llegaron a la conclusión de que se tienen que realizar estudios epidemiológicos porque las condiciones ambientales de nuestro medio y las características de la bacteria hacen posible su propagación a largas distancias y el potencial de producir brotes. Además, por la heterogeneidad del cuadro clínico, puede ser confundido con otras patologías, y como es susceptible a la gran mayoría de los antimicrobianos actuales, hace que la fiebre Q sea un diagnóstico de exclusión o simplemente no se considera como diferencial <sup>(5)</sup>.

Se ha referido que *Coxiella burnetti* se transmite principalmente por aerosoles derivados de ganado y mascotas (placenta, lana, producto recién nacido), e incluso se han documentado infecciones en personas que no han estado en contacto con algún tipo de animal <sup>(69)</sup>. Existen otras vías de transmisión como ingestión de leche no pasteurizada, por vía transplacentaria, de humano-humano y por vía sexual, siendo esta última poco estudiada <sup>(69, 70, 71)</sup>.

A pesar de lo anterior expuesto, no se ha tenido mucho interés en investigar sobre la fiebre Q en México. Los estudios más grandes acerca de este tema remontan a la década de los 1950's, donde se obtuvieron resultados significativos <sup>(49, 50)</sup>. El más reciente fue de 2012 en el que cierto número de los pacientes salió, en su mayoría, positivos en anticuerpos IgG e IgM para la enfermedad. Algunos tenían el antecedente de convivencia con animales mientras que una minoría no tuvo contacto. Y posteriormente se reportó un caso de un paciente con fiebre Q sin ningún tipo de antecedente de importancia <sup>(13)</sup>.

La falta de una revisión sistemática de la información publicada en nuestro país sobre la fiebre Q trae como consecuencia una incertidumbre acerca de las perspectivas y de lo que se puede investigar a futuro tanto como prevalencia, incidencia, diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad. Esto podría contribuir a dilucidar y considerar a la infección por *Coxiella burnetti* como diagnóstico a considerar por sus múltiples manifestaciones a nivel sistémico.

El siguiente estudio plantea realizar una revisión sistemática de la literatura respecto a la información publicada en México acerca de la fiebre Q, para así crear un panorama a futuro de lo que se debe de investigar y analizar acerca de esta enfermedad.

Con base en todo lo anterior, nos planteamos las siguientes preguntas de investigación

### **III. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

1. ¿Qué tipo de información publicada existe en México sobre fiebre Q?
2. ¿Cuántos casos se han reportado de Fiebre Q en México?
3. ¿Cuáles son los factores de riesgo para contraer fiebre Q?
4. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más comunes en población mexicana?
5. ¿Cuál es el mejor método de diagnóstico en nuestro medio?
6. ¿Cuál es el tratamiento de elección en México para la fiebre Q?
7. ¿Qué complicaciones de fiebre Q se han reportado en México?

#### IV. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con información de la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades infecciosas ocupan un lugar importante dentro de morbilidad en el mundo. Se encuentra entre las primeras 10 causas de muerte en el planeta, siendo un importante problema de salud pública, además del impacto económico y la alarmante resistencia a antibióticos convencionales. Se estima que para 2050, 1 de cada 3 personas morirá por una enfermedad de etiología infecciosa.

Respecto a la fiebre Q, de acuerdo con datos del Centro de Control de Enfermedades, se convirtió en enfermedad de declaración obligatoria en 1999. Actualmente, se considera una enfermedad con riesgo biológico clase 3, que significa que tiene el potencial de utilizarse en una guerra biológica, creando preocupación internacional.

A partir de 2008, se cambió la clasificación de fiebre Q en aguda y “crónica”, siendo este último motivo de controversia por lo que se está viendo el cambio a “persistente” por el tipo de complicaciones que produce a largo plazo. Es motivo de investigación debido a que las características estructurales y microbiológicas hacen de *Coxiella burnetti*, el agente etiológico de la enfermedad, un microorganismo resistente a condiciones extremas, además de tener una capacidad de diseminarse a grandes distancias, y que su hospedador son animales de granja como domésticos.

En México no se cuentan con muchos registros de la enfermedad ni existen estudios de prevalencia, incidencia ni seroprevalencia; sin embargo, se comienza a considerar un diagnóstico diferencial en muchas patologías sobre todo a nivel pulmonar y cardiovascular en niños, adultos y mujeres embarazadas, siendo muchas veces subdiagnosticada por la falta de estudios acerca de la verdadera incidencia de la fiebre Q en nuestro medio. Siendo reportados desde comienzos de este siglo algunos casos anecdóticos y un estudio prospectivo acerca del tema.

La revisión sistemática como el metaanálisis permiten, por una o varias preguntas de investigación bien establecida, estandarizar y recabar la información de forma objetiva y con el menor número de sesgos, además que logra establecer y recomendar ciertas

prácticas clínicas o crear conclusiones acerca de un tema de interés científico y que tiene la particularidad de actualizarse con el paso del tiempo conforme vaya saliendo nueva evidencia acerca del tema estudiado; además la información que es publicada día con día nos sirve de sustento para hacer una buena revisión sistemática.

De acuerdo con las características y fisiopatología de la fiebre Q, es claro que se trata de un problema que desafortunadamente en nuestro medio no se ha dado interés en investigar a pesar de que existen casos y estudios previos reportados en la literatura sobre esta entidad, sumado a que existen condiciones favorables para su desarrollo y propagación.

## V. HIPÓTESIS

- La fiebre Q en México ha sido infradiagnosticada debido a la falta de información.
- El factor de riesgo más importante para contraer fiebre Q es el ocupacional, sobre todo en trabajos con contacto con animales.
- Las manifestaciones clínicas más comunes son a nivel pulmonar y gastrointestinal.
- Los métodos más utilizados para el diagnóstico son por serología
- El tratamiento de elección en México es la Doxiciclina

## VI. OBJETIVOS

### VI.1 OBJETIVO GENERAL

- Realizar una revisión sistemática de la fiebre Q en México

### VI.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Recopilar la información publicada en bases de datos acerca de la fiebre Q en México.
- Analizar los resultados de las búsquedas realizadas en bases de datos acerca de la fiebre Q en México.
- Determinar los tipos de estudios realizados en México acerca de la fiebre Q.
- Comparar los diversos tipos de estudio realizados en México acerca de la fiebre Q.
- Estimar en número de casos reportados de Fiebre Q en México.
- Determinar las manifestaciones clínicas más comunes de fiebre Q en México.
- Señalar el mejor método diagnóstico de Fiebre Q en México.
- Comparar los diversos tratamientos utilizados para tratar la infección por *Coxiella burnetti*.
- Delimitar todas las complicaciones reportadas en México de pacientes con Fiebre Q.
- Realizar una revisión sistemática de la Fiebre Q en México con la información obtenida.

## VII. METODOLOGÍA

### VII.1 Diseño del estudio

La investigación se trata de un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo, en la cual se recopilaron los estudios publicados sobre fiebre Q en México, se eligieron de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión y se realizó una revisión sistemática con la información obtenida.

### VII.2 Operacionalización de variables

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Variable operativa</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala de medición</b>
<i>Fiebre Q</i>	Enfermedad producida por la rickettsia <i>Coxiella burnetii</i>	Clínica y laboratorio que confirme el diagnóstico	Paciente con clínica sugerente de la enfermedad con confirmación por serología	Cualitativa ordinal	Paciente diagnosticado
<i>Prevalencia</i>	Proporción de individuos diagnosticados con la enfermedad.	Porcentaje y tasa	Estimación de prevalencia a través de revisión sistemática	Cuantitativa discreta	%
<i>Seroprevalencia</i>	Prevalencia de la enfermedad en individuos por medio de estudios serológicos.	Porcentaje y tasa	Estimación de la seroprevalencia a través de un metaanálisis	Cuantitativa discreta	%

<i>Anticuerpo</i>	Proteína secretada por las células plasmáticas encargada de la lisis y reconocimiento de microorganismos	Tipo de anticuerpo	Determinación ya sea positiva o negativa del tipo de anticuerpo por pruebas serológicas e inmunológicas	Cualitativa ordinal	Positivo o negativo
<i>Revisión sistemática</i>	Recopilación de estudios empíricos tanto cualitativos como cuantitativos, con el objetivo de responder a una pregunta de investigación.	%	Recopilación cuantitativa de todos los estudios de fiebre Q en población mexicana	Cuantitativa continua	%
<i>ELISA</i>	Estudio de fijación de anticuerpos por medio de enzimas	Dilución	>1:1024 – Sugerente de la enfermedad	Cuantitativa discreta	Dilución
<i>Fijación de complemento</i>	Prueba que demuestra la presencia de anticuerpos en el suero del paciente	Dilución	>1:1024 – Positivo para fiebre Q	Cuantitativa discreta	Dilución; en los artículos revisados
<i>Anticuerpos anti Coxiella burnetii</i>	Producción de anticuerpos IgG e IgM contra Coxiella burnetii	IgG e IgM positivos/negativos	IgG + IgM - = infección previa (memoria inmunológica) IgG - IgM + = infección latente	Cualitativa ordinal	IgG e IgM positivos/negativos en los artículos revisados



Caso	Paciente con fiebre Q confirmada por clínica y serología	Clínica sugerente y laboratorio confirmatorio que haya sido reportado	Paciente con clínica sugerente de la enfermedad con confirmación por serología quien haya sido reportado	Cualitativa ordinal	Paciente diagnosticado y reportado
Persona asintomática	Paciente con serología positiva sin presentar clínica de la enfermedad	Laboratorio confirmatorio en paciente sin signos ni síntomas	Paciente sin sintomatología con anticuerpos o ELISA positivos	Cualitativa ordinal	Paciente con serología positiva sin sintomatología reportado

## VIII. UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

Se trabajó con bases de datos que contengan artículos donde se incluyan personas con anticuerpos positivos contra *Coxiella burnetti* en población mexicana. Tomando como punto de partida el año 1950 donde fueron los primeros estudios en humanos para detección de anticuerpos en México.

### VIII.1 Criterios de inclusión

- Artículos en inglés y español
- Series de casos
- Estudios prospectivos
- Población mexicana o que sea residente en México
- Población de cualquier edad
- Estudios donde se determinó anticuerpos con ELISA, fijación de complemento o prueba de Proteus OX-19
- Población con manifestaciones clínicas de la enfermedad y anticuerpos positivos
- Población asintomática con anticuerpos positivos
- Población con complicaciones asociadas a la enfermedad

## **VIII.2 Criterios de exclusión**

- Estudios de serología contra fiebre Q en animales.
- Estudios donde no se realizó ELISA, fijación de complemento o Proteus OX-19 para determinación de anticuerpos.
- Reportes de casos donde no se especificó realización de serología.
- Infección por otras rickettsias (fiebre de las montañas rocosas, tífus exantemático y murino, rickettsiosis vesiculosa).

## **IX. INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN**

Artículos, series de casos, cohortes en bases de datos que cumplan los criterios de inclusión del estudio, así como para la realización de la revisión sistemática.

### **IX.1 Descripción del instrumento de investigación**

Está dividido en dos partes, la primera incluye la búsqueda y recopilación de información en bases de datos que contenga datos de seroprevalencia y/o prevalencia de Fiebre Q en población mexicana. Se recabaron datos como los autores, el año de publicación, los sujetos estudiados, el método estudiado y los resultados que fueron recopilados. La segunda parte fue la realización de la revisión sistemática con base en los criterios de inclusión y exclusión para así responder las preguntas de investigación.

### **IX.2 Validación**

El instrumento de investigación utilizado fue basado en el manual de revisiones sistemáticas y metaanálisis de la Colaboración Cochrane con base a los lineamientos de PRISMA 2020 para elaboración de revisiones sistemáticas.

### **IX.3 Aplicación**

Una vez aprobado el presente protocolo de investigación, se procedió a la búsqueda de la información, recopilación, análisis y realización de la revisión sistemática.

## **X. DESARROLLO DEL PROYECTO**

Los recursos necesarios utilizados para desarrollar la investigación fueron:

- Computadora con el fin de realizar la búsqueda en bases de datos y la realización del protocolo.
- Internet
- Programas para realización de base de datos como Excel

## **XI. LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO**

Debido a las condiciones actuales por la contingencia sanitaria por COVID-19, el estudio se realizó por vía electrónica en bases de datos y repositorios en línea durante el periodo de 2021 y 2022, con el fin de minimizar contagios y riesgo potenciales. Se consideró iniciado este trabajo desde la realización del protocolo que empezó en junio de 2021.

## **XII. DISEÑO DE ANÁLISIS**

Se estableció la relación a través de lo arrojado en la primera fase. La información obtenida fue posteriormente sometida a una revisión sistemática y se hizo de acuerdo con la metodología establecida para la realización del metaanálisis con las variables de total de casos, el uso de pruebas como ELISA y fijación de complemento, así como de las características clínicas y resultados. Se realizaron gráficas de acuerdo con los datos obtenidos.

## **XIII. IMPLICACIONES ÉTICAS**

La realización de este protocolo de investigación se realizó con base en las siguientes normas de carácter ético y legal

- Declaración de Helsinki: que enuncia los principios éticos para guiar a la comunidad científica en estudios con sujetos humanos.

- Ley general de Transparencia y Acceso a la información pública: establece principios, bases generales y procedimientos para garantizar el derecho de acceso a la información en posesión de cualquier autoridad, entidad, órgano y organismo que reciba y ejerza recursos públicos.
- Artículo 113º: Informa que toda información que posea datos personales de un individuo se considerará confidencial.
- Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 Del Expediente Clínico: Establece los criterios científicos, éticos, tecnológicos y administrativos obligatorios en la elaboración, integración, uso, manejo, archivo, conservación, propiedad, titularidad y confidencialidad del expediente clínico.

Este estudio no utilizó sujetos humanos, por lo que no se necesitó de carta de consentimiento informado. Los datos que se analizaron son de libre acceso en internet.

#### **XIV. ORGANIZACIÓN**

El presente trabajo fue dirigido por la **Dra. En C.S María del Carmen Colín Ferreyra** y ejecutado por el alumno de la Licenciatura de Médico Cirujano de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México:

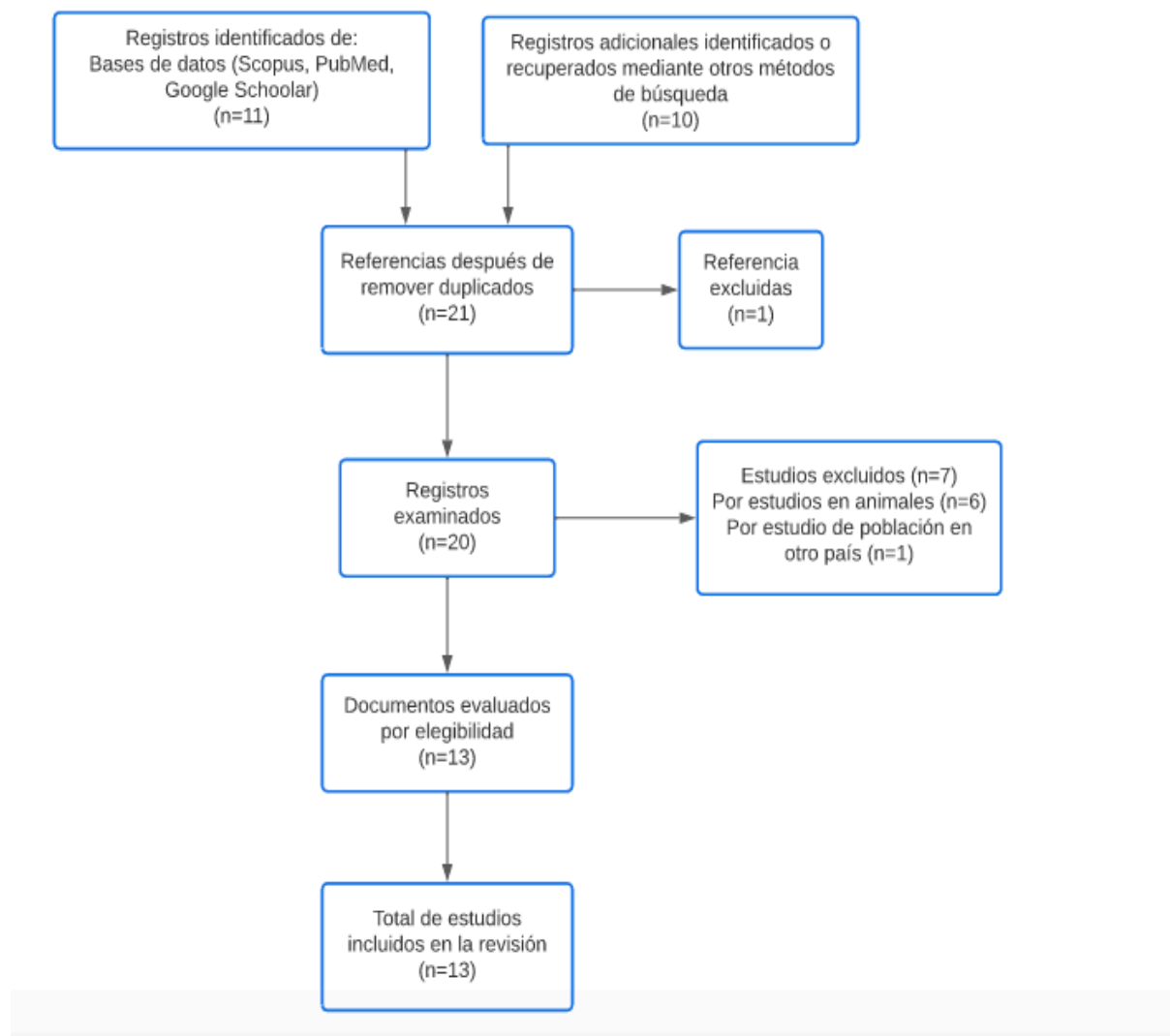
##### **Martínez Amador Edge**

Bajo su cargo se realizó la búsqueda de información, la recopilación y análisis de este, así como de la realización de la revisión sistemática con los resultados obtenidos.

## XV. RESULTADOS

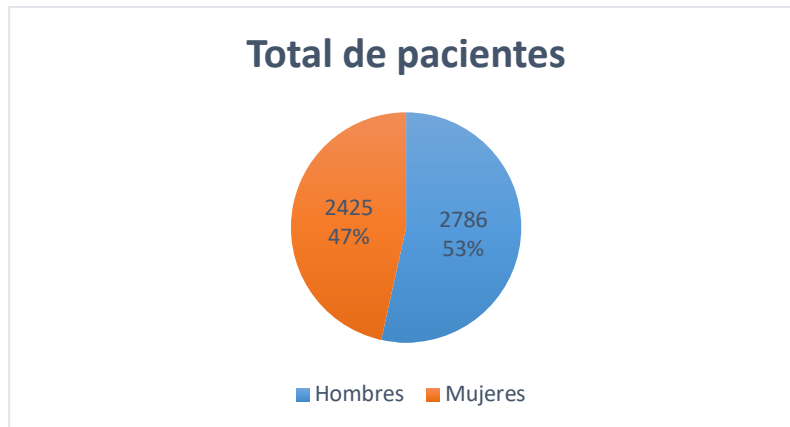
Se identificaron en total 21 artículos en bases de datos como SCOPUS, PubMed, Google Scholar y datos de la biblioteca de la UNAM con las palabras claves “Fiebre Q”, “México”, “Diagnóstico”, “Tratamiento”. Con base a los criterios de inclusión y exclusión se descartaron 8 artículos que trataban del diagnóstico en ganado y declaración epidemiológica, dejando en total 13 artículos de los cuales 3 son parte de literatura gris, todo esto detallado en la figura 5.

**Figura 5. Diagrama de flujo de los estudios obtenidos en la revisión sistemática.**



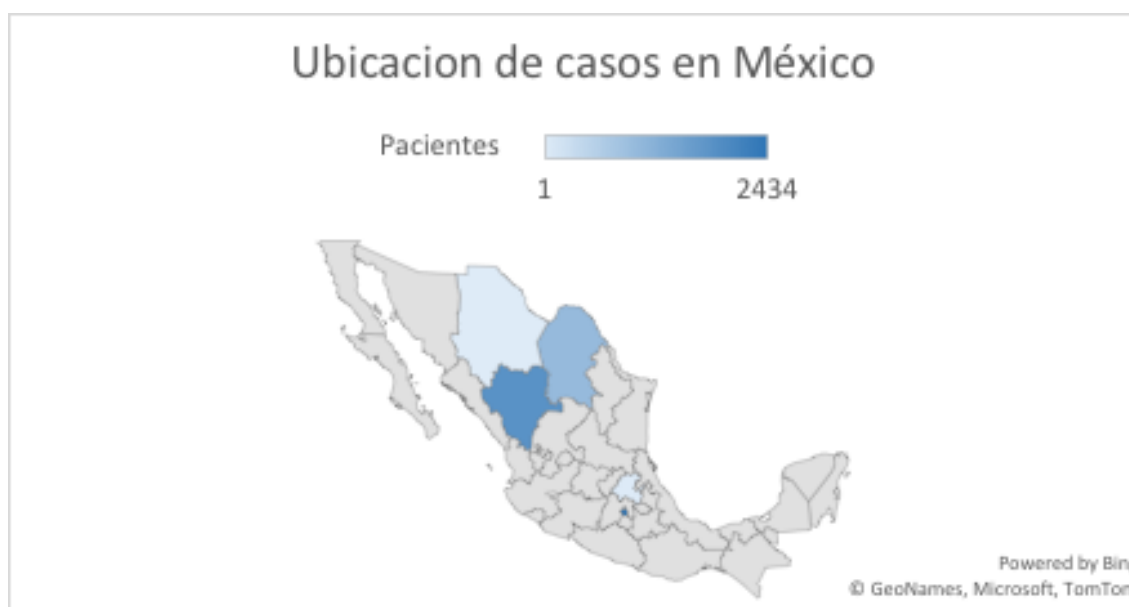
En total se contabilizaron 5301 pacientes de los cuales 2786 (53%) son hombres y 2425 (46%) mujeres. En su mayoría, la población masculina ocupa una mayor proporción de pacientes estudiados respecto a la población femenina, explicado en la gráfica 1.

**Gráfica 1. Total de pacientes por sexo estudiados**



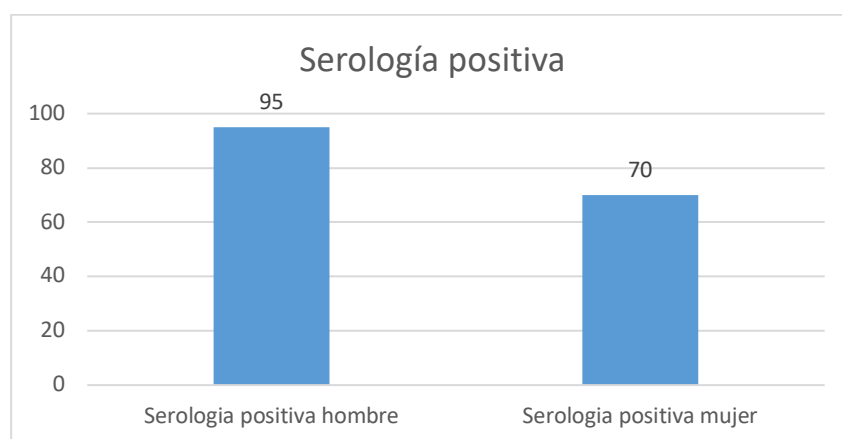
En cuanto a ubicación, en la revisión sistemática se encontró que la mayoría de las personas estudiadas pertenecieron a la comunidad de la comarca Lagunera en los estados de Durango y Coahuila (2848 personas, 53.7%) y la Ciudad de México (2434 personas, 45.9%). Posteriormente, el estado de Hidalgo con 18 personas (0.34%) y Chihuahua con 1 persona (0.02%), puesto en la figura 6.

**Figura 6. Mapa de México con los casos reportados**



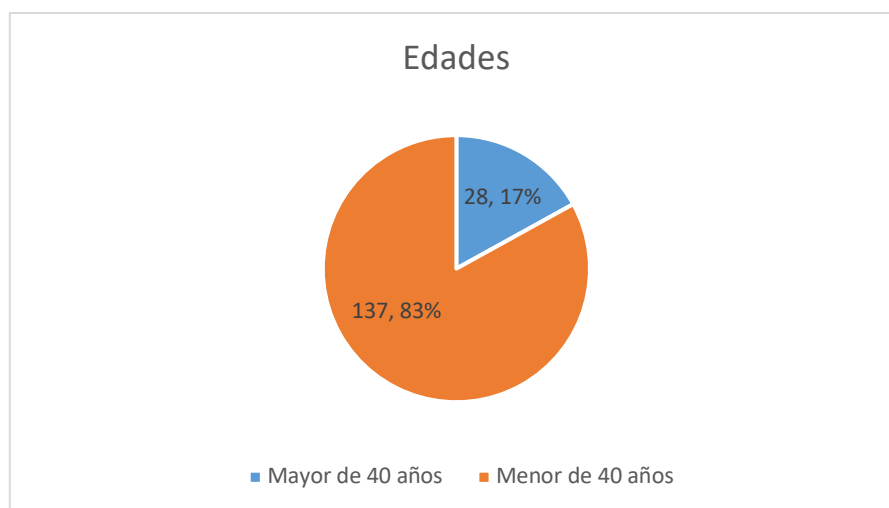
Con base a los criterios de inclusión para esta revisión sistemática, se utilizaron las personas que tuvieron serología positiva tanto por ELISA, Fijación del complemento, aglutinación por Proteus OX-19 y anticuerpos tanto de fase I o fase II, dando un total de 165 pacientes que se dividieron en 95 hombres (58%) y 70 mujeres (42%), mostrado esquemáticamente en la gráfica 2.

**Gráfica 2. Pacientes con serología positiva de acuerdo con el sexo.**



Las edades de los pacientes con serología positiva fueron 28 mayores de 40 años (17%) y 137 menores de 40 años (83%), rango de edad de 7-75 años de acuerdo con la gráfica 3.

**Gráfica 3. Distribución de edades de los casos estudiados.**



Los factores de riesgo asociados a mayor probabilidad de contraer fiebre Q, en primer lugar, se encontró el contacto con animales en 76 pacientes con serología positiva (46%), después a personas manipuladoras de alimentos con 31 pacientes (19%), 30 pacientes sin ningún factor de riesgo conocido (18%), 23 personas dedicadas a la ganadería (14%), y finalmente 5 profesionales de la salud (3%) descrito en la figura 7.

**Figura 7. Factores de riesgo para contraer Fiebre Q.**

Factores de riesgo	Número de pacientes	Porcentaje
Ganadero	23	14%
Contacto con animales	76	46%
Ninguno	30	18%
Manipulador de alimentos	31	19%
Personal de salud	5	3%

Las comorbilidades presentes en los pacientes estudiados, descrito en la figura 8, solo se demostró 1 personas con VIH, 1 persona con cardiopatía congénita, 1 persona con tuberculosis, 15 personas en lactancia materna y 147 no presentaron ninguna comorbilidad asociada, mostrado en la tabla 8. Para contraer la infección, al parecer no se necesita presentar algún tipo de condición preexistente, explicado por las características de *Coxiella burnetii* para viajar a largas distancias; sin embargo, los pacientes con VIH, cardiopatía congénita y tuberculosis presentaron formas crónicas o graves de la enfermedad.

**Figura 8. Comorbilidades presentes en casos de Fiebre Q.**

Comorbilidades presentes	Número de personas	Porcentaje
<b>VIH</b>	1	1%
<b>Cardiopatía congénita</b>	1	1%
<b>Tuberculosis</b>	1	1%
<b>Lactancia</b>	15	9%
<b>Ninguna</b>	147	89%

Abreviaturas: VIH, Virus de la inmunodeficiencia adquirida



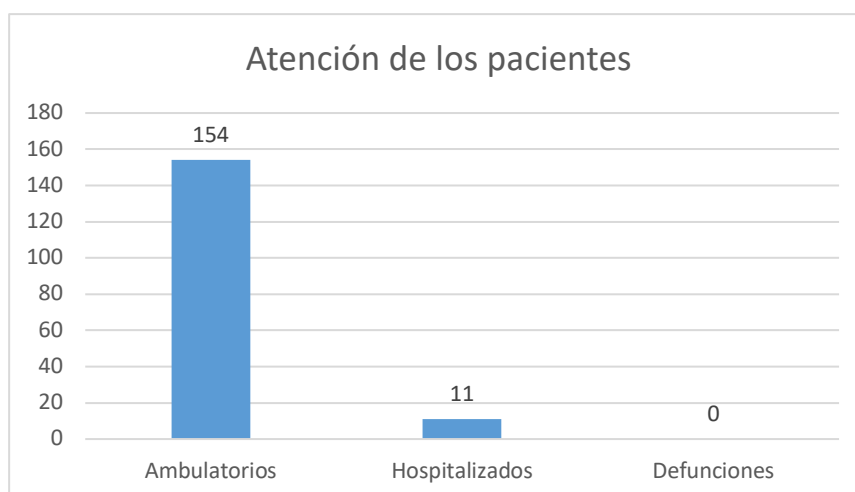
Las manifestaciones clínicas encontradas en esta revisión, los síntomas constitucionales como artralgias, mialgias, cefalea y astenia fueron las más prevalentes, apareciendo en 67 pacientes (41%), siguiendo la fiebre persistente o de origen desconocido en 66 pacientes (40%), menos frecuente, pero característica fue la hepatomegalia en 5 pacientes (3%), endocarditis en 2 pacientes (1%), esplenomegalia en 1 paciente (1%) y 98 fueron asintomáticos (59%), como se puede observar en la figura 9.

**Figura 9. Principales manifestaciones cónicas.**

Manifestaciones clínicas	Número de pacientes	Porcentaje
Síntomas constitucionales	67	41%
Fiebre persistente	66	40%
Esplenomegalia	1	1%
Hepatomegalia	5	3%
Endocarditis	2	1%
Asintomáticos	98	59%

De los 165 pacientes estudiados, 154 fueron atendidos de forma ambulatoria (93%) y 11 fueron hospitalizados (7%), no se reportó ninguna defunción, descrito en la gráfica 4.

**Gráfica 4. Atención de los pacientes estudiados en la revisión.**



Con respecto a los hallazgos de laboratorio encontrados en los pacientes hospitalizados, 1 paciente presentó anemia (9%), 1 desarrolló leucopenia (9%), 2 pacientes presentaron leucocitosis (18%), 8 pacientes tuvieron aumento de enzimas hepáticas (73%), uno debutó con trombocitopenia (9%), 1 se detectó hiperbilirrubinemia (9%), 1 tuvo hiperazoemia (9%), 1 presentó desequilibrio hidroelectrolítico (9%), a 2 pacientes se les detectaron anticuerpos antinucleares positivos (18%), 1 tuvo anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos positivos (9%), 1 paciente se detectaron anticuerpos anti músculo liso positivos (9%), 1 desarrolló anticuerpos anti DNA de doble cadena positivos (9%) y 1 tuvo factor reumatoide positivo (9%) como se puede ver en la figura 10.

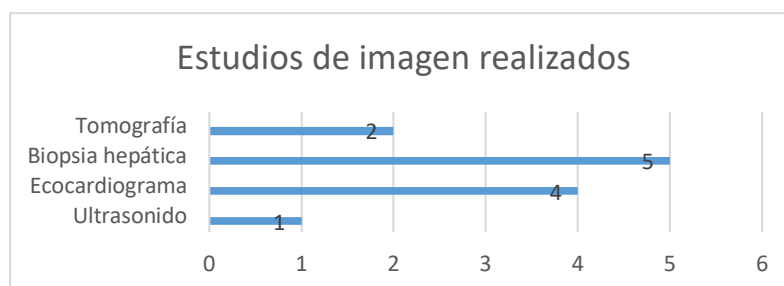
**Figura 10. Hallazgos de laboratorio.**

Hallazgos de laboratorio	Número de pacientes	Porcentaje
Anemia	1	9%
Leucopenia	1	9%
Leucocitosis	2	18%
Transaminasemia	8	73%
Trombocitopenia	1	9%
Hiperbilirrubinemia	1	9%
Hiperazoemia	1	9%
Desequilibrio hidroelectrolítico	1	9%
ANA positivo	2	18%
ANCA positivo	1	9%
Anti músculo liso +	1	9%
Anti dsDNA +	1	9%
Factor reumatoide +	1	9%

Abreviaturas: ANA, anticuerpos antinucleares. ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. dsDNA anticuerpos anti-DNA de doble cadena.

De estudios de imagen o complementarios utilizados, a un paciente se le realizó ultrasonido, a 4 pacientes se les realizó ecocardiograma, a 2 personas tomografía y a 5 individuos se les realizó toma de biopsia hepática, de acuerdo con la gráfica 5.

**Gráfica 5. Estudios complementarios realizados.**



En cuanto a los estudios confirmatorios de la enfermedad realizados, los de inmunología para determinar la presencia de anticuerpos contra *Coxiella burnetii*, se tomó como punto de corte en ELISA, IgG >200 UI/mL, Anticuerpos Fase I y Fase II mayor a 1:1024 de acuerdo con los criterios de Dutch, y en fijación de complemento y pruebas de aglutinación solo si fue positivo. 9 pacientes presentaron ELISA IgG >200 UI/mL (5.5%), 8 pacientes con cifras <200 UI/mL (4.8%), 7 pacientes anticuerpos Fase I IgM >1:1024, 8 anticuerpos fase II IgG >1:1024, 9 anticuerpos fase II IgM >1:1024, 13 pacientes anticuerpos fase II IgG >1:1024, 14 personas IgM Fase I <1:1024, 17 con anticuerpos IgG fase I <1:1024, 12 con anticuerpos IgM fase II <1:1024, 10 con anticuerpos IgG fase II <1:1024, 73 pacientes con fijación del complemento positivo (44.2%) y 69 pacientes con aglutinación Proteus OX-19 positivo (42%), reflejado en la figura 11 y esquematizado en la gráfica 6.

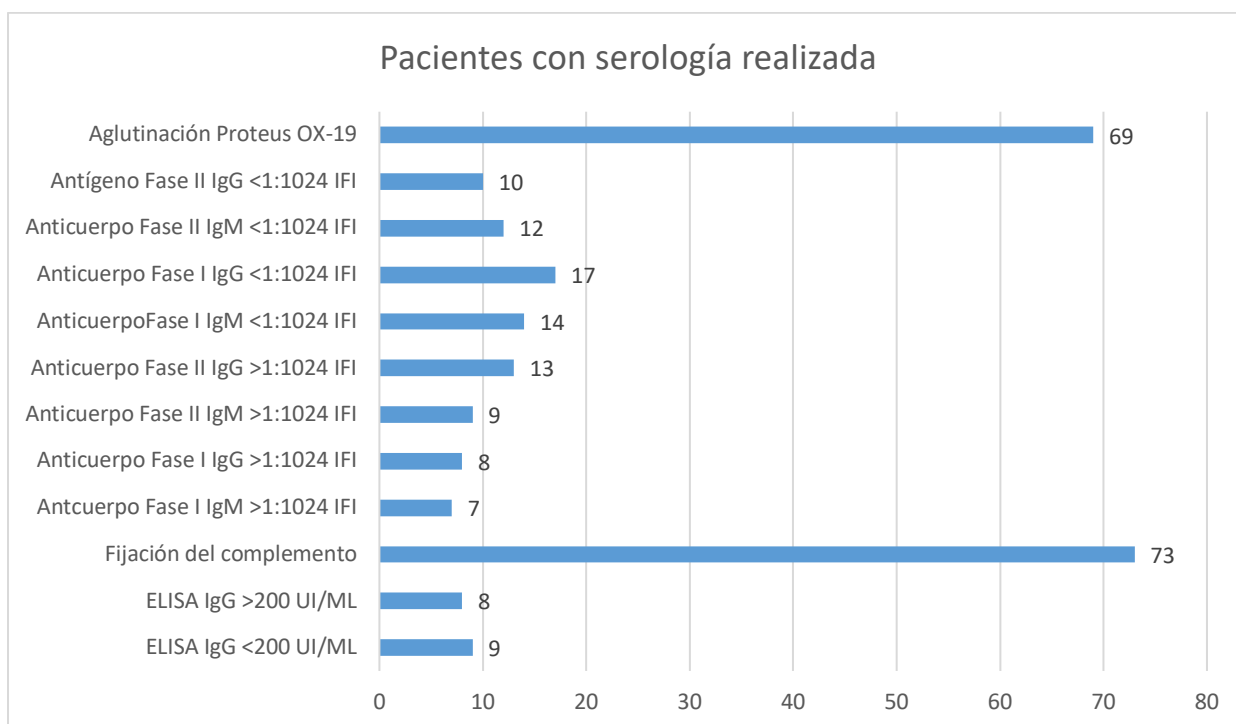
**Figura 11. Estudios de inmunología realizados.**

Estudios de inmunología realizados	Pacientes	Porcentaje
ELISA IgG <200 UI/ML	9	5.5%
ELISA IgG >200 UI/ML	8	4.8%
Fijación del complemento	73	44.2%
Anticuerpo Fase I IgM >1:1024 IFI	7	4.2%
Anticuerpo Fase I IgG >1:1024 IFI	8	4.8%
Anticuerpo Fase II IgM >1:1024 IFI	9	5.5%
Anticuerpo Fase II IgG >1:1024 IFI	13	7.9%

<b>Anticuerpo Fase I IgM &lt;1:1024 IFI</b>	14	8.5%
<b>Anticuerpo Fase I IgG &lt;1:1024 IFI</b>	17	10.3%
<b>Anticuerpo Fase II IgM &lt;1:1024 IFI</b>	12	7.3%
<b>Antígeno Fase II IgG &lt;1:1024 IFI</b>	10	6.1%
<b>Aglutinación Proteus OX-19</b>	69	42%

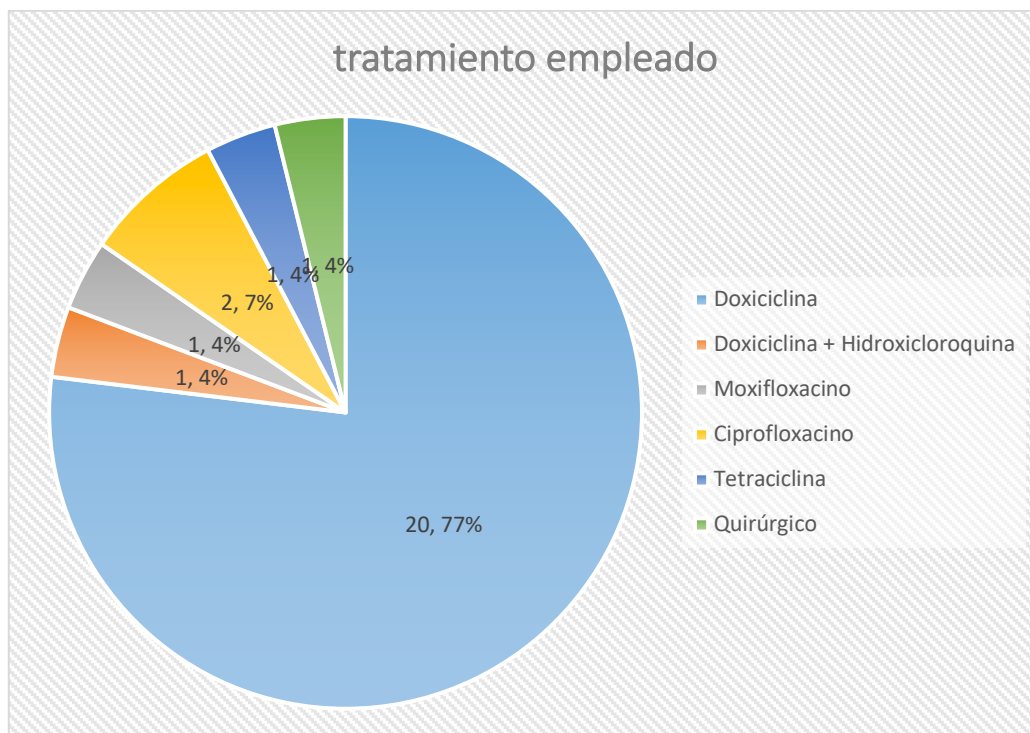
Abreviaturas: ELISA, estudios de inmutabsorción enzimático. IgG, inmunoglobulina G. IgM, inmunoglobulina M. IFI, inmunofluorescencia indirecta.

**Gráfica 6. Pacientes con serología realizada.**



En cuanto al tratamiento utilizado, como se observa en la gráfica 7, a 20 pacientes se les otorgó Doxiciclina (12.1%), a uno se le dio Doxiciclina junto con Hidroxicloroquina (0.6%), a uno se otorgó Moxifloxacino (0.6%), a 2 Ciprofloxacino (1.2%), a 1 se le dio Tetraciclina 1 (0.6%), y 1 paciente fue sometido a tratamiento quirúrgico que fue resección de vegetaciones valvulares secundario a endocarditis por Fiebre Q (0.6%). Todos con resultados favorables.

**Gráfica 7. Tratamiento empleado.**



## XVI. DISCUSIÓN

La fiebre Q es una enfermedad producida por la bacteria *Coxiella burnettii*, cuya forma de propagación es por medio del contacto con ganado por medio de gotitas, así como, por la leche, con un pronóstico bueno con el tratamiento adecuado. Ha sido infradiagnosticada por mucho tiempo, confundiéndose con cuadros de gastroenteritis, neumonía atípica, endocarditis y hepatitis, haciéndolo un reto diagnóstico debido a que clínicamente no puede ser determinada, siendo necesarios estudios inmunológicos apropiados.

En esta revisión sistemática de la literatura se ha estudiado el panorama de la Fiebre Q en México de 1950 a 2022, y se han respondido todas las preguntas de investigación planteadas y se han identificado nuevas hipótesis. México tiene las condiciones apropiadas para la propagación de *Coxiella burnettii* debido a que una de las actividades económicas principales en nuestra población es la ganadería por crianza de ganado ovino, bovino y caprino, los estados más estudiados fueron Hidalgo, Durango, Coahuila, Chihuahua y la Ciudad de México. En el Estado de México no se documentaron estudios de caso o estudios transversales de seropositividad de fiebre Q en sujetos humanos, a pesar de que se han encontrado sueros positivos en ganado, dando pauta a la recomendación de realización de estudios serológicos en población mexiquense.

En cuanto al análisis estadístico, una pequeña parte de la población estudiada (165 de 5301 personas) tuvo serología positiva para *Coxiella burnettii*, un total del 3%, cifra que pudiere ser no tan significativa, pero hay que tomar en cuenta los periodos de tiempo donde se realizaron la mayor parte de los estudios de fiebre Q, que remontan a la década de 1950, dejando un margen de casi 50 años sin algún análisis, por lo que se requiere de estudios con muestras más amplias para conocer la carga de infección en la población mexicana.

El sexo más afectado es el masculino, y se presenta con mayor frecuencia en pacientes jóvenes sin ninguna comorbilidad aparente, quizá pueda considerarse la predicción de que la transmisión sea con mayor facilidad por medio de aerosoles. Las manifestaciones cónicas más frecuentes son manifestaciones constitucionales, fiebre persistente, y en menor proporción, hepatomegalia, corroborando que la

manifestación más frecuente en pacientes jóvenes es la hepatitis. Al contrario de lo reportado en la literatura, no se reportaron casos de neumonía atípica, pero sí de endocarditis en 2 pacientes, uno de ellos con VIH y tuberculosis, dando a entender que la fiebre Q puede ser más grave en pacientes inmunosuprimidos. En pacientes inmunocompetentes pueden existir casos asintomáticos, por lo que hace más complicado el tamizaje y diagnóstico.

Los hallazgos de imagen y laboratorio encontrados fueron anemia, leucocitosis y transaminasemia leve, aunque se reportaron datos de autoinmunidad relacionados con endocarditis demostrada por anticuerpos positivos, probablemente sea pauta a que infecciones por patógenos intracelulares aumentan el riesgo de producción de autoanticuerpos. Se recurrió al ultrasonido y tomografía en los casos de hepatitis y ecocardiograma transtorácico en los de endocarditis, siendo estudios sensibles, pero con algunas limitaciones.

A pesar de que el cultivo en medios celulares se considera el “Gold standard” en el diagnóstico de fiebre Q, la inmunofluorescencia indirecta permite demostrar una infección aguda de una persistente, incluso se toma como criterio diagnóstico por el consenso de Dutch. En México se utilizaron pruebas de fijación de complemento y de antígeno Proteus OX-19 durante los años de 1950-1960, esto debido a que eran los estudios disponibles en aquella época <sup>(54)</sup>. Aunque se encontraron serologías positivas en leche materna, el Proteus OX-19 tiene una baja sensibilidad (33%) y especificidad (46%) así como su reacción cruzada con otras especies de Rickettsias como las que producen el Tifus, fiebre de las montañas rocosas o la fiebre manchada; sin embargo, es el estudio más utilizado en países en vías de desarrollo por sus accesibilidad y costo, por lo que se debe de hacerse un estudio epidemiológico y clínico más detallado cuando se interpreten este tipo de pruebas. Se recomienda utilizar pruebas de inmunofluorescencia indirecta de antígeno de Fase I y II, ya que permiten determinar infecciones agudas o persistentes con mayor sensibilidad y especificidad.

El tratamiento de elección fue en su mayoría la doxiciclina, pero también se utilizó ciprofloxacino, moxifloxacino y tetraciclina con tasas de curación favorables <sup>(58)</sup>. La combinación de doxiciclina con hidroxicloroquina se reservó solamente a los casos de fiebre Q persistente que debutaron con endocarditis. No se documentó ninguna

defunción en los estudios analizados. Se deben buscar alternativas de tratamiento, sobre todo para población embarazada o niños menores de 8 años por los efectos secundarios de estos fármacos.

## **XVII. CONCLUSIONES**

En esta revisión se documenta y corrobora la presencia de fiebre Q en población mexicana, con tasas de seropositividad variables. México cuenta con las características tanto epidemiológicas como ambientales para que la enfermedad se propague con facilidad y aumente el riesgo de producir epidemias como la que ocurrió en Holanda <sup>(28)</sup>. Sugerimos la implementación de programas de vigilancia epidemiológica y de implementación de estudios inmunológicos en el protocolo de pacientes con fiebre de origen desconocido y hepatitis, sobre todo en población joven sin comorbilidades aparentes, así como la realización de más estudios de seroprevalencia en lugares de mayor riesgo como las que se dedican a la ganadería o donde tengan contacto con animales de granja, la manipulación de alimentos y mujeres en lactancia materna.



## XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eastwood K, Graves SR, Massey PD, Bosward K, *et al.* Q fever: A rural disease with potential urban consequences. *Aust J Gen Pract* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Mar 2];47(3):5555. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29621839/>
2. Tissot-Dupont H, Raoult D. Q Fever. Vol. 22, *Infectious Disease Clinics of North America*. 2008. p. 505–14.
3. Dragan AL, Voth DE. *Coxiella burnetii*: international pathogen of mystery. Vol. 22, *Microbes and Infection*. Elsevier Masson SAS; 2020. p. 100–10.
4. Gimenez DF. Staining rickettsiae in yolk-sac cultures. *Stain Tech*. 1965. no. 39:135–140. <https://doi.org/10.3109/10520296409061219>.
5. Angelakis E, Raoult D. Q fever. *Vet Microbiol*. 2010. 140:297–309. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.07.016>.
6. Derrick EH. "Q" fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis, and laboratory 698 investigation. *Med J Aust*. 1937;2:281-99. 699
7. Davis GE, Cox HR. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. Isolation 700 from *Dermacentor andersonii*, reactions in animals, and filtration. *Public Health Rep* 701. 1938;53:2259-82.
8. Million M, Raoult D. Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis and management. *J Infect*. 2015 Jun 1;71(S1):S2–9.
9. Enserink M. Questions Abound in Q-Fever Explosion in the Netherlands. *Science* (80- ). 2010 Jan 15;327(5963):266–7.
10. Million M, Lepidi H, Raoult D. Q fever: current diagnosis and treatment options. *Med Mal Infect*. 2009 Feb;39(2):82e94.
11. Million M, Raoult D. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 13;368(24):2335.
12. Johnson SAM, Kaneene JB, Asare-Dompreh K, Tasiame W, *et al.* Seroprevalence of Q fever in cattle, sheep and goats in the Volta region of Ghana. *Vet Med Sci* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2021 Feb 21];5(3):402–11. Available from: [/pmc/articles/PMC6682790/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34682790/)
13. Araujo-Meléndez J, Sifuentes-Osornio J, Bobadilla-del-Valle JM, Aguilar-Cruz A, *et al.* What do we know about Q fever in Mexico? *Rev Investig Clin* [Internet]. 2012 [cited 2021 Feb 20];64(6):541–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23513611/>

14. Sidwell RW, Thorpe BD, Gebhardt LP. Studies on latent Q Fever infections. Effects of whole-body X-irradiation upon latently infected guinea pigs, white mice and deer mice. *Am J Hyg.* 1964. 79:113–124
15. Scott GH, Williams JC, Stephenson EH. Animal models in Q fever: pathological responses of inbred mice to phase I *Coxiella burnetii*. *J Gen Microbiol.* 1987 133:691–700.
16. Raoult, D., T. J. Marrie, and J. L. Mege. “Natural History and Pathophysiology of Q Fever.” *Lancet Infectious Diseases.* 2005
17. Waag DM, Byrne WR, Estep J, Gibbs P, *et al.* Evaluation of cynomolgus (*Macaca fascicularis*) and rhesus (*Macaca mulatta*) monkeys as experimental models of acute Q fever after aerosol exposure to phase-I *Coxiella burnetii*. *Lab Anim Sci.* 1999. 49: 634–638.
18. Tunstall Pedoe HD. Apparent recurrence of Q fever endocarditis following homograft replacement of aortic valve. *Br Heart J.* 1970. 32: 568–570. <https://doi.org/10.1136/hrt.32.4.568>.
19. Ellis ME, Smith CC, Moffat MA. 1983. Chronic or fatal Q-fever infection: a review of 16 patients seen in north-east Scotland. *QJMed.* 1967. 52:54–66.
20. Marrie TJ. Q fever pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* 2010. 24:27–41. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.10.004>.
21. Chang K, Yan J-J, Lee H-C, Liu KH, *et al.* Acute hepatitis with or without jaundice: a predominant presentation of acute Q fever in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004. 37:103–108.
22. Eldin C, Raoult D. Moving from Q fever to *C. burnetii* infection. *Epidemiol Infect.* 2016. 144:1163–1164.
23. Lai C-H, Chang L-L, Lin J-N, Chen W-F, *et al.* Clinical characteristics of Q fever and etiology of community-acquired pneumonia in a tropical region of southern Taiwan: a prospective observational study. *PLoS One.* 2014. 9:e102808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102808>.
24. Raoult D. Chronic Q fever: expert opinion versus literature analysis and consensus. *J Infect.* 2012. 65:102–108. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.04.006>.
25. Million M, Thuny F, Richet H, Raoult D. Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *Lancet Infect Dis.* 2010. 10: 527–535. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70135-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70135-3)
26. Angelakis E, Edouard S, Lafranchi M-A, Pham T, *et al.* Emergence of Q fever arthritis in France. *J Clin Microbiol.* 2014 52: 1064–1067. <https://doi.org/10.1128/JCM.03371-13>

27. Million M, Thuny F, Bardin N, Angelakis E, *et al.* Antiphospholipid antibody syndrome with valvular vegetations in acute Q fever. 2016. *Clin Infect Dis* 62:537–544. <https://doi.org/10.1093/cid/civ956>.
28. Raoult D, Million M, Thuny F, Carrieri P. Chronic Q fever detection in the Netherlands. *Clin Infect Dis*. 2011 53:1170–1171. <https://doi.org/10.1093/cid/cir679>.
29. Van der Hoek W, Versteeg B, Meekelenkamp JCE, Renders NHM, *et al.* 2011. Follow-up of 686 patients with acute Q fever and detection of chronic infection. *Clin Infect Dis* 2011. 52:1431–1436. <https://doi.org/10.1093/cid/cir234>.
30. Malou N, Renvoise A, Nappez C, Raoult D. Immuno-PCR for the early serological diagnosis of acute infectious diseases: the Q fever paradigm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012. 31:1951–1960. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1526-1>
31. Francis R, Mioulane M, Le Bideau M, Mati M-C, *et al.* High-Content Screening, a Reliable System for *Coxiella burnetii* Isolation from Clinical Samples. Fenwick B, editor. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2020 Mar 4 [cited 2021 Feb 20];58(5). Available from: <https://jcm.asm.org/content/58/5/e02081-19>
32. Omsland A, Cockrell DC, Fischer ER, Heinzen RA. Sustained axenic metabolic activity by the obligate intracellular bacterium *Coxiella burnetii*. *J Bacteriol*. 2008 May;190(9):3203–12.
33. Omsland A, Cockrell DC, Howe D, Fischer ER, *et al.* Host cell-free growth of the Q fever bacterium *Coxiella burnetii*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008. 106:4430–4434. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812074106>.
34. Gary, S. Firesteins, *et al.* Kelley and Firesteins. Textbook of Rheumatology. 2018. 10<sup>th</sup> edition. Barcelona, España. Elsevier.
35. Ordi-Ros J, Selva-O'Callaghan A, Monegal-Ferran F, Monasterio-Aspiri Y, *et al.* Prevalence, significance, and specificity of antibodies to phospholipids in Q fever. *Clin Infect Dis*. 1994.18:213–218. <https://doi.org/10.1093/clinids/18.2.213>.
36. Million M, Lepidi H, Raoult D. Q fever: current diagnosis and treatment options. *Med Mal Infect*. 2009. 39:82–94. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2008.07.008>.
37. Sobradillo V, Zalacain R, Capelastegui A, Uresandi F, *et al.* Antibiotic treatment in pneumonia due to Q fever. *Thorax*. 1992. 47:276–278. <https://doi.org/10.1136/thx.47.4.276>
38. Powell OW, Kennedy KP, McIVER M, Silverstone H. Tetracycline in the treatment of “Q” fever. *Australas Ann Med*. 1962. 11:184–188.

39. Deshpande A, Pant C, Jain A, Fraser TG, *et al.* Do fluoroquinolones predispose patients to *Clostridium difficile* associated disease? A review of the evidence. *Curr Med Res Opin.* 2008 Feb;24(2):329-33. doi: 10.1185/030079908x253735. PMID: 18067688.
40. Dijkstra F, Riphagen-Dalhuisen J, Wijers N, Hak E, *et al.* Antibiotic therapy for acute Q fever in The Netherlands in 2007 and 2008 and its relation to hospitalization. *Epidemiol Infect* 2011. 139:1332–1341. <https://doi.org/10.1017/S0950268810002621>
41. Maurin M, Benoliel AM, Bongrand P, Raoult D. Phagolysosomal alkalinization and the bactericidal effect of antibiotics: the *Coxiella burnetii* paradigm. *J Infect Dis.* 1992. 166:1097–1102. <https://doi.org/10.1093/infdis/166.5.1097>
42. Rolain JM, Mallet MN, Raoult D. Correlation between serum doxycycline concentrations and serologic evolution in patients with *Coxiella burnetii* endocarditis. *J Infect Dis.* 2003. 188:1322–1325. <https://doi.org/10.1086/37908>
43. Eldin C, *et al.* From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: A paradigm change. Vol. 30, *Clinical Microbiology Reviews.* 2017. American Society for Microbiology.
44. Cross R, Ling C, Day NPJ, McGready R, *et al.* Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood—time to rebuild its reputation? *Expert Opin Drug Saf.* 2016. 15:367–382. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1133584>.
45. Morisawa Y, Wakiguchi H, Takechi T, Kurashige T, *et al.* Intractable Q fever treated with recombinant gamma interferon. *Pediatr Infect Dis J.* 2001. 20:546–547. <https://doi.org/10.1097/00006454-200105000-00018>.
46. Sellens E, Norris JM, Dhand NK, Heller J, *et al.* Q fever knowledge, attitudes and vaccination status of Australia’s veterinary workforce in 2014. *PLoS One.* 2016. 11: e0146819. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146819>.
47. Anderson A, Bijlmer H, Fournier P-E, Graves S, *et al.* 2013. Diagnosis and management of Q fever— United States, recommendations from CDC and the Q Fever Working group. *MMWR Recomm Rep* 2013. 62:1–30.
48. Silva Goytia, R. Preliminary Note on Q Fever in Mexico. *Medicina,* 1950, 30(615):453–55.
49. Silva Goytia, R. Fiebre Q en México. II. Estudios serológicos. *Medicina. Rev. Mex.* 1950. 30, 617: 493,497.
50. Silva Goytia, R. Fiebre Q en México. *Prensa Rev Mex.* 1952. 17(3):51-55
51. Narváez A. Fiebre Q en la ciudad de México. Tesis 1952. Universidad Nacional Autónoma de México; Editorial Cultura T.G.S.A.

52. Figueroa, I. Fiebre Q y su diagnóstico en México. Tesis 1953. Escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM.
53. Varela, G y Schnaas, G. Investigación de la fiebre Q empleando leche para la aglutinación en capilares. 1954. *Rev. Inst. Salub y Enf Trop.* 14(1): 43-46.
54. Varela, G. Nuevas rickettsiasis encontradas en la republica mexicana, fiebre Q y fiebre de las trincheras. *Gac Med Mex.* 1955. 85(2): 275-279
55. Gobierno de México. Diario Oficial de la Federación. 1994.
56. Sahagún Sánchez G, et al. Endocarditis por *Coxiella burnetii*. Informe del primer caso diagnosticado en México [*Coxiella burnetii* endocarditis. A report of the first case diagnosed in Mexico]. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1998. Jul-Aug;68(4):322-7.
57. Meléndez, J. Detección de Fiebre Q en población de área rural con riesgo. Tesis 2010. UNAM
58. Aguilar-Olivos, Nancy, María del Carmen Manzano-Robleda, Ylse Gutiérrez-Grobe, Fredy Chablé-Montero, et al. Granulomatous Hepatitis Caused by Q Fever: A Differential Diagnosis of Fever of Unknown Origin. *Annals of Hepatology.* 2013. 12(1):138–41.
59. Moreno, B. et al. Revisiones Sistemáticas: definición y nociones básicas. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* Vol. 11. 2018(3); 184-186.
60. Siddaway, Andy & Wood, Alex & Hedges, Larry. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annual Review of Psychology.* 2019. 10.1146/annurev-psych-010418-102803.
61. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
62. Shelby, Lori & Vaske, Jerry. Understanding Meta-Analysis: A Review of the Methodological Literature. *Leisure Sciences - LEISURE SCI.* 30. 2008 96-110. 10.1080/01490400701881366.
63. Gough D, Thomas J, Oliver S. Clarifying differences between reviews within evidence ecosystems. *Syst Rev* 2019;8:170. doi:10.1186/ s13643-019-1089-2
64. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
65. Gurevitch J, Koricheva J, Nakagawa S, Stewart G. Meta-analysis and the science of research synthesis. *Nature* 2018;555:175-82. doi:10.1038/nature25753

66. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
67. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
68. Marshall IJ, Wallace BC. Toward systematic review automation: a practical guide to using machine learning tools in research synthesis. *Syst Rev* 2019;8:163. doi:10.1186/s13643-019-1074-9
69. Frazier, M. E., L. P. Mallavia, J. E. Samuel, *et al.* DNA probes for the identification of *Coxiella burnetii* strains. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990. 590:445–458.
70. Stein, A., and D. Raoult. Q fever during pregnancy: a public health problem in Southern France. *Clin. Infect. Dis.* 1998. 27:592–596.
71. Tylewska-Wierbanowska, S. K., and D. Kruszewka. 1990. Q-fever sexually transmitted infection? *J. Infect. Dis.* 1990.161:368–369.