



ORIGINAL BREVE

Fiebre Q: 54 nuevos casos de un hospital terciario de Madrid

M.P. Ruiz Seco^{a,*}, M. López Rodríguez^a, M. Estébanez Muñoz^a, B. Pagán^b,
J.F. Gómez Cerezo^b y F.J. Barbado Hernández^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

Recibido el 7 de octubre de 2010; aceptado el 29 de enero de 2011

Disponible en Internet el 1 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Fiebre Q;
Coxiella burnetii;
Epidemiología;
Diagnóstico;
Serologías;
Neumonía;
Hepatitis;
Tratamiento

KEYWORDS

Q fever;
Coxiella burnetii;
Epidemiology;
Diagnosis;
Serologies;
Pneumonia;
Hepatitis;
Treatment

Resumen

Objetivos: Describir las características epidemiológicas y clínicas de la fiebre Q en una zona urbana de la Comunidad de Madrid.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de cohorte de los casos diagnosticados de fiebre Q en un único centro desde enero de 2001 hasta diciembre de 2008. El diagnóstico de fiebre Q aguda se realizó mediante la detección de anticuerpos frente a antígenos fase II por técnica de *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) e inmunofluorescencia indirecta (IFI), en base a un título aislado $\geq 1/80$ o cuando se demostró seroconversión o serorrefuerzo. El de fiebre Q crónica se realizó mediante anticuerpos frente a antígenos fase I positivo si $IgG \geq 1/800$.
Resultados: Se diagnosticaron 54 casos de fiebre Q en adultos. Cincuenta y un pacientes con fiebre Q aguda y 3 con fiebre Q crónica. Predominaron los varones de más de 50 años de edad y residentes en medio urbano. La clínica más frecuente fue la neumonía, la insuficiencia renal (33%), la hepatitis y el síndrome febril sin focalidad (25% ambas), con infección concomitante en el 37% de los casos. El seguimiento clínico y serológico en la mayoría de los pacientes fue inadecuado. La doxiciclina fue el tratamiento de mayor respuesta en enfermedad aguda, aunque en 10% con duración inadecuada.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Q fever: 54 new cases from a tertiary hospital in Madrid

Abstract

Objectives: To describe the epidemiological and clinical characteristics of Q fever in an urban zone of the Community of Madrid (Spain).

Material and methods: An observational, retrospective study was performed of a cohort of cases diagnosed of Q fever within a single center in Madrid from January 2001 to December 2008. The diagnosis of acute Q fever was made by detection of antibodies against phase II antigen by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) and indirect immunofluorescence (IFA), based on isolated titer $\geq 1/80$ or when they showed seroconversion or seroreinforcement. Chronic Q fever was diagnosed using antibodies against phase I with a positive value if $IgG \geq 1/800$.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ruizsecopilar@yahoo.es (M.P. Ruiz Seco).

Results: A total of 54 cases of Q fever in adults were diagnosed; 51 patients had acute Q fever and only 3 chronic. There was a predominance of men over > 50 years and from urban areas. The most frequent manifestation was pneumonia (54%), followed by renal failure (33%), hepatitis and fever without focality (25% in both), with concomitant infection in 37% of the cases. The clinical and serological monitoring in most of the patients were inadequate. The best response to treatment was with doxycycline in acute illness, although duration was inadequate in 10%.
© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial causada por la infección de *Coxiella burnetti*. La infección aguda se adquiere por inhalación de partículas contaminadas o ingestión de productos procedentes de animales contaminados (menos frecuente la transmisión sexual, por transfusión o trasplante) siendo por ello un grupo principal de riesgo los ganaderos, los profesionales de la salud y el personal militar. En España se han descrito series procedentes de diferentes áreas geográficas. Sin embargo no hay ningún estudio reciente sobre las características epidemiológicas, clínicas y diagnósticas en la Comunidad de Madrid. El objetivo de nuestro estudio es contribuir a un mayor conocimiento del comportamiento y distribución de la enfermedad por *Coxiella burnetti* en la zona norte de la Comunidad de Madrid y analizar los criterios diagnósticos utilizados, el seguimiento serológico de los casos confirmados y la posterior respuesta al tratamiento.

Material y métodos

Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de fiebre Q en nuestro centro en el periodo comprendido entre 2001 y 2008. Los datos recogidos fueron: datos epidemiológicos (edad, sexo, hábitat, contacto con animales), datos clínicos (fiebre, tos, disnea, artromialgias, diarrea, exantema, cefalea, enfermedad tromboembólica, síndrome febril, hepatitis, colestasis, insuficiencia renal, neumonía, meningoencefalitis, orquitis, episodios febriles previos o endocarditis), datos analíticos (hemoglobina, leucocitos, plaquetas, actividad de protrombina, velocidad de sedimentación, proteína C reactiva, transaminasas, lactato deshidrogenasa, anticuerpos antifosfolípido y factor reumatoide), pruebas complementarias (radiografía de tórax, ecocardiograma, ecografía abdominal y biopsia de médula ósea) serologías (*Bartonella*, *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, títulos de anticuerpos contra antígenos de fase II y fase I de *Coxiella burnetti* en el momento del diagnóstico y seguimiento) tratamientos antibiótico pautado y evolución (recuperación total, recuperación parcial, enfermedad crónica o muerte). En relación al cuadro clínico que presentaban los pacientes, se utilizaron las siguientes definiciones:

1. Alteración hepática, que puede presentarse de diversas formas: con fiebre y elevación de transaminasas 2 veces por encima de su valor normal en más de una determinación (según los valores de Raoult et al)¹, con

hepatomegalia e ictericia, o con fiebre y granulomas hepáticos en forma de «donnuts».

2. Neumonía, cuando se asocia clínica sugestiva de infección respiratoria con imágenes radiológicas (condensación lobar inferior, derrame pleural, imagen intersticial en vidrio deslustrado o broncograma aéreo).
3. Síndrome febril aislado, cuando se presenta elevación de la temperatura corporal (> 37,8 °C) sin otra clínica acompañante.
4. Otros síndromes o enfermedades menos frecuentes: exantema, meningoencefalitis, polineuropatía, pericarditis, rotura espontánea de bazo, orquiepididimitis, anemia hemolítica, mielodisplasia, glomerulonefritis mesangioproliferativa, colecistitis alitiásica, pancreatitis, linfadenopatía simuladora de linfoma y tromboflebitis.

Los datos serológicos recogidos retrospectivamente se basaron en técnicas de *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), considerándose como positivos para *Coxiella* las titulaciones superiores a 1/500. Posteriormente todas las muestras eran analizadas por inmunofluorescencia indirecta (IFI) (C. Burnett-Spot IFI. BioMérieux, Marcy l'Etoile, France) midiéndose, según criterio del clínico, anticuerpos contra antígenos de fase II (cuantificándose en conjunto IgM e IgG) y/o anticuerpos contra antígenos de fase I (cuantificando IgG). Se consideró positivo para *Coxiella* por IFI si las titulaciones para IgM eran superiores a 1/80 o si, tras 4 semanas, las titulaciones demostraban incrementos de al menos una doble dilución (es decir, titulaciones $IgM \geq 320$, lo que sería un serorrefuerzo) o si se detectaban anticuerpos en pacientes previamente negativos para *Coxiella* (seroconversión). Se cuantificó, además, cuántos de los pacientes habían realizado seguimiento, haciendo distinción entre aquellos con sospecha de enfermedad crónica y aguda.

Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, considerándose una diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0,05$. Para el tratamiento de los datos estadísticos se utilizó el paquete estadístico SSPS versión 15.

Resultados

Durante el periodo seleccionado se recogieron 54 casos esporádicos de fiebre Q. En cuanto a los datos epidemiológicos se observó que 36 pacientes (66,7%) tenían más de 50 años, 44 pacientes (81,5%) eran varones, 28 (51,8%) vivían en medio urbano, y 22 (40,7%) no referían contacto alguno con animales. No se observó una clara distribución estacional de la

enfermedad, aunque el mayor número de casos se agrupó en los meses más cálidos del año.

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas fueron la fiebre (en el 68% de los casos), la tos (en el 47% de los casos) y la disnea (25%). Otros síntomas o signos clínicos tales como las artromialgias, la diarrea, el exantema maculopapular o la cefalea se manifestaban aproximadamente en el 15% de los casos.

Las formas clínicas de presentación observadas se resumen en la tabla 1, siendo más frecuente la neumonía con sus distintos patrones radiológicos en 29 pacientes (el 55% de los casos), la afectación de la función renal en 17 pacientes (33% de los casos), la afectación hepática con patrón de colestasis en 14 pacientes (25,9%) y con elevación preponderante de transaminasas en 13 pacientes (el 24% de los casos) y síndrome febril sin focalidad en 13 pacientes (24%). Se objetivaron granulomas hepáticos en 2 pacientes (1%). Sólo dos pacientes mostraron meningoencefalitis y no se evidenció ningún episodio de orquitis. Tres pacientes tuvieron episodios tromboembólicos (incluyendo TVP y TEP), no encontrándose en ellos alteraciones significativas en la coagulación ni trombopenia. Tres pacientes (8%) fueron diagnosticados de endocarditis crónica según los criterios de Duke modificados.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) estaba elevada en 37 casos (72%). El 60% de los pacientes tenían linfopenia o trombocitosis detectándose sobre todo durante los periodos de convalecencia.

Treinta y dos de los pacientes (40%) fueron diagnosticados de fiebre Q mediante técnicas de IFI (IgM/IgG) ≥ 80 fase II y no se les realizó seguimiento a las 4 semanas o se realizó precozmente. Catorce pacientes (25%) tuvieron títulos de IgG elevados desde el inicio; sin embargo sólo en 3 ocasiones se buscó la presencia de anticuerpos contra antígenos de fase I, resultando positivos en 2 de ellos.

Se detectó una posible asociación con otras infecciones concomitantes, tales como *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*, en el 37% de los casos, aunque en un elevado número de pacientes no se registró dicho dato en las historias clínicas de los pacientes. Entre las serologías de otros gérmenes recogidas, se observó positividad para *Legionella* de manera concomitante en dos de los pacientes.

Veinticuatro pacientes fueron tratados con doxiciclina (45% del total). Siete de ellos habían sido tratados previamente con quinolonas, uno con cefalosporinas y otro con macrólidos. El 70% recibieron doxiciclina como tratamiento de primera elección, y el 30% tras fracaso con otros tratamientos previos (tabla 3). El 100% de los pacientes con fiebre Q aguda tratados correctamente con doxiciclina evolucionaron favorablemente con respuesta clínica rápida al fármaco y reducción inmediata de la fiebre. El 10% de los pacientes fueron tratados con una pauta antibiótica inferior a 15 días o cuando el paciente ya estaba asintomático. Sólo dos de los pacientes con infección crónica completaron un tratamiento de 2 años (en uno de ellos con doxiciclina sola y en otro doxiciclina y quinolona). La recuperación se dio de manera satisfactoria, en el 95% de los casos con curación y en el 5% con recuperación parcial. Tres pacientes fallecieron, no pudiendo considerar la infección por *Coxiella burnetti* como causa del fallecimiento inmediato excepto en uno de ellos que presentó una coagulación intravascular diseminada en el contexto de su infección.

¿Qué sabemos?

La fiebre Q se adquiere por inhalación de partículas contaminadas o ingestión de productos procedentes de animales contaminados predominando por ello en zonas rurales. No se dispone de estudios recientes provenientes de la Comunidad de Madrid, una región eminentemente urbana.

¿Qué aporta este artículo?

La fiebre Q incidió predominantemente en varones jóvenes, sin contacto aparente con animales. Clínicamente se presentó sobre todo como neumonías y en menor frecuencia como hepatitis o como síndrome febril agudo-subagudo sin focalidad. El deterioro de la función renal fue frecuente. La evolución clínica de la enfermedad fue casi siempre favorable.

Los editores

Discusión

En los pacientes de nuestra serie, procedente de un gran hospital terciario que atiende a una población fundamentalmente urbana, predominaron los varones en la tercera década de la vida, procedentes de medio urbano, sin contacto aparente alguno con animales. Sin embargo en otros estudios las infecciones por *Coxiella burnetti* se asocian a medio rural, e inciden sobre todo en adultos jóvenes en relación a su actividad laboral, que implica contacto con animales²⁻⁵.

En nuestra experiencia un elevado número de pacientes tienen neumonía, en contraposición con lo descrito en otros estudios de nuestro entorno, según los cuales la frecuencia de neumonía parece ir decreciendo con la latitud, siendo la neumonía la forma más frecuente en el País Vasco y zona norte de España, mientras que el síndrome febril y la hepatitis presentan un patrón geográfico inverso predominando en Barcelona, Canarias, Castilla la Mancha y Extremadura³⁻⁶. Actualmente se desconoce si las diferentes manifestaciones de la enfermedad son la consecuencia de la vía de adquisición de la infección, de la dosis de microorganismo inhalado-ingerido o de la virulencia de la cepa infectante. Esto podría explicar por qué los síntomas difieren de un país a otro o incluso dentro de un mismo país. Entre los tipos de alteración hepática encontrados en nuestro estudio, se evidencia un mayor porcentaje de casos que cursan con elevación de transaminasas y fiebre o colestasis, siendo muy poco probable encontrar hepatomegalia y raramente granulomas. En el estudio de un paciente con fiebre y disfunción hepática, se debiera solicitar serología para *Coxiella burnetti*.

En los pacientes de nuestro estudio sólo se realizó seguimiento serológico y clínico en el 20% de los pacientes recién diagnosticados para conocer la fase de la enfermedad y vigi-

Tabla 1 Patrones clínicos y radiológicos de la infección por *Coxiella burnetti*

Manifestaciones clínicas	Nº de pacientes	% pacientes
Neumonía	29	53,7%
Insuficiencia renal	17	31,4%
Colestasis	14	25,9%
Hepatitis	13	24,1%
Síndrome febril	13	24,1%
Patrones radiológicos	Nº de pacientes	% pacientes
Lobar inferior	11	28%
Broncograma aéreo	3	5,5%
Derrame	6	11,1%
Intersticial-vidrio deslustrado	5	9,2%
No recogida de información	26	51,8%

lar una posible cronicación de la fiebre Q, posibilidad a tener en cuenta sobre todo en los pacientes con títulos de fase II muy elevados o con valvulopatías de base⁷. Tampoco se realiza seguimiento a las 2-4 semanas en la mayoría de pacientes con títulos de fase II no elevados en momento en el que se ha realizado la serología y con clínica sugestiva de fiebre Q, por lo que no se puede descartar aún en ellos la enfermedad⁸, ya que los anticuerpos de la fase aguda llegan a niveles máximos a las 4 u 8 semanas. El gran problema clínico para el diagnóstico serológico de la fiebre Q es que se necesita cierto tiempo para que el enfermo desarrolle repuesta inmunitaria, y por tanto, siempre se realiza de manera retrospectiva. El clínico debe conocer los títulos serológicos establecidos como criterios diagnósticos (tabla 2) y debe realizar el seguimiento adecuado para evitar falsos negativos y positivos⁸. Los anticuerpos IgM son los que se detectan en primer lugar y, aunque pueden persistir durante más de 1 año, la media es de 12-17 semanas. Para establecer un título diagnóstico es necesario hacer un estudio de seroprevalencia de cada población. En aquellos lugares donde la seroprevalencia es baja, el diagnóstico único con IgM positiva es más certero. Los anticuerpos IgG nos orientan más hacia la cronicidad, y son los que se detectan en títulos elevados en fase I.

Otra dificultad en el diagnóstico serológico de la fiebre Q es el empleo de diferentes métodos (IFI, fijación del complemento) y distintos puntos de corte, que obliga al clínico a interpretar los resultados con cierta cautela. Por ello, para poder comparar la incidencia y la seroprevalencia de la enfermedad entre distintas zonas, sería necesaria la estandarización de los distintos métodos de estudio⁹. De hecho, se están realizando estudios de nuevos métodos de diagnóstico con reacción en cadena de polimerasa (PCR) a partir

de los cuales se detecta ADN de *Coxiella* en las dos primeras semanas (antes que con otras técnicas, por lo que se propone como método diagnóstico hasta la 4.^a semana, donde es más útil la IFI), aunque todavía hay mucha variabilidad según el laboratorio^{10,11}. Este seguimiento serológico en cualquier paciente con infección aguda por *Coxiella burnetti* es defendido por muchos autores pensando en la posibilidad de diagnosticar la endocarditis precozmente, sobre todo en aquellos con valvulopatía o inmunosupresión. Según estudios recientes, no se puede establecer el riesgo de cronicidad sólo con la historia del paciente (antecedentes, contactos...) sino que también se deberían valorar las titulaciones de anticuerpos⁷, ya que aquellos con títulos inicialmente elevados pudieran tener más riesgo para evolucionar a fiebre Q crónica. Para diferenciar estos pacientes en los que se sospecha endocarditis de los que han pasado la enfermedad, diversos estudios apuntaban al posible papel de la detección de anticuerpos IgA; sin embargo los estudios más recientes no han encontrado evidencia alguna, por lo que su uso es controvertido¹⁰. Parece relevante la investigación en este campo para diferenciar los casos de enfermedad pasada y mantenimiento de IgG elevados de los de fiebre Q crónica¹¹.

Los 2 pacientes que mostraron serologías positivas para *Legionella pneumophila* en nuestro estudio, tenían títulos altos de fase II, lo que hace poco probable que se tratase de una reacción cruzada. Aún así, no podemos descartar que parte de la seroprevalencia no se deba a reacciones cruzadas como las que han sido descritas entre *Coxiella burnetti* y *Legionella*, ya que la *Coxiella* es una bacteria intracelular emparentada filogenéticamente con *Legionella pneumophila*, perteneciendo al grupo de las *Rickettsiae* y que también sea éste un sesgo que amplifique el número

Tabla 2 Criterios de diagnóstico serológico en fiebre Q

Serología fiebre Q aguda	Serología fiebre Q crónica
Seroconversión: si a las 2-4 semanas aparecen anticuerpos fase II	Anticuerpos fase I IgG \geq 1/800
Serorrefuerzo: cuadruplicación de títulos fase II (IFI \geq 1/320)	
Título aislado IFI fase II IgM \geq 1/80 e IgG \geq 1/200 (en nuestro caso, según la seroprevalencia en Madrid, IFI fase II IgG + IgM > 1/80)	

IFI: inmunofluorescencia indirecta.

Tabla 3 Fármacos empleados en el tratamiento

Fármacos en fiebre Q	Doxiciclina (24 /54): 45%
<i>Quinolona 37%</i>	
Sí	7
No	17
<i>Betalactámicos-cefalosporinas</i>	
Sí	1
No	23
<i>Macrólido</i>	
Sí	2
No	22

De los 54 pacientes, 24 han sido tratados con doxiciclina, 7 de ellos han sido tratados también con quinolona, 1 con betalactámicos y 2 con macrólidos.

de falsos positivos (sobre todo cuando existe sospecha de endocarditis en la forma crónica)¹².

Muchos de los pacientes de nuestra serie fueron tratados en fase aguda con doxiciclina como primera línea con una buena respuesta clínica. Se ha demostrado que el tratamiento de fase aguda con doxiciclina durante 2 semanas reduce la duración de la fiebre. Sin embargo no se ha demostrado que prevenga la aparición de fiebre Q crónica. Por tanto, su uso quedaría reducido al tratamiento de la enfermedad sintomática y al de los pacientes de alto riesgo (valvulopatías, portadores de prótesis o alteración inmunitaria). Los tratamientos tardíos con doxiciclina cuando los pacientes se encuentran asintomáticos, tras superar la fase aguda de la enfermedad, al recibir el resultado de las determinaciones serológicas, así como los tratamientos de duración inferior a los 15 días, constituyen dos prácticas frecuentes evidenciadas en nuestro estudio, que no se ven apoyadas por las guías clínicas ni los artículos de revisión sobre el tratamiento de la fiebre Q.

La duración del tratamiento de la fiebre Q crónica está muy discutida. Las últimas recomendaciones apuestan por la administración durante 18 meses de doxiciclina e hidroxycloquinina si el paciente presenta clínica, serología y lesiones valvulares evidenciadas por ecocardiograma^{11,13,14}, ya que la *Coxiella burnetii* es un germen intracelular que sobrevive en los lisosomas intracelulares donde la doxiciclina, debido al pH ácido, se inactiva, por lo que alcalinizando el medio intracelular con la hidroxycloquinina se refuerza la acción del antimicrobiano. El inconveniente de este tratamiento son los efectos secundarios de la hidroxycloquinina (fotosensibilidad, toxicidad retiniana, mareo y náuseas) que obligan a interrumpir el tratamiento y a monitorizar los niveles plasmáticos de hidroxycloquinina. Otra pauta terapéutica, más utilizada que la previamente comentada, es la administración de doxiciclina y de una fluorquinolona durante un mínimo de 3 años, con la que se consiguen reducciones significativas de la mortalidad en relación con el tratamiento con un sólo fármaco. Otro régimen menos utilizado, por la interacción farmacológica que conlleva, es el uso de doxiciclina

y rifampicina. Una opción especialmente recomendable y propuesta por autores franceses es prolongar el tratamiento hasta que los títulos de anticuerpos IgG de fase I determinados por IFI sean inferiores a 1/800 y los de IgM-IgA hayan desaparecido, para lo que se suelen precisar tratamientos muy prolongados, de hasta 3-5 años, aunque algunos autores han cuestionado su utilidad¹⁵. Independientemente del tiempo de tratamiento, debe seguirse controlando serológicamente al paciente de forma indefinida (ya que son frecuentes las recidivas) cada mes durante los primeros seis meses pasando a ser (tabla 3) después cada tres meses¹⁶.

Bibliografía

1. Raoult D, Marrie T. Q fever. Clin Infect Dis. 1995;20:489–96.
2. Téllez A, Sainz C, Echevarría C, De Carlos M, Fernández MV, León P, et al. Q fever in Spain: acute and chronic cases 1981-1985. Rev Infect Dis. 1988;10:198–202.
3. Bartolomé J, Marín A, Lorente S, Heredero E, Crespo MD. Fiebre Q aguda: 35 casos en Castilla-La Mancha. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004;22:292–4.
4. Sobradillo V, Ansola P, Baranda F, Corral C. Q fever pneumonia: a review of 164 community acquired cases in the Basque country. Eur Respir J. 1989;2:263–6.
5. Muñoz-Sanz A, Vera A, Rodríguez Vidigal FF. Fiebre Q en Extremadura: una infección emergente. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25:230–4.
6. Tissot-Dupont H, Raoult D, Brouqui P, Janbon F, Peyramond D, Weiller J, et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients - 323 French cases. Am J Med. 1992;96:397–8.
7. Landais C, Fenollar F, Thuny F, Raoult D. From acute Q fever to endocarditis: serological follow-up strategy. Clin Infect Dis. 2007;44:1337–40.
8. Pascual Velasco F. Diagnóstico serológico de la fiebre Q. Med Clin (Barc). 2007;129:558.
9. Téllez A, Martín A, Anda P, de la Fuente L, Benítez P, García C, et al. Study of *C. burnetii* human and animal seroprevalence in a rural population in Madrid community. Eur J Epidemiol. 1989;5:444–6.
10. Fournier PE, Raoult D. Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q fever. J Clin Microbiol. 2003;41:5094–8.
11. Pascual Velasco F. Fiebre Q. Junta de Castilla y León Consejería de Sanidad y Bienestar Social; 1996.
12. Finidori JP, Raoult D, Bornstein N, Fleurette J. Study of cross-reaction between *Coxiella burnetii* and *Legionella pneumophila* using indirect immunofluorescence assay and immunoblotting. Acta Virol. 1992;36:459–65.
13. Fenollar F, Thuny F, Xeridat B, Lepidi H, Raoult D. Endocarditis after acute Q fever in patients with previously undiagnosed valvulopathies. Clin Infect Dis. 2006;42:818–21.
14. Raoult D, Houpiqian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxycloquinone. Arch Intern Med. 1999;159:167–73.
15. Million M, Thuny F, Richet H, Raoult D. Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. Lancet Infect Dis. 2010;10:527–35.
16. Soriano F, Camacho MT, Ponte C, Gómez P. Serological differentiation between acute (late control) and endocarditis Q fever. J Clin Pathol. 1993;46:411–4.