

Fiebre Q: revisión histórica de casos humanos en Uruguay. Abordaje desde la complementariedad entre las ciencias médicas y veterinarias

Q fever: historical review of human cases in Uruguay. A complementary approach from the medical and veterinarian sciences

Febre Q: revisão histórica de casos humanos no Uruguai. Abordagem a partir da complementariedade entre as ciências médicas e veterinárias

Ana Rabaza^{1,2}, Federico Giannitti¹, Martín Fraga¹, Claudia Pérez Lorenzo³, Darío Hirigoyen¹

Resumen

La fiebre Q es una zoonosis distribuida mundialmente, causada por *Coxiella burnetii*. Los bovinos, ovinos y caprinos son la fuente más frecuente de infección en humanos, en los que la enfermedad es de notificación obligatoria ante el Ministerio de Salud Pública. Revisamos las publicaciones que describen casos de fiebre Q en humanos en Uruguay, con foco en sus características epidemiológicas, y discutimos las pruebas diagnósticas disponibles localmente. Se incluyeron nueve trabajos publicados e información del registro de enfermedades profesionales. Colectivamente fueron analizadas 2.715 personas con sospecha de fiebre Q entre 1956–2019, siendo 959 (35,3%) seropositivas. Los diagnósticos se basaron en serología, clínica y/o antecedentes de exposición laboral. Epidemiológicamente, el ganado o material proveniente del mismo fueron considerados las fuentes más probables de exposición en la mayoría de los casos. Según el ámbito de ocurrencia, no sistemáticamente reportado, los casos se registraron principalmente por exposición a ovinos y bovinos en frigoríficos o en la cadena cárnica (positivos/evaluados: 863/1540; seropositivos sintomáticos: 585); y en menor medida a bovinos lecheros [sector lácteo (positivos/evaluados:20/58; seropositivos sintomáticos: 17) y laboratorio diagnóstico (positivos/evaluados:2/4; seropositivos sintomáticos: 1)], o rumiantes silvestres (seropositivos/evaluados:25/117; seropositivos sintomáticos: 17). Hipertermia, cefaleas y sudoración fueron reportados. La inhalatoria fue asumida como la vía de infección en todos los casos. Actualmente no están disponibles localmente pruebas de PCR para detección de *C. burnetii* en humanos, siendo una limitante en el diagnóstico, particularmente en etapas tempranas. La colaboración interdisciplinaria de profesionales de salud humana y animal es esencial en el abordaje de esta zoonosis.

Palabras clave: Salud pública
Zoonosis
Fiebre Q
Coxiella burnetii
Salud única
Uruguay

Key words: Public health
Zoonoses
Q fever
Coxiella burnetii
One health
Uruguay

1. Plataforma de Investigación en Salud Animal, Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria (INIA), Estación Experimental La Estanzuela, Colonia, Uruguay.

2. Bristol Veterinary School, University of Bristol, Langford House, Langford, Bristol, UK.

3. Seguridad y Salud Ocupacional, Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria (INIA), Uruguay.

Correspondencia: Ana Rabaza. Correo electrónico: anarabaza@gmail.com. Darío Hirigoyen. Correo electrónico: dariohirigoyen@gmail.com

Fuente de apoyo: Este trabajo contó con el financiamiento del Proyecto PL_27 N-23398 del Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria (INIA).

Los autores declaran la ausencia de intereses que puedan influir de forma inapropiada los resultados contenidos en este trabajo.

Correspondencia: Dra. Ana Rabaza. Correo electrónico: anarabaza@gmail.com

Recibido: 2/1/2022

Aprobado: 23/3/2022

Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Introducción

La fiebre Q es una enfermedad zoonótica causada por *Coxiella burnetii*, una bacteria Gram negativa que está ampliamente distribuida. Diversas especies de animales, tanto vertebrados como invertebrados, pueden actuar como reservorios de este patógeno; sin embargo, son los rumiantes domésticos (bovinos, ovinos y principalmente caprinos) la fuente más frecuente de infección en humanos⁽¹⁾. En el año 2001 fue catalogada como una enfermedad reemergente en Uruguay⁽²⁾, y actualmente es una de las enfermedades y eventos sanitarios de notificación obligatoria ante la división de vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud Pública (Decreto N°41/012). La enfermedad en animales está listada como de declaración obligatoria por la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE)⁽³⁾. La diseminación de *C. burnetii* se ve facilitada por la baja dosis infectiva y su transmisión principalmente aerógena, incluso se especula que la inhalación de una sola bacteria podría causar infección, por tal motivo integra la lista B de agentes de bioterrorismo del “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) de Estados Unidos⁽⁴⁾.

Es frecuentemente una enfermedad ocupacional, las personas expuestas de forma directa o indirecta al ganado tienen más riesgo de adquirir la infección⁽⁵⁾. *Coxiella burnetii* presenta gran resistencia a agentes medioambientales físicos y químicos, lo cual favorece su transmisibilidad. Rastrear las fuentes de exposición es desafiante ya que la bacteria puede ser transmitida por al menos siete vías. La infección por vía aerógena mediante la inhalación de partículas contaminadas por productos del parto o abortos de rumiantes es la vía más comúnmente reportada⁽⁶⁾. La transmisión digestiva mediante la ingestión de leche o derivados lácteos contaminados no pasteurizados es menos frecuente y su relevancia epidemiológica continúa bajo estudio^(7,8). En 1956 se comprobó una mayor termorresistencia de *C. burnetii* respecto de *Mycobacterium tuberculosis*, agente causal de la tuberculosis humana, lo que determinó que la temperatura de pasteurización de la leche se elevara de 61,7 a 63,0 °C con tiempo de retención de 30 min. para asegurar la destrucción de ambas⁽⁹⁾. Otras rutas de transmisión consideradas infrecuentes incluyen la transplacentaria⁽¹⁰⁾, la sexual⁽¹¹⁾, la percutánea (a través de garrapatas infectadas), la conjuntival⁽¹²⁾ y las transfusiones sanguíneas⁽¹³⁾.

Determinar la fuente de infección también se dificulta dada la posibilidad de *C. burnetii* de propagarse grandes distancias debido a la acción del viento⁽¹⁴⁾ y por su resistencia a condiciones ambientales hostiles con la capacidad de sobrevivir en el ambiente incluso por años. Estos factores hacen que la bacteria pueda alcanzar lugares distantes, e incluso llegar a áreas urbanas desde zonas rurales⁽¹⁵⁾.

La mayoría de las infecciones en humanos (~60%) son asintomáticas⁽¹⁶⁾. En casos sintomáticos, la característica más sobresaliente de la fiebre Q es la diversidad en sus manifestaciones clínicas⁽¹⁷⁾, pudiendo cursar de forma aguda o crónica. El amplio espectro de signos y síntomas no específicos en la presentación aguda condiciona la identificación de la enfermedad, pudiendo determinar un subdiagnóstico y en consecuencia un subreporte de la misma⁽¹⁸⁾. La forma aguda de fiebre Q se caracteriza por fiebre de inicio abrupto con un patrón bifásico de hipertermia en aproximadamente 25% de los pacientes⁽⁶⁾, acompañada comúnmente por cefalea, mialgia, artralgia, fotofobia, linfadenopatía, conjuntivitis, escalofríos, vómitos y náuseas, diarrea y faringitis⁽¹⁹⁾. La forma aguda también puede incluir hepatitis, neumonía, meningoencefalitis^(6,20,21), o erupciones cutáneas inespecíficas localizadas como máculas o pápulas⁽⁶⁾.

La presentación crónica es desarrollada por 2% a 5% de los pacientes que sufren enfermedad clínica⁽²²⁾, e incluso los pacientes infectados de forma subclínica están bajo riesgo de desarrollar enfermedad clínica crónica⁽²³⁾. Entre los factores de riesgo para la forma crónica se incluyen edad avanzada, valvulopatías cardíacas, prótesis/injertos vasculares, aneurismas, insuficiencia renal, inmunosupresión/inmunocompromiso o embarazo^(24,25). La forma crónica se manifiesta principalmente con endocarditis, pero incluye también neumonía, meningitis, pericarditis y miocarditis, afección osteoarticular, vasculitis y trastornos hepáticos, con tasa de mortalidad más elevada que la presentación aguda^(6,20,21).

Una de las secuelas frecuentes de la fiebre Q es el síndrome de fatiga, que se desarrolla en 20% de los pacientes con infección aguda y se caracteriza por un cuadro de fatiga persistente que puede prolongarse incluso por años⁽²⁶⁾. Esta fatiga se acompaña de jaquecas, sudoración, artralgia, mialgias, fasciculaciones musculares, visión borrosa y linfadenitis⁽²⁶⁾. El síndrome de fatiga crónica fue identificado como la principal secuela económica durante el brote más extenso de fiebre Q reportado hasta la actualidad, ocurrido en los Países Bajos. Estas pérdidas económicas estuvieron asociadas al absentismo laboral y los perjuicios en la calidad de vida de los pacientes⁽²⁷⁾.

El objetivo del presente trabajo fue compilar y revisar las publicaciones que describen casos de fiebre Q en humanos en Uruguay, de modo de evaluar sus características epidemiológicas, y recordar a la fiebre Q como una zoonosis vigente en nuestro medio. Discutimos además la disponibilidad de pruebas diagnósticas disponibles en la actualidad en el país.

Material y método

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos CAB Abstracts, Medline vía Ovid, PubMed, Web

Tabla 1. Resumen de información de trabajos obtenidos en la revisión bibliográfica sobre fiebre Q en Uruguay

<i>Autores y años de publicación</i>	<i>Año de ocurrencia de casos</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Origen</i>	<i>Ocupación/Exposición</i>	<i>Cantidad de personas evaluadas</i>	<i>Cantidad de seropositivos</i>	<i>Tests</i>
Salveraglio <i>et al.</i> , 1956a; 1956b [28,29]	1956	Original, Serie de casos	Obreros del Frigorífico Nacional	Operarios de playa de matanza, operarios de la industria de la carne	78	7	FC*, AC†
			Pacientes del Instituto de Enfermedades Infecciosas	Trabajadores de frigorífico, peón barraca cueros y carnicero	15	6	FC, AC
Peluffo <i>et al.</i> , 1966 [32]	1962	Original, Reporte de caso	Niña oriunda de Pando, Canelones	Antecedentes personales incompletos	1	1	FC
Somma-Moreira <i>et al.</i> , 1987a; 1987b [30,31]	1978	Revisión	Muestras de adultos del Banco de Sangre		236	10	ML‡
	1980		Adultos y Niños del interior del país		450	25	ML
	1966		Niños hospitalizados en Montevideo		309	13	FC
		Original, Serie de casos	14 brotes en establecimientos frigoríficos	Operarios de faena, desosado, mondonguería y tripería, trabajadores con tareas con vísceras rojas, subproductos no comestibles, trabajadores de cámaras de frío, corrales, inspección veterinaria, mantenimiento y administración	1358	814	AC, FC, ML
Ortiz-Molina <i>et al.</i> , 1987 [33]	1981	Original, Serie de casos	3 brotes en trabajadores de frigorífico de Canelones	Operarios de faena, desosado, mondonguería y tripería, trabajadores con tareas con vísceras rojas, trabajadores de cámaras de frío, subproductos, corrales, inspección veterinaria, electricista y administración	25	12	ML
	1981				17	7	ML
	1984				46	16	ML
Braselli <i>et al.</i> , 1989 [34]	1988	Original, Serie de casos	Trabajadores y visitantes de tambo en Maldonado	Trabajadores de tambo, visitantes al tambo	8	5	IFI§ IgM anti- <i>C. burnetii</i>
Resbani <i>et al.</i> , 1993 [35]	1987	Original, Serie de casos	Trabajadores de planta lechera productora de caseinato de sodio	Operarios y supervisores de planta	27	7	IFI IgM anti- <i>C. burnetii</i>
Moreira-Eglinger & Braselli, 1994 [36]	1992	Original, Reporte de caso	Trabajador de frigorífico	Ayudante de veterinario	1	1	IFI
Hernández <i>et al.</i> , 2007 [37]	2003-2004	Original, investigación epidemiológica, estudio de casos y controles anidado	Trabajadores con actividades en una reserva de fauna	Trabajadores permanentes de la reserva de fauna, trabajadores con actividades zafrales (soldados, policías, trabajadores de un restaurante, técnicos)	117	25	IFI
Registro de enfermedades profesionales del Banco de Seguro del Estado	2014-2019	Registro de casos	Soriano, San José, Colonia, Montevideo, Canelones, Lavalleja y Salto	Rubro profesional: Industria frigorífica; Ganadería, Agricultura y actividades conexas	-	18	-
Rabaza <i>et al.</i> , 2021 [38]¶	2017	Original, Serie de casos	Trabajadores de un tambo y de un laboratorio de diagnóstico veterinario	Trabajadores responsables del monitoreo y asistencia al parto de vacas, veterinarios responsables del seguimiento reproductivo, veterinarios encargados de la necropsia de fetos/placentas abortados, laboratoristas.	27	10	IFI IgM e IgG fase II anti- <i>C. burnetii</i>

Referencias: *FC: reacción de fijación del complemento; †AC: reacción de aglutinación en tubo capilar; ‡ML: microaglutinación en lámina; §IFI: inmunofluorescencia indirecta. ¶Estos casos motivaron esta revisión bibliográfica y actualización de la enfermedad.

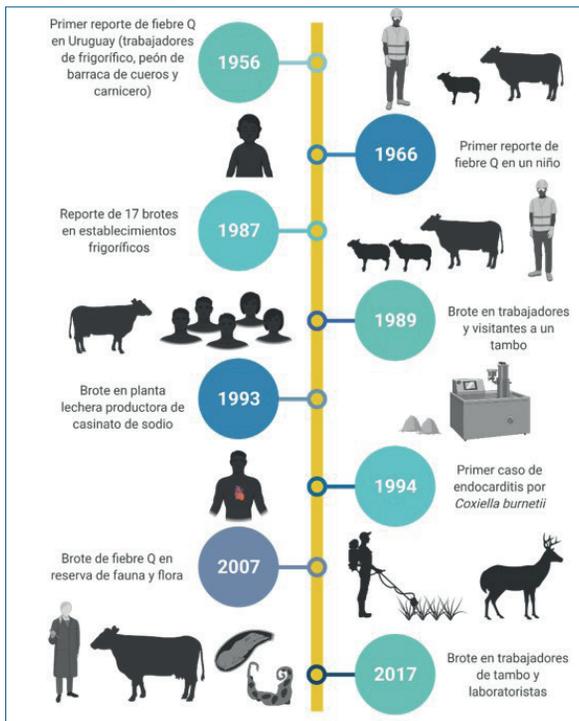


Figura 1. Revisión histórica de reportes de fiebre Q en Uruguay.

of Science, Scopus y Google Scholar. Para la misma se definieron las palabras clave “fiebre Q”, “*Coxiella burnetii*”, “Coxielosis”, “Uruguay”; tanto en español como en inglés (“Q fever”, “*Coxiella burnetii*”, “Coxiellosis”, “Uruguay”). Inicialmente no se aplicaron restricciones en cuanto al año de publicación, diseño metodológico empleado o especie afectada. Publicaciones no disponibles en formato digital en internet fueron obtenidas en formato físico en bibliotecas de instituciones locales [(Facultad de Veterinaria, Facultad de Medicina y el Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria (INIA)]. Trabajos no revisados por pares (bibliografía gris) fueron también incluidos y evaluados. La información del monitoreo anual (2014-2019) de enfermedades profesionales que realiza el Banco de Seguros del Estado (BSE) también fue revisada.

Desarrollo

Se identificaron 15 publicaciones, tres de las cuales fueron excluidas por no tratarse de estudios de casos en humanos, sino de evaluaciones serológicas en animales domésticos mediante muestreos por conveniencia (ovinos, bovinos y cerdos). Uno de los trabajos identificados (autoría de Tosi y colaboradores) fue eliminado, ya que estaba referenciado como “en elaboración” y no fue posible acceder a su versión final. Trataba sobre una serie de casos de fiebre Q ocurridos en trabajadores de un frigorífico de Canelones en la década de 1970. Cuatro publicaciones⁽²⁸⁻³¹⁾ presentaban dos bro-

tes en revistas a nivel local y regional. Se incluyó solo una versión de cada trabajo, representando una vez a ambos brotes^(28,30). Finalmente, fueron incluidas nueve publicaciones^(28,30,32-38). En la tabla 1 se resume la información obtenida en la revisión bibliográfica de las distintas fuentes.

Las fuentes consultadas describen casos de fiebre Q en Uruguay en una ventana de 63 años (1956-2019) (figura 1). Todos los estudios fueron investigaciones originales (9/9) y uno⁽³⁰⁾ incluyó también una breve revisión de casos previos (1/9). Dos publicaciones describieron casos individuales^(32,36), mientras que siete describieron series de casos^(28,30,33-35,37,38), de las cuales sólo una tenía un diseño de casos y controles anidado⁽³⁷⁾.

El primer estudio de la enfermedad en Uruguay fue publicado en 1956⁽²⁸⁾. Este trabajo realizó una investigación seroepidemiológica mediante reacción de fijación del complemento (FC) y reacción de aglutinación en tubo capilar (AC) en 78 personas expuestas laboralmente a ganado (operarios de la playa de faena del Frigorífico Nacional y obreros de la industria de la carne) y en 15 enfermos febriles agudos de causa indeterminada del Instituto de Enfermedades Infecciosas, actual Instituto de Higiene, independientemente de cumplir o no labores de riesgo para fiebre Q. Siete personas de las expuestas laboralmente (7/78, 8,97%) fueron seropositivas con títulos de 1/16, pero sin especificación de tipo de anticuerpo. No se dispuso de información sobre manifestaciones clínicas. De los siete seropositivos, tres fueron evaluados por AC, dos por FC y dos por ambas técnicas. Del total de 15 enfermos febriles agudos, seis fueron seropositivos (6/15, 40,0%) con títulos 1/16 pero sin especificación de tipo de inmunoglobulina. Dos fueron evaluados por FC y cuatro por FC y AC. Sólo uno de ellos, trabajador de frigorífico, manifestó además de la hipertermia, cefaleas, astenia, sudoración y dolores abdominales. De los otros cinco seropositivos, tres realizaban trabajos que pudieron determinar un riesgo ocupacional (un trabajador de frigorífico, un peón de barraca de cueros y un carnicero) y dos carecían de vínculo epidemiológico con ganado.

En 1966 se publicó el primer caso de fiebre Q infantil, ocurrido en 1962 en una niña de 7 años oriunda de Pando, Canelones, con un cuadro encefalítico, manifestaciones bronconeumónicas y síndrome cutáneo caracterizado por múltiples máculas congestivas y equimosis en la piel del tronco y miembros inferiores⁽³²⁾. Dos años luego de su internación, dos muestras de suero conservadas obtenidas en la etapa aguda y convalescente, junto a una muestra colectada transcurridos 27 meses desde la etapa aguda fueron sujetos a una evaluación serológica en la que se estudiaron anticuerpos contra varios agentes virales y bacterianos, entre ellos *C. burnetii* mediante FC. Los títulos obtenidos fueron 1/128, 1/32 y 1/8, respectivamente, sin aclaración del

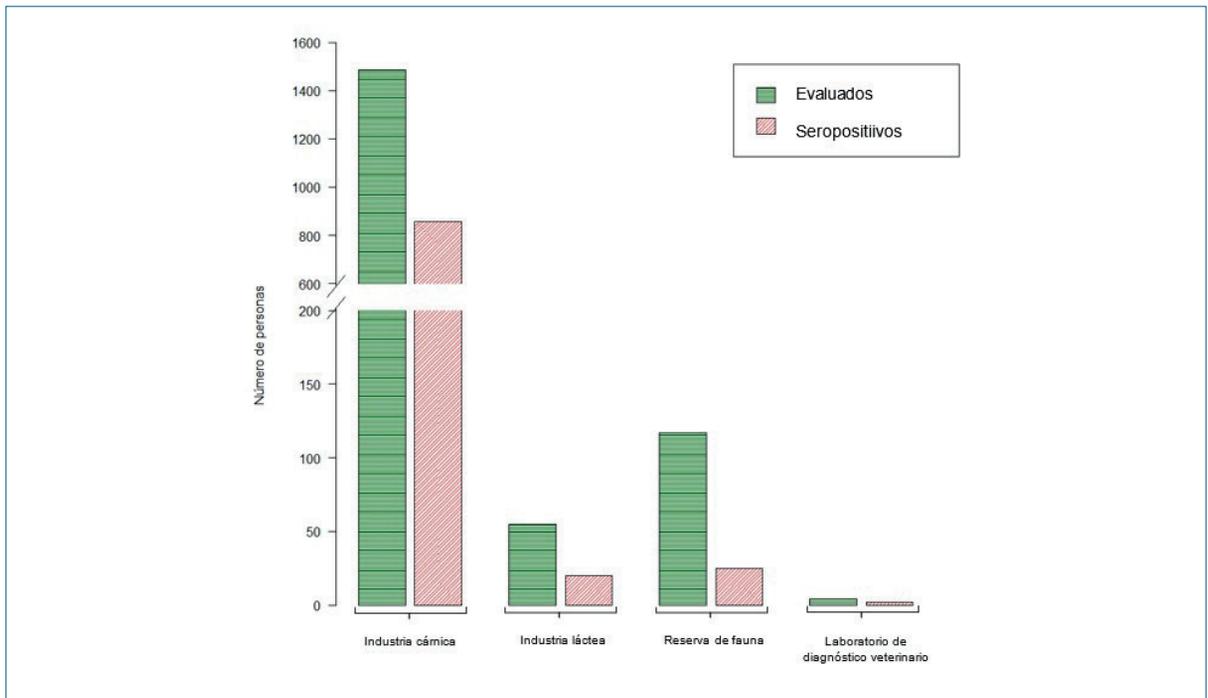


Figura 2. Frecuencia de personas evaluadas y seropositivas a *Coxiella burnetii* según ámbito de ocurrencia laboral.

tipo de inmunoglobulina estudiada. Los antecedentes personales incompletos, fundamentalmente la falta de datos epidemiológicos, impidieron la identificación de la fuente de exposición.

El primer caso de endocarditis por fiebre Q en Uruguay fue reportado en 1994 en un ayudante veterinario de frigorífico que había sido diagnosticado con un soplo sistólico con estenosis aórtica en su niñez⁽³⁶⁾. Fue evaluado por inmunofluorescencia indirecta (IFI) para fiebre Q, presentando un título de 1/64 sin especificación de tipo de anticuerpo.

En 1987 tuvo lugar un brote de fiebre Q en una planta lechera productora de caseinato de sodio⁽³⁵⁾. De los 27 operarios evaluados, siete (25,9%) resultaron seropositivos mediante IFI para detección de anticuerpos IgM anti *C. burnetii*. Los títulos de anticuerpos no fueron reportados. Sólo los siete operarios seropositivos presentaron cuadro clínico, cuyos síntomas predominantes fueron respiratorios, acompañados de hipertermia, cefaleas, sudoración y mialgias.

En el año 1988 se produjo el primer brote de fiebre Q con nexo a un establecimiento agropecuario con bovinos lecheros (tambo)⁽³⁴⁾. Hasta ese momento todos los casos reportados habían ocurrido en establecimientos de faena de rumiantes, o habían estado asociados a la industria cárnica o a la comercialización de carne, excepto el caso en la niñez⁽³²⁾ y dos de los casos descritos en el primer reporte de la enfermedad en el país⁽²⁸⁾, en los que el vínculo epidemiológico no fue establecido.

El brote afectó a cinco adultos, trabajadores de un tambo de Maldonado y sus familiares, que habían visitado el tambo. Todos presentaron un cuadro clínico similar con fiebre, cefaleas, artromialgias, astenia, sudoración y tos. Se detectó IgM anti *C. burnetii* mediante IFI (título en todos los casos de 1/20) sin especificación de la fase antigénica. Se especuló que la infección resultó de la inhalación de material contaminado; ninguno de los afectados había consumido leche cruda.

La evaluación de un brote ocurrido en una reserva de fauna autóctona ubicada en Maldonado incluyó un estudio de casos y controles que involucró a 117 trabajadores (soldados, policías, técnicos y trabajadores de un restaurante ubicado dentro de la reserva)⁽³⁷⁾. Un total de 25 trabajadores (25/117; 21,3%) resultaron seropositivos mediante IFI para IgM (1/50) e IgG (1/200). Todos los trabajadores seropositivos reportaron síntomas clínicos compartibles con fiebre Q como hipertermia (39-42°C), mialgias, cefaleas y dolor ocular, artritis y sudoración. No se reportó sintomatología en los trabajadores seronegativos.

La última publicación sobre la enfermedad investigó un brote en trabajadores de un tambo bovino y técnicos de un laboratorio de diagnóstico veterinario en Colonia⁽³⁸⁾.

Discusión

En 2017 se registró un brote de abortos bovinos en un tambo de Colonia. Los fetos y placentas producto de

estos abortos fueron enviados al laboratorio de la Plataforma de Investigación en Salud Animal de INIA La Estanzuela para investigación diagnóstica. La evaluación histopatológica, la identificación del agente mediante inmunohistoquímica y PCR, sumado al estudio y descarte de otros agentes abortígenos, permitió llegar al diagnóstico etiológico de placentitis y aborto por *C. burnetii*⁽³⁹⁾. Este diagnóstico motivó la notificación al Ministerio de Ganadería Agricultura y Pesca y al Ministerio de Salud Pública, y la consiguiente evaluación serológica de 27 empleados del laboratorio y del tambo que habían tenido algún grado de exposición a los animales abortados o al material remitido para estudio. Se realizó un estudio retrospectivo en el cual se analizó el tipo de inmunoglobulinas (fase II anti *C. burnetii* IgG e IgM) y sus títulos esperados según el momento de la evaluación serológica en referencia a la posible ventana de exposición al ganado lechero abortado. Los resultados de esta investigación sugirieron que la exposición directa o indirecta al ganado abortado pudo haber sido una fuente del agente en estos trabajadores⁽³⁸⁾. Esto motivó la realización de esta revisión histórica de casos de fiebre Q en Uruguay, evaluando sus características epidemiológicas, con especial interés en la fuente probable de exposición. Discutimos además los abordajes diagnósticos disponibles en la actualidad en el país.

El primer estudio de fiebre Q en Uruguay consistió en la investigación epidemiológica de sueros en un grupo de personas expuestas por su actividad laboral y una investigación clínica que permitió la comprobación del primer caso clínico en el país^(28,29). Desde 1956, se han identificado al menos 18 brotes de fiebre Q en trabajadores de frigoríficos y plantas procesadoras de carne mediante FC, AC, microaglutinación en lámina (ML) e IFI^(28-31,33,36). De un total de 1540 personas estudiadas serológicamente, 863 (56,0%) fueron positivas por alguna de estas pruebas (figura 2). Del total de positivas, 585 (585/863; 67,8%) presentaron síntomas compatibles, sin reporte del número de sintomáticos entre los seronegativos. Se registraron tres brotes en el sector lechero, uno en la industria láctea (planta lechera) y dos en tambos, estudiados mediante IFI cuantificando IgM anti *C. burnetii* en los dos primeros brotes e IgG e IgM anti *C. burnetii* fase II en el más reciente. En estos brotes ocurridos en el sector lechero, 20 personas (34,5%) fueron seropositivas de un total de 58 personas evaluadas^(34,35,38). Veintisiete personas del total de analizadas (27/58; 46,5%), y diecisiete del total de seropositivos (17/20; 85,0%), tuvieron síntomas clínicos compatibles con fiebre Q. Uno de estos brotes involucró a dos de cuatro laboratoristas de un laboratorio de diagnóstico veterinario⁽³⁸⁾. Uno de los laboratoristas seropositivos reportó síntomas. Todos estos casos fueron vinculados

epidemiológicamente con exposición a ganado o a material proveniente de ganado.

El único brote con conexión epidemiológica con ruminantes silvestres cautivos se registró en una reserva de flora y fauna autóctona de Maldonado. Un total de 117 trabajadores fueron estudiados por IFI y 25 (21,4%) resultaron seropositivos⁽³⁷⁾. Diecisiete personas del total de seropositivos (17/25, 68,0%) tuvieron síntomas clínicos, mientras que no se reportó el número de personas sintomáticas seronegativas. Se identificó por serología a un lote de venados de campo (*Ozotoceros bezoarticus*) como la fuente de infección más probable, a pesar de que otras fuentes no fueron investigadas y en consecuencia no descartadas⁽³⁷⁾. Una alta mortalidad en el grupo de venados debido a trastornos respiratorios y dificultades al parto se había registrado desde 1990. Entre febrero y diciembre de 2003, un grupo de 20 cabras fue introducido y alojado en un potrero cerca de los venados. Se habían detectado garrapatas en la reserva, pero sin identificación de especie. Durante la última época de parición de los venados (octubre a abril), se registraron mortinatos y muerte de crías recién nacidas. Ningún estudio diagnóstico fue realizado sobre los venados muertos o abortados. Se comprobó una seropositividad del 22,7% de los venados adultos (5/22 sueros analizados) mediante ELISA. Fueron evaluadas cuatro cabras, resultando seronegativas. Se sospechó que los casos de fiebre Q pudieron haber resultado de la inhalación de partículas contaminadas con *C. burnetii* generadas durante tareas de corte de césped y rastillaje de material cortado por el personal que carecía de adecuadas medidas de protección. Del total de trabajadores evaluados (117), 32 (27,3%) realizaban este tipo de tareas. Del total de seropositivos, 17 estaban expuestos a tareas de corte de pasto (17/32; 53,1%), mientras que ocho desempeñaban otras actividades dentro de la estación (8/85; 9,4%). Se estimó una concordancia temporal entre la aparición de los casos de fiebre Q en los trabajadores y la época de parición de los ciervos, momento en el que pudieron haber ocurrido altos niveles de excreción del agente al medio. Se evidenció una asociación significativa entre la realización de actividades que generan la aerolización de materiales o la exposición a los mismos y la presentación de anticuerpos contra *C. burnetii*.

Según el monitoreo de enfermedades profesionales y accidentes de trabajo del BSE en los últimos periodos de reportes (2014-2019) se registraron 18 casos (13 hombres y cinco mujeres) de fiebre Q en Uruguay sobre un total de 1128 casos de enfermedades profesionales declaradas. Este es un monitoreo de patologías adquiridas por la exposición a factores de riesgo durante la realización de actividades laborales de todos los trabajadores dependientes, y de aquellos independientes que

cuenten con un seguro a tal efecto donde están contemplados todos los grupos de trabajo del Ministerio de Trabajo y Seguridad Social. Todos los casos de fiebre Q fueron registrados en el litoral sur del país y fueron vinculados a la industria frigorífica o a actividades de ganadería o agricultura. La limitada información disponible impidió caracterizar estos casos en detalle. La información de este monitoreo no reporta los criterios diagnósticos, por ejemplo, si fue basado en serología y acompañado también por clínica, haciendo poco clara la definición de estos casos.

La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión fueron estudios epidemiológicos descriptivos, solo un trabajo planteó un abordaje analítico-observacional mediante un estudio de casos y controles que permitió identificar factores asociados con la ocurrencia de la enfermedad⁽³⁷⁾. Según las publicaciones incluidas en la revisión, la mayoría de los brotes fueron vinculados a factores de riesgo derivados de la organización del trabajo, fundamentalmente exposición a ovinos y bovinos en frigoríficos, y en menor medida a bovinos en establecimientos productores de leche. Todos los brotes de fiebre Q registrados en Uruguay han asumido la inhalación de partículas contaminadas como la vía más probable de transmisión. No existen reportes que sospechen infecciones por ninguna otra de las posibles vías de infección.

Por su manifestación clínica poco específica y el complejo diagnóstico de la enfermedad, los datos epidemiológicos (exposición a rumiantes) son de fundamental importancia⁽⁴⁰⁾. Al tratarse de una bacteria altamente infecciosa, su cultivo se debe realizar bajo niveles III de seguridad biológica, condiciones disponibles sólo en un limitado número de centros de referencia y ninguno hasta el momento habilitado en Uruguay. El aislamiento no se incluye en la práctica de rutina diagnóstica porque, además de ser riesgoso, insume un prolongado tiempo de cultivo⁽⁴¹⁾. El diagnóstico de la enfermedad se realiza más frecuentemente de forma indirecta. Las pruebas serológicas incluyen ML, FC, ELISA, e IFI. La IFI es el método diagnóstico de referencia para fiebre Q, incluso mediante la evaluación de puntos únicos de muestreo^(1,42). La seroconversión mediante el análisis de muestras pareadas, o incrementos marcados de al menos cuatro veces el valor inicial de las inmunoglobulinas, son fuertes indicativos de exposición reciente.

Debido a la variación de los lipopolisacáridos de la membrana externa, *C. burnetii* tiene diferentes fases antigénicas (fase I y II), que determinan la formación de diversos tipos de anticuerpos (fase II anti *C. burnetii* IgG e IgM y fase I anti *C. burnetii* IgG, IgM e IgA). El perfil de inmunoglobulinas es empleado para distinguir entre exposiciones agudas y crónicas a *C. burnetii*

y así estimar la ventana de exposición al agente. Por ejemplo, las exposiciones recientes se caracterizan por una reacción inmunológica contra antígenos de fase II, mientras que los anticuerpos antifase I predominan en las exposiciones de larga data^(43,44). Las estimaciones sobre la cinética de anticuerpos se han construido en base a datos de casos clínicos de fiebre Q^(14,22). No hay estudios disponibles sobre la cinética de la respuesta humoral en casos asintomáticos, que son, de hecho, el resultado más frecuente de la infección por *C. burnetii*. Los anticuerpos IgM fase II son los primeros en aparecer próximo a las dos semanas siguientes a la infección, pero son rápidamente superados por IgG II⁽⁴⁴⁾. El pico de IgM II se da a las cuatro semanas posinfección y empieza gradualmente a decaer, mientras que los anticuerpos IgG antifase II tienen mayor persistencia, incluso de años. IgG antifase I aparece de forma más tardía y alcanza su pico a las 24 semanas posinfección⁽⁴⁴⁾. En formas crónicas de la enfermedad, como las endocarditis, se encuentran altos niveles de IgG anti fase I e IgA anti fase I⁽⁴³⁾.

El análisis completo del perfil de inmunoglobulinas provee un panorama mucho más informativo sobre el momento de exposición⁽¹⁸⁾. Las pruebas serológicas, incluyendo FC, ELISA e IFI presentan niveles adecuados de sensibilidad y especificidad. Entre estas, la IFI es la que presenta niveles más altos de ambos indicadores⁽⁴⁵⁾. Por su lado, el ELISA y la FC han evidenciado algunas deficiencias puntuales en los niveles de sensibilidad para la detección de anticuerpos anti *C. burnetii* fase II y fase I, respectivamente⁽⁴⁵⁾. Asimismo, el ELISA puede dar reacciones cruzadas frente a infecciones con otras bacterias intracelulares como *Legionella* o *Bartonella*⁽⁶⁾. Si bien la IFI es usada como la técnica de referencia, se sugiere el uso concomitante de PCR para la detección de ADN de *C. burnetii* en sangre o suero para identificar pacientes con exposición reciente en los cuales la seroconversión aún no ha ocurrido, o aquellos que recién están desarrollando anticuerpos y presentan muy bajos niveles de IgM fase II^(1,43). El uso complementario de las técnicas moleculares y serológicas parece ser el camino más adecuado a seguir en un abordaje diagnóstico. Mientras que la PCR es útil en las primeras fases de la infección, cuando las evaluaciones serológicas fallan en la detección de los anticuerpos, el ADN de *C. burnetii* se vuelve indetectable en las muestras de sangre a medida que la respuesta inmune se desarrolla, y es cuando la investigación serológica es clave⁽⁴⁶⁾. La sensibilidad y la especificidad alcanzada por las PCR a tiempo final y a tiempo real son superiores a las obtenidas por las pruebas serológicas, especialmente aquellos protocolos que investigan segmentos genómicos que se encuentran en copias múltiples en el genoma (por ejemplo *IS1111*), lo que permite

alcanzar incluso mayor sensibilidad de detección en comparación con evaluaciones de genes en copia única (por ejemplo *Com1*).

Actualmente en Uruguay el diagnóstico se basa en serología por IFI y ELISA para los anticuerpos IgM e IgG fase I y II, el cual es realizado mediante kits importados en al menos tres laboratorios. No hay ningún laboratorio de diagnóstico humano que realice abordajes moleculares, por lo tanto no es posible la comprobación del patógeno en muestras clínicas humanas en el país. Sin embargo, en el campo veterinario se han realizado avances en este sentido, contando con una prueba de PCR a tiempo final para detección de *C. burnetii* en muestras de abortos bovinos en INIA, experiencia que podría ser capitalizada por laboratorios de humanos. El diagnóstico temprano, y por tanto la pronta implementación de tratamientos antibióticos, puede reducir la morbilidad asociada a los casos de fiebre Q y la proporción de casos que requieren hospitalización⁽⁴⁷⁾.

Si bien existe evidencia acerca de la presencia de *C. burnetii* en Uruguay causando casos de fiebre Q desde hace más de medio siglo, este patógeno no parece estar comúnmente incluido dentro del abanico de agentes causales considerados por el personal médico ante casos clínicos con sintomatología compatible con fiebre Q. Los seres humanos cohabitamos en una relación compleja e interdependiente con animales de compañía, silvestres y de producción, de los que dependemos para nuestra alimentación y sustento, así como con los ecosistemas en los que nos alojamos. La presente revisión de casos de fiebre Q en Uruguay muestra fundamentalmente la exposición asociada al tipo laboral. Una estrecha colaboración entre médicos especialistas en salud ocupacional y aquellos del primer nivel de atención, infectólogos, y veterinarios parece ser esencial en el combate a las zoonosis desde la perspectiva de la salud pública.

Las enfermedades zoonóticas pueden transmitirse directamente por contacto con los animales, por el consumo de alimentos o por el contacto con el ambiente contaminado, así como también por la acción indirecta de vectores. Existen más de 800 patógenos zoonóticos⁽⁴²⁾ que son responsables anualmente de más de dos millones de muertes y de causar enfermedad en más de dos mil millones de personas⁽⁴⁸⁾. Las zoonosis son una problemática en ascenso, más de tres cuartos de los patógenos que afectan a humanos surgidos en las últimas décadas tienen conexión con animales⁽⁴⁹⁾. En los últimos años se ha puesto énfasis sobre la importancia del vínculo entre las enfermedades en los animales, la salud pública y el medio ambiente, reflejado esto en el relativamente reciente tratamiento de la salud como un concepto único, bajo el lema de “una salud” (“*One Health*”)⁽⁵⁰⁾.

Conclusiones

Existe evidencia de *C. burnetii* causando fiebre Q en Uruguay desde el año 1956. El diagnóstico presuntivo de esta afección zoonótica se vería facilitado en humanos al tener presente sus características epidemiológicas y el riesgo laboral. La fiebre Q debería considerarse dentro del abanico de enfermedades potenciales en pacientes con cuadros febriles de origen desconocido, especialmente en aquellos con algún tipo de conexión epidemiológica con rumiantes y sus productos. En todos los brotes de fiebre Q registrados hasta el momento se asumió la inhalación de partículas contaminadas como mecanismo de infección. Si bien las infecciones por otras vías no se han reportado ni sospechado localmente, estas vías infrecuentes de infección no deberían desestimarse.

Agradecimientos

A Alejandra Díaz de la biblioteca de INIA La Estanzuela y al personal de biblioteca de Facultad de Veterinaria (UdelaR) por su asistencia durante la búsqueda bibliográfica.

Summary

Q fever is a globally distributed zoonosis caused by the bacterium *Coxiella burnetii*. Bovines, sheep and goats are the most frequent source of infection in humans, and it is mandatory for the latter to report the disease to the Ministry of Public Health. We reviewed the literature describing cases of Q fever in humans in Uruguay, focusing on epidemiological characteristics, and we discussed the diagnostic tests locally available. Nine published studies were included in the review, as well as the information in the professional diseases registry. 2,715 people with a suspicion of Q fever were collectively analyzed between 1956-2019, 959 (55.3%) of them being seropositive. Diagnosis were based on serology, clinical examination and/or a history of exposure while working. Epidemiologically, the cattle or material originating in it were considered as the most probable sources of exposure in most cases. Depending on the context cases arose, which were not systematically reported, they were mainly caused by exposure to sheep and cows in meat processing plants or in the meat chain (positive/evaluated: 863/1540; seropositive or symptomatic: 585); and to a lesser extent dairy cattle [milk sector (positive/evaluated: 20/58; symptomatic seropositive: 17) and diagnostic laboratory (positive/evaluated: 2/4; symptomatic seropositive: 1)] or wild ruminants (positive/evaluated: 25/117; symptomatic seropositive: 17). Hyperthermia, headaches and sweating were reported. In all cases inhalation was adopted as the source of infection. Today, there are no PCR tests to detect *C. burnetii* in humans available locally, what

constitutes a limitation to diagnosis, in particular in early stages. Interdisciplinary collaboration between animal and human health professionals is key to approach this zoonosis.

Resumo

A febre Q é uma zoonose mundial causada por *Coxiella burnetii*. Bovinos, ovinos e caprinos são a fonte mais frequente de infecção em humanos, nos quais a doença é de notificação compulsória ao Ministério da Saúde Pública. Revisamos as publicações que descrevem casos de febre Q em humanos no Uruguai, enfocando em suas características epidemiológicas, e discutimos os testes diagnósticos disponíveis localmente. Foram incluídos nove trabalhos publicados e informações do registro de doenças ocupacionais. Foram analisadas 2.715 pessoas com suspeita de febre Q entre 1956-2019, das quais 959 (35,3%) eram soropositivas. Os diagnósticos foram baseados na sorologia, sintomas e/ou história de exposição ocupacional. Do ponto de vista epidemiológico, o gado ou material proveniente de gado foram considerados as fontes mais prováveis de exposição na maioria dos casos. De acordo com o lugar de ocorrência, não notificado sistematicamente, os casos foram registrados principalmente por exposição a ovinos e bovinos em matadouros ou na cadeia da carne (positivos/avaliados: 863/1540; soropositivos sintomáticos: 585); e em menor proporção gado leiteiro [setor leiteiro (positivo/avaliado: 20/58; soropositivo sintomático: 17) e laboratório de diagnóstico (positivo/avaliado: 2/4; soropositivo sintomático: 1)], ou ruminantes silvestres (soropositivo/avaliado: 25/117; soropositivos sintomáticos: 17). Hipertermia, dores de cabeça e sudorese foram relatados. A inalação foi assumida como via de infecção em todos os casos. Atualmente, os testes de PCR para detecção de *C. burnetii* em humanos não estão disponíveis localmente, sendo uma limitação no diagnóstico, principalmente em estágios iniciais. A colaboração interdisciplinar de profissionais de saúde humana e animal é essencial no enfrentamento dessa zoonose.

Bibliografía

- Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(1):115-90.
- Conti Díaz IA. Enfermedades emergentes y reemergentes en Uruguay. *Rev Méd Urug* 2001; 17:180-99.
- World Organization for Animal Health. OIE-Listed diseases, infections and infestations in force in 2020. Disponible en: <https://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/oie-listed-diseases-2021/> [Consulta: 9 enero 2021].
- Centers for Disease Control and Prevention. Bioterrorism agents/ diseases by category. Q fever fact sheet. 2020 Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>. [Consulta: 9 enero 2021].
- Whitney EA, Massung RF, Candee AJ, Ailes EC, Myers LM, Patterson NE, et al. Seroepidemiologic and occupational risk survey for *Coxiella burnetii* antibodies among US veterinarians. *Clin Infect Dis* 2009; 48(5):550-7.
- Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:518-53.
- Hatchette TF, Hudson RC, Schlech WF, Campbell NA, Hatchette JE, Ratnam S, et al. Goat-associated Q fever: a new disease in Newfoundland. *Emerg Infect Dis* 2001; 7(3):413-9.
- Signs KA, Stobierski MG, Gandhi TN. Q fever cluster among raw milk drinkers in Michigan, 2011. *Clin Infect Dis* 2012; 55(10):1387-9.
- Cerf O, Condrón R. *Coxiella burnetii* and milk pasteurization: an early application of the precautionary principle? *Epidemiol Infect* 2006; 134(5):946-51.
- Langley JM, Marrie TJ, Leblanc JC, Almudevar A, Resch L, Raoult D. *Coxiella burnetii* seropositivity in parturient women is associated with adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1):228-32.
- Milazzo A, Hall R, Storm PA, Harris RJ, Winslow W, Marmion BP. Sexually transmitted Q fever. *Clin Infect Dis* 2001; 33(3):399-402.
- Somma Moreira RE, Caffarena RM, Pérez G, Somma Saldías S, Monteiro M. Fiebre Q. *Adel Microbiol Enf Infec* 1988; 7: 61-83.
- Kersh GJ, Priestley R, Massung RF. Stability of *Coxiella burnetii* in stored human blood. *Transfusion* 2013; 53(7):1493-6.
- Tissot-Dupont H, Amadei MA, Nezri M, Raoult D. Wind in november, Q fever in december. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1264-9.
- Nusinovici S, Hoch T, Brahim ML, Joly A, Beaudeau F. The effect of wind on *Coxiella burnetii* transmission between cattle herds: a mechanistic approach. *Transbound Emerg Dis* 2017; 64(2):585-92.
- Hechemy KE. History and prospects of *Coxiella burnetii* research. En: Toman R, Heinzen RA, Samuel JE, Mege JL, eds. *Coxiella burnetii: recent advances and new perspectives in research of the Q fever bacterium*. Dordrecht: Springer, 2012.
- de Alarcón A, Villanueva JL, Viciano P, López-Cortés L, Torronteras R, Bernabeu M, et al. Q fever: epidemiology, clinical features and prognosis. A study from 1983 to 1999 in the South of Spain. *J Infection* 2003; 47(2):110-6.
- Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE, Graves S, Hartzell J, Kersh GJ, et al. Diagnosis and management of Q fever--United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62(RR-03):1-30.
- Olson JG, Jones FR, Blair PJ. *Coxiella burnetii*. En: Gillespie SH, Hawkey PM, eds. *Principles and practice of clinical bacteriology*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2006:457-60.
- Raoult D, Marrie TJ, Mege JL. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(4):219-26.
- Wegdam-Blans MC, Kampschreur LM, Delsing CE, Bleeker-Rovers CP, Sprong T, van Kasteren ME, et al; The Dutch

- Q fever consensus group. Chronic Q fever: review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. *J Infect* 2012; 64:247-59.
22. Wielders CC, van Loenhout JA, Morroy G, Rietveld A, Notermans DW, Wever PC, et al. Long-term serological follow-up of acute Q-fever patients after a large epidemic. *PLoS One* 2015; 10(7):e0131848.
 23. van Roeden SE, Wever PC, Kampschreur LM, Gruteke P, van der Hoek W, Hoepelman AIM, et al. Chronic Q fever-related complications and mortality: data from a nationwide cohort. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25(11):1390-8.
 24. Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001; 33(3):312-6.
 25. Kampschreur LM, Dekker S, Hagenaaers JC, Lestrade PJ, Renders NH, de Jager-Leclercq MG, et al. Identification of risk factors for chronic Q fever, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2012; 18(4):563-70.
 26. Ayres JG, Smith EG, Flint N, Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, et al. Protracted fatigue and debility after acute Q fever. *Lancet* 1996; 347:978-9.
 27. van Asseldonk MA, Prins J, Bergevoet RH. 2013. Economic assessment of Q fever in the Netherlands. *Prev Vet Med* 2013; 112(1-2):27-34.
 28. Salveraglio FJ, Bacigalupi JC, Srulovich S, Viera O. Comprobación epidemiológica y clínica de la fiebre Q en el Uruguay. *AnFaMed* 1956; 41(3/4):131-8.
 29. Salveraglio FJ, Bacigalupi JC, Srulovich S, Viera O. Investigation of Q fever in Uruguay. *Hoja Tisiológica* 1956; 16(2):104-17.
 30. Somma Moreira RE, Caffarena RM, Pérez G, Somma Saldías S, Monteiro M. Fiebre Q en Uruguay. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1987; 29(3):168-73.
 31. Somma Moreira RE, Caffarena RM, Pérez G, Somma Saldías S, Monteiro M. Analysis of Q fever in Uruguay. *Rev Infect Dis* 1987; 9(2):386-7.
 32. Peluffo E, Bauzá CA, Somma Moreira RE, Vallone EF, de Vallone RM, Tosí HC. Fiebre Q en el niño: primer caso nacional. *Arch Pediatr Urug* 1966; 37:1-8.
 33. Ortiz Molina H, Caffarena RM, Somma Moreira RE. Fiebre Q: tres brotes en un frigorífico del Uruguay. *Vet Argentina* 1987; 4(31):58-63.
 34. Braselli AT, Somma Moreira RE, Pérez G. Brote familiar de fiebre Q. *Rev Méd Urug* 1989; 110-4.
 35. Resbani JC, Somma Moreira RE, Caffarena RM, Huertas E, Pérez G. Fiebre Q: brote en una planta lechera en Uruguay. *Vet Argentina* 1993; 10:161.
 36. Moreira Eglinger LE, Braselli AT. Fiebre Q: endocarditis a *Coxiella burnetii*. Primera comunicación nacional. *Rev Méd Urug* 1994; 10:131-7.
 37. Hernández S, Lyford-Pike V, Alvarez ME, Tomasina F. Q fever outbreak in an experimental wildlife breeding station in Uruguay. *Rev Patol Trop* 2007; 36(2):129-40.
 38. Rabaza A, Giannitti F, Fraga M, Macías-Rioseco M, Corbellini LG, Riet-Correa F, et al. Serological evidence of human infection with *Coxiella burnetii* after occupational exposure to aborting cattle. *Vet Sci* 2021; 8(9):196.
 39. Macías-Rioseco M, Riet-Correa F, Miller MM, Sondgeroth K, Fraga M, Silveira C, et al. Bovine abortion caused by *Coxiella burnetii*: report of a cluster of cases in Uruguay and review of the literature. *J Vet Diagn Invest* 2019; 31(4):634-9.
 40. Alves J, Almeida F, Duro R, Ferraz R, Silva S, Sobrinho-Simões J, et al. Presentation and diagnosis of acute Q fever in Portugal—A case series. *IDCases* 2016; 7:34-7.
 41. Berri M, Laroucau K, Rodolakis A. The detection of *Coxiella burnetii* from ovine genital swabs, milk and fecal samples by the use of a single touchdown polymerase chain reaction. *Vet Microbiol* 2000; 72(3-4):285-93.
 42. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. Atlanta, GA: CDC. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/agent/agent-list-category.asp#b> [Consulta: 9 enero 2021].
 43. Fournier PE, Raoult D. Predominant immunoglobulin A response to phase II antigen of *Coxiella burnetii* in acute Q fever. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6(2):173-7.
 44. Dupont HT, Thirion X, Raoult D. Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1(2):189-96.
 45. Herremans T, Hogema BM, Nabuurs M, Peeters M, Wegdam-Blans M, Schneeberger P, et al. Comparison of the sero-performance of IFA, CFA, and ELISA assays for the sero-diagnosis of acute Q fever by quality assessment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75(1):16-21.
 46. Schneeberger PM, Hermans MH, van Hannen EJ, Schellekens JJ, Leenders AC, Wever PC. Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17(2):286-90.
 47. Schimmer B, Dijkstra P, Vellema P, Schneeberger PM, Hackert R, ter Schegget R, et al. Sustained intensive transmission of Q fever in the south of the Netherlands, 2009. *Euro Surveill* 2009; 14(19):19210.
 48. Grace D, Mutua F, Ochungo P, Kruska R, Jones K, Brierley L, et al. Mapping of poverty and likely zoonoses hotspots. London: International Livestock Research Institute, 2012.
 49. Dehove A. One world, one health. *Transbound Emerg Dis* 2010; 57(1-2):3-6.
 50. De Giusti M, Barbato D, Lia L, Colamesta V, Lombardi AM, Cacchio D, et al. Collaboration between human and veterinary medicine as a tool to solve public health problems. *Lancet Planet Health* 2019; 3(2):e64-e65.

Contribución de autores

Ana Rabaza: ORCID 0000-0002-9713-0797. Concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Federico Giannitti: ORCID 0000-0001-8799-6848. Análisis, interpretación de los resultados, redacción, revisión crítica.

Martín Fraga: ORCID 0000-0003-3390-9723. Interpretación de los resultados, revisión crítica.

Claudia Pérez-Lorenzo: ORCID 0000-0002-0027-6088. Interpretación de los resultados, revisión crítica.

Darío Hirigoyen: ORCID 0000-0001-9973-0158. Concepción, diseño, análisis, interpretación de los resultados, revisión crítica.