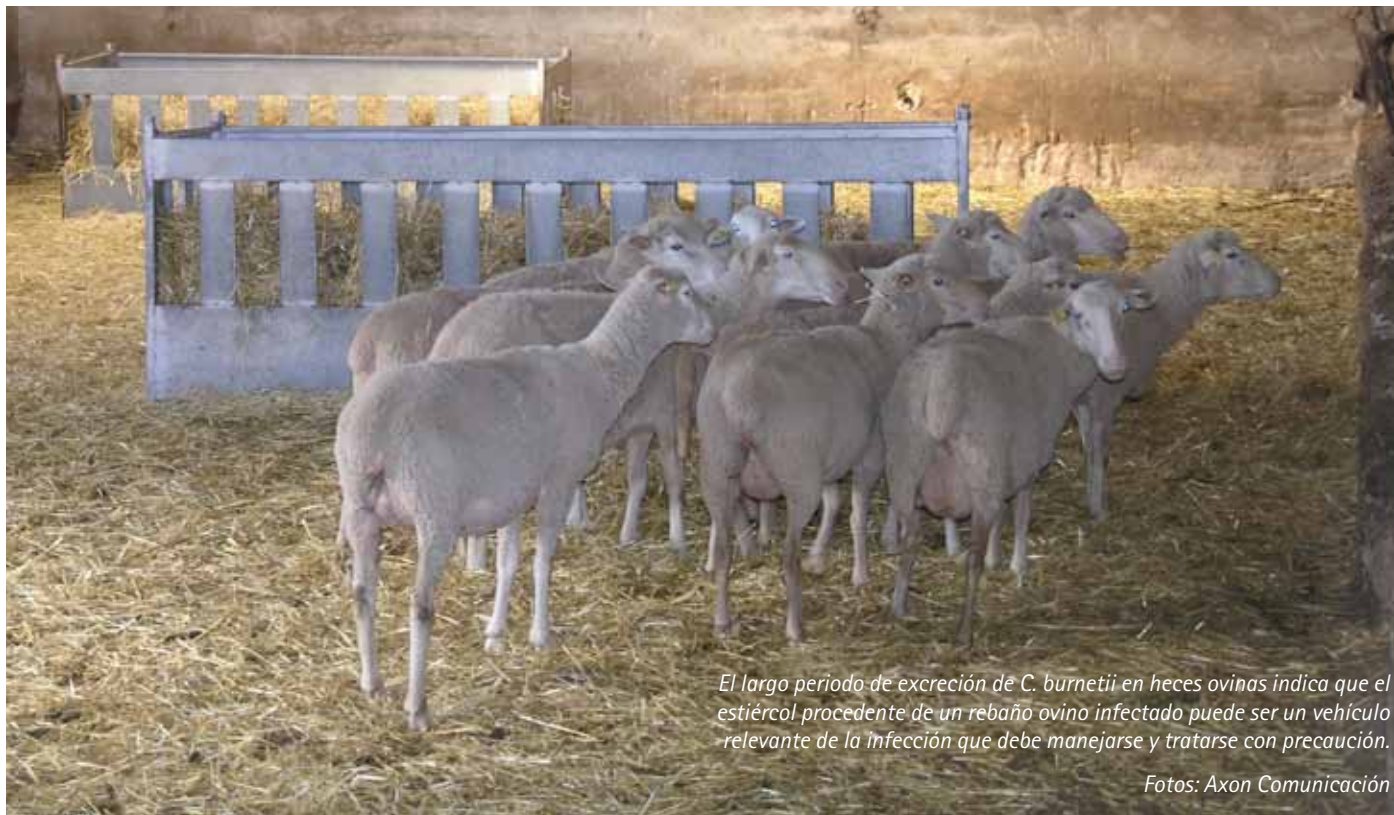


Epidemiología y control de la Fiebre Q

Ana L. García-Pérez, Francisco Ruiz-Fons, Ianire Astobiza, Jesús F. Barandika, Ana Hurtado, Ramón A. Juste
Dpto De Sanidad Animal, Neiker-Instituto Vasco De Investigación Y Desarrollo Agrario

PONENCIA PRESENTADA EN EL XIV CONGRESO INTERNACIONAL ANEMBE DE MEDICINA BOVINA



*El largo periodo de excreción de *C. burnetii* en heces ovinas indica que el estiércol procedente de un rebaño ovino infectado puede ser un vehículo relevante de la infección que debe manejarse y tratarse con precaución.*

Fotos: Axon Comunicación

La fiebre Q es causada por la bacteria *Coxiella burnetii*, microorganismo de distribución mundial y que afecta a varias especies animales, incluyendo el hombre. Se mantiene en la naturaleza a través de dos ciclos, un ciclo doméstico del que forman parte los animales de granja y los animales de compañía (perros, gatos), y un ciclo silvestre en el que está implicada la fauna silvestre y las garrapatas.

Según el Real Decreto 617/2007 la fiebre Q es una enfermedad sujeta a comunicación obligatoria (Anexo 1, B, Orden ARM/831/2009, de 27 de marzo; BOE 4/4/2009).

En el ganado bovino la infección por *C. burnetii* origina problemas de infertilidad y mamitis. En el ganado ovino y caprino da lugar a abortos, endometritis, infertilidad, partos prematuros y un bajo peso de las crías, llegando a afectar hasta el 50% del rebaño. Los abortos por *C. burnetii* son tardíos, hacia el final de la gestación, y frecuentemente los animales presentan retención placentaria. La placentitis es el síntoma más característico. La placenta es más densa y puede contener grandes cantidades de exudado amarillento-marrón. Los

animales no gestantes raramente muestran síntomas tras la primera infección, y aunque se sabe que la vía de infección más frecuente es la respiratoria, la coxiellosis en animales no causa alteraciones de tipo respiratorio, ni problemas hepáticos o cardíacos en infecciones de tipo crónico, como en la especie humana, sino que se localiza en el aparato reproductivo de la hembra, incluida la glándula mamaria, desde donde la infección se eliminará al medio ambiente una vez que los animales estén gestantes.

En un análisis de los brotes de fiebre Q en humana durante los últimos años, se considera que el ganado ovino y caprino es la fuente principal de contagio para el hombre (Angelakis y Raoult, 2010). Algunos estudios serológicos realizados en España han puesto de manifiesto una alta seroprevalencia en el ganado vacuno de la Comunidad de Madrid (66.9%), y en el ganado caprino de la Comunidad de Canarias (32.7%) (Pascuai-Velasco, 1996), pero, en general, los estudios realizados hasta la fecha son escasos. Hoy en día el estudio de la fiebre Q está tomando un nuevo impulso debido al grave brote ocurrido en Holanda (Van den Brom y

Vellema, 2009). En el País Vasco, en un estudio serológico reciente sobre la distribución de *C. burnetii* en especies de rumiantes en manejo extensivo se ha comprobado que la seroprevalencia en las explotaciones ovinas es más alta (73.9%) que en ganado vacuno de carne (42.9%) o en caprino (45.5%), al igual que la seroprevalencia individual, más alta en ovino (12.3%) que en el resto de especies (8.3% en caprino, 6.6% en vacuno de carne) (Ruiz-Fons y cols., 2010).

En el ganado vacuno lechero hemos encontrado un 48.2% de explotaciones con al menos un animal seropositivo, y una seroprevalencia individual media del 6.5% (datos no publicados). Si bien las seroprevalencias halladas en el ganado caprino y vacuno son inferiores a las del ovino, a la vista de los resultados, estas especies también parecen tener relevancia en el ciclo doméstico de transmisión de fiebre Q al hombre (Tabla 1). En explotaciones con diagnóstico de fiebre Q se han observado seroprevalencias en torno al 50% en ganado ovino (Astobiza y cols., 2010a), 75% en ganado caprino (NEIKER, servicio de diagnóstico), y en torno al 50% en ganado vacuno (Ruiz-Fons y cols., 2009). En rumiantes domésticos existe un porcentaje de animales infectados que no seroconvierte (Rodolakis y cols., 2007; Rousset y cols., 2009).

La infección por *C. burnetii* se diagnostica confirmando la presencia del agente en muestras de fetos y sobre todo de placentas procedentes de brotes de abortos donde la carga bacteriana es elevada y las lesiones son importantes

También se ha demostrado que la infección está presente en otros animales domésticos (Lang, 1990; Pascual Velasco, 1996), si bien su importancia parece ser mucho menor. Así mismo, la infección se ha detectado en numerosos animales silvestres cuya importancia parece radicar en su papel como reservorio, manteniendo y difundiendo la infección a través de las garrapatas. Se han involucrado diferentes especies debido a evidencias serológicas y moleculares. Así recientemente se ha detectado su presencia en ratones domésticos y ratones de campo en el entorno de las explotaciones ovinas (Barandika y cols., 2007) y en cérvidos del sur y norte de España (Ruiz-Fons y cols., 2008). Resultados recientes de nuestro grupo

Especie	Seroprevalencia explotaciones		Seroprevalencia individual	
	Nº	Nº Pos (%)	Nº	Nº Pos (%)
Vacuno leche	193	93 (48,2)	2.692	176 (6,5)
Vacuno carne	42	18 (42,9)	618	41 (6,6)
Ovino	46	34 (73,9)	1.298	160 (12,3)
Caprino	11	5 (45,5)	109	9 (8,3)

Tabla 1. Seroprevalencia de la Fiebre Q en las especies de rumiantes domésticos en el País Vasco.

analizando por PCR muestras de bazo y/o pulmón también apuntan a otras especies como el jabalí, el corzo, la liebre europea y algunas especies de aves rapaces como posibles participantes en el ciclo silvestre de *C. burnetii*, presentando prevalencias de entre el 4.3% y el 14.3%, dependiendo de la especie analizada (Astobiza y cols., 2010b).

Por otra parte, la fiebre Q está incluida en el grupo de enfermedades transmitidas por garrapatas, pero el papel de las garrapatas en la epidemiología de la fiebre Q es complejo y controvertido, y aparentemente, su mayor importancia podría ser como reservorio de la infección (Pascual Velasco, 1996). En España, el primer aislamiento a partir de garrapatas, y asociado a los primeros casos de fiebre Q, fue a finales de los años 40 y principios de los 50, siendo las principales especies implicadas de los géneros *Hyalomma* (*H. marginatum* y *H. excavatum*) y *Rhipicephalus* (*R. bursa* y *R. sanguineus*). Más recientemente con la aplicación de técnicas moleculares se ha observado la presencia de DNA de *C. burnetii* en diversas especies de garrapatas. Así, Toledo y cols. (2008) en la zona centro de España encontraron un 7% de garrapatas de la vegetación positivas, siendo las garrapatas del género *Hyalomma* las que mostraban una prevalencia más alta. En algunas zonas del Norte de España como el País Vasco, por el contrario, no parece que las garrapatas jueguen un papel importante ya que su presencia ha sido detectada a niveles mínimos (Barandika y cols., 2008), si bien es cierto que las garrapatas del género *Hyalomma* no son frecuentes.

Desde el punto de vista epidemiológico es importante destacar que, en rumiantes, la gestación parece ser un momento crítico para la reactivación de la infección con eliminación de numerosas bacterias con

Especie	Periodo de eliminación de <i>C. burnetii</i>	
	Heces	Leche
Vacuno	-	32 meses
Ovino	5 meses	4 meses
Caprino	20 días	4 meses

Tabla 2. Periodo de excreción de *Coxiella burnetii* en las diferentes especies de rumiantes domésticos.

el feto, la placenta y fluidos amnióticos, tanto en el caso de que se produzca el aborto, como durante el parto normal (Woldehiwet, 2004; Astobiza y cols., 2010a). Además se produce la excreción de *C. burnetii* por la orina, heces, así como por el calostro y la leche. También se ha detectado en el semen, la lana, el pelo de los animales, estiércol y otros objetos inanimados (fómites), siendo éstos también fuente de contagio (Maurin y Raoult, 1999).

Tras el aborto o el parto, los periodos de eliminación varían entre las especies animales, pero está descrito que las vacas eliminan *C. burnetii* de forma prolongada durante varios meses y durante años sucesivos, por lo que representan un riesgo mayor de perpetuar la infección si se compara con el ganado caprino y ovino (Woldehiwet, 2004). Así los trabajos de Rodolakis y cols. (2007) y Guatteo y cols. (2007a) muestran que el ganado vacuno elimina *C. burnetii* principalmente a través de leche, sin embargo en el ganado ovino, las heces y el moco vaginal son las principales vías de eliminación de la bacteria al exterior (Rodolakis y cols., 2007; Astobiza y cols., 2010a). Por ejemplo, una vez que las ovejas abortan, o cuando paren normalmente aún estando infectadas, liberan bacterias durante al menos 5 meses en heces, 4 en leche y varias semanas a través de los fluidos vaginales, siendo el porcentaje de animales eliminadores en el rebaño muy elevado (Astobiza y cols., 2010a). Por lo tanto, la época de partos puede resultar altamente contagiosa para los animales que no han tenido contacto previo con la infección, así como para las personas que acceden al entorno de la explotación. En la Tabla 2 se comparan los tiempos de excreción de *C. burnetii* en las diferentes especies.

El largo periodo de excreción de *C. burnetii* en heces ovinas indica que el estiércol procedente de un rebaño ovino infectado puede ser un vehículo relevante de la infección que debe manejarse y tratarse con precaución (Berrí y cols., 2003). Otra cuestión importante que afecta al ganado vacuno es la presencia de infecciones persistentes en alrededor de un 20% de vacas lecheras examinadas (Guatteo y cols., 2007b), lo que implica una continua eliminación de bacterias por la leche, por lo que estos autores han denominado a

este tipo de animales "heavy shedders" o super-eliminadores, que también presentan elevados títulos de anticuerpos por lo que podrían ser identificados mediante técnicas serológicas. Sin embargo la detección de los animales eliminadores de *C. burnetii* no puede basarse únicamente en técnicas serológicas, ya que, tal y como se ha comentado anteriormente, un importante porcentaje de animales no seroconvierte (Rodolakis y cols., 2007). Por lo tanto la combinación de técnicas moleculares y serológicas (PCR y ELISA) garantiza la identificación de animales infectados, algo fundamental en el caso de implantarse medidas de control y/o erradicación.

Diferentes autores estiman que entre 1 y 10 bacterias podrían provocar una infección en humanos. El periodo de incubación es aproximadamente de 2 a 3 semanas y el hombre se contagia por lo general tras la inhalación de aerosoles contaminados que diseminan la bacteria en establecimientos donde se manejan animales, a través del polvo contaminado a partir de tejidos placentarios, líquidos del parto y excretas de animales infectados. Existe un riesgo profesional, para ganaderos, veterinarios, personal de mataderos y de laboratorios. Según varios estudios, la infección por ingestión de leche y derivados lácteos contaminados es un factor menor en la transmisión de *C. burnetii*, ya que las temperaturas de pasteurización de la leche y, probablemente, el proceso de curado de los quesos eliminan la bacteria. Por otra parte, se han observado casos en humanos en los que no se ha podido demostrar el contacto directo con animales; se sabe que las partículas aéreas que contienen los microorganismos pueden ser transportadas por el viento a gran distancia, incluso a más de

800 m y que permanecen viables en condiciones adversas durante largo tiempo, lo que explicaría la falta de antecedentes de contacto con animales en algunos pacientes. *C. burnetii* es muy resistente en la naturaleza y puede sobrevivir durante varias semanas en zonas donde haya habido animales. Se ha llegado a aislar *C. burnetii* en suelos donde se habían retirado los animales 6 meses antes (Maurin y Raoult, 1999).

La infección por *C. burnetii* se diagnostica confirmando la presencia del agente en muestras de fetos y placentas procedentes de brotes de abortos. La muestra de placenta es fundamental para el diagnóstico laboratorial, ya que la infección suele focalizarse a nivel de placenta, donde la carga bacteriana es elevada y las lesiones son importantes. Una simple tinción de Stamp, es decir, la observación de bacterias de morfología compatible con *Coxiella* spp. en una impronta de placenta, proporciona información de gran valor de forma rápida y económica. Las pruebas indirectas de detección de anticuerpos en sangre son las más ampliamente usadas. Se cuenta con métodos ELISA comerciales que tienen una alta sensibilidad y son fácilmente estandarizables, y sobre todo son los métodos de elección para la realización de estudios epidemiológicos (García-Pérez y cols., 2009; Ruiz-Fons y cols., 2010).

Para la detección de infecciones recientes la Fijación de Complemento puede ser la técnica de elección, que goza de gran especificidad, aunque su sensibilidad es sensiblemente inferior al ELISA. Títulos de anticuerpos entre 1/10 y 1/40 se consideran infecciones latentes, y superiores a 1/40 indican que la infección está en fase evolutiva (OIE, 2008).

Por otro lado, los métodos de aislamiento precisan de instalaciones de nivel de seguridad 3, por lo que actualmente la técnica más usada para la detección e identificación de este agente es la PCR, que se basa en la amplificación del DNA específico de *C. burnetii*; técnica aplicable además a diversos tipos de muestras, tales como tejidos fetales (incluyendo placenta), hisopos vaginales de hembras abortadas, muestras de leche, heces, garrapatas, etc. La importancia de la incorporación de las técnicas moleculares al diagnóstico de la fiebre Q en muestras de abortos quedó reflejada en el estudio de Oporto y cols. (2006), en el que las técnicas convencionales aportaban una incidencia de *C. burnetii* como causa de aborto en el 3% de los rebaños estudiados, pero al incorporar las técnicas moleculares se pudo llegar a detectar DNA *C. burnetii* en el 9% de rebaños.

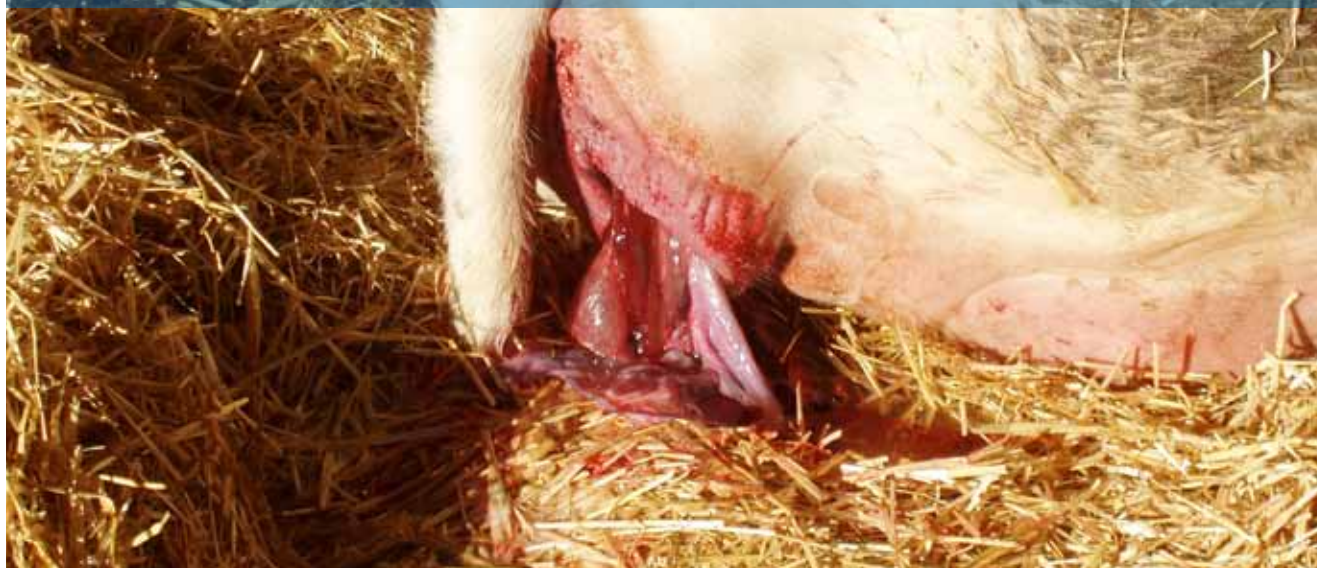
Las técnicas serológicas y moleculares se pueden utilizar a gran escala para realizar estudios epidemiológicos y así conocer la distribución de *C. burnetii* en determinadas poblaciones animales. Las muestras de leche de tanque (LT) son muestras representativas de la explotación que permiten estimar si la infección puede estar presente en una explotación (Guatteo y cols., 2007b). Nuestra experiencia nos hace recomendar su uso, ya que mediante la investigación por ELISA y PCR de 154 muestras de leche de tanque ovina, conocemos la distribución y prevalencia de la fiebre Q en explotaciones ovinas de la zona (García-Pérez y cols., 2009).

Siguiendo los mismos criterios, recientemente hemos realizado un estudio en 178 explotaciones de ganado bovino lechero en el País Vasco. El kit de ELISA utilizado establece el nivel de posi-

El papel de las garrapatas en la epidemiología de la fiebre Q es complejo y controvertido, y aparentemente, su mayor importancia podría ser como reservorio de la infección



Tras el aborto o el parto las vacas eliminan *C. burnetii* de forma prolongada durante varios meses y durante años sucesivos, por lo que representan un riesgo mayor de perpetuar la infección si se compara con el ganado caprino y ovino



tividad de la muestra de LT en función del nivel de anticuerpos en suero lácteo (ratio S/P), clasificando las muestras en negativas y en 3 clases de positividad (+, ++ y +++). En general se detectaron anticuerpos en el suero lácteo en el 66.9% de explotaciones, estando el 31.5% valoradas como positivas + y el 35.4% como positivas ++. Ninguna de estas explotaciones mostró el máximo de positividad (+++) que detecta el kit. A la par que se tomaban muestras de LT, en cada explotación se obtuvieron unas 15 muestras de suero (n=2692) de animales de todas las edades (>6 meses y <1 año; 1-2 años; y >2 años). Tras analizar las muestras de suero mediante ELISA, la relación entre los valores del ELISA (S/P ratio x 100) en LT y la seroprevalencia media en la explotación fue positiva y estadísticamente significativa ($R^2=0.18$, $P<0.001$) (Figura 1). El nivel de anticuerpos en LT presentó una mejor relación con el nivel de seroprevalencia de las hembras adultas, ($R^2=0.21$, $P<0.001$) (Figura 1). En las explotaciones cuya muestra de LT fue negativa a anticuerpos, la seroprevalencia media en los indivi-

duos analizados fue del 2.6%, siendo del 3.5% en las vacas adultas. Las explotaciones con LT positiva (+) mostraron una seroprevalencia media en los animales del 5.8% (11.7% en vacas), y finalmente la seroprevalencia media en animales de las explotaciones positivas(++) fue del 11.6% (22.9% en vacas). En la Figura 2 se representa gráficamente esta distribución.

Cuando las muestras de LT de bovino lechero se analizaron mediante PCR se detectó DNA de *C. burnetii* en el 51.4% de las muestras. Las explotaciones con muestras de LT PCR positivo y ELISA positivo mostraron un nivel medio de seroprevalencia significativamente más elevado (9.1 ± 1.1 %) que las explotaciones con LT negativas a ambas técnicas (2.6 ± 0.8 %) ($F=16.3$, $df=1$, $P<0.001$).

Recientemente se han incorporado técnicas de PCR a tiempo real (Kiee y cols., 2006), que además permiten la cuantificación de la carga bacteriana. La Figura 3 representa la correlación positiva y significativa observada entre el nivel

de anticuerpos en suero de LT de bovino mediante ELISA y la cuantificación bacteriana estimada mediante PCR a tiempo real ($R^2=0.31$, $P<0.0001$).

En vista de los resultados se puede decir que *C. burnetii* está ampliamente distribuida en las explotaciones de ganado vacuno de leche. El análisis de LT mediante ELISA tiene un gran valor para hacer una primera estimación de la presencia de *C. burnetii* en la explotación, ya que existe una correlación significativa con el nivel de anticuerpos y con la carga bacteriana, si bien debe de considerarse que las infecciones introducidas recientemente en la explotación pueden no ser detectadas en LT por ELISA debido a la baja prevalencia de animales infectados. Sin embargo, el ELISA aplicado a leches de tanque es un método económico, y que puede ser aplicado en estudios epidemiológicos para conocer la situación en una determinada zona o región, o incluso para plantear programas de erradicación en ganado lechero, tal y como se han venido planteando los programas de erradicación de BVD en algunos países nórdicos.

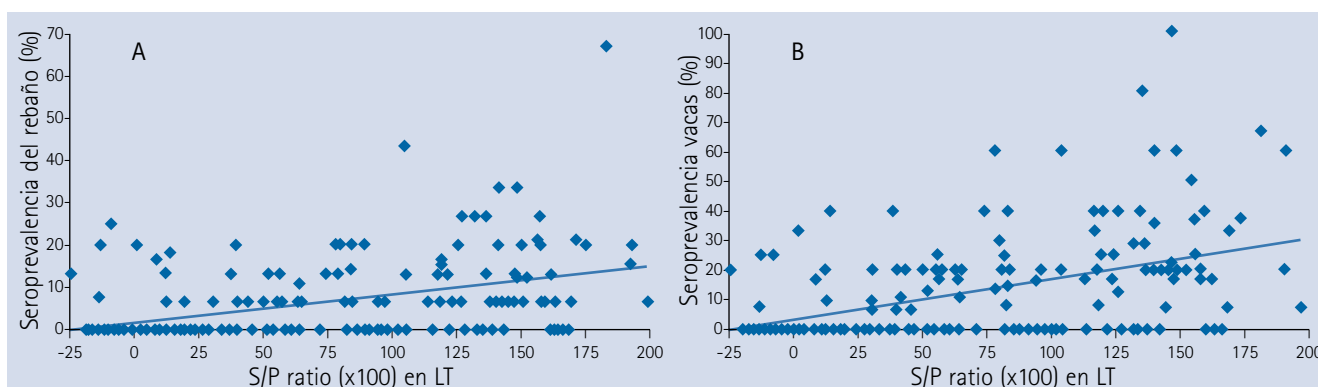


Figura 1. Representación de la correlación observada entre los valores de ELISA en LT y la seroprevalencia media en la explotación (A) y en las vacas adultas (B).

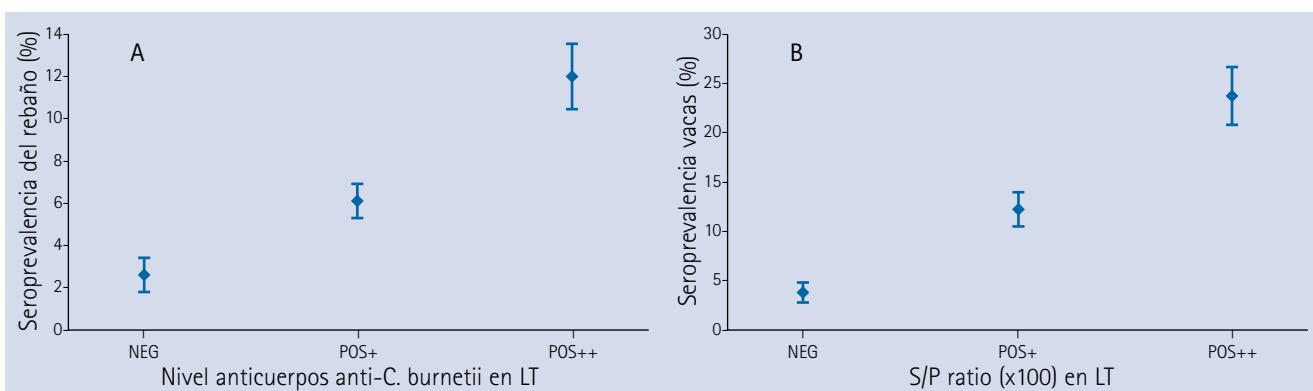


Figura 2. Seroprevalencia media en la explotación (A) y en las vacas adultas (B) en relación con el nivel de positividad obtenido en ELISA cd LT.

Como medidas generales para el control de la fiebre Q en rumiantes se incluye el mantenimiento de unas condiciones higiénicas adecuadas en las explotaciones, sobre todo en el momento de los partos, con eliminación rápida de fetos y placentas, aislamiento de los animales afectados, evitando partos y la salida de los animales en el exterior de la cuadra. Además el uso de guantes y mascarillas por parte del personal de la explotación es imprescindible para reducir las posibilidades de contagio cuando se tocan productos derivados de los partos y/o abortos, así como realizar desinfecciones de las instalaciones con productos adecuados (Rodolakis y Cochonneau, 2009), y evitar la aplicación del estiércol como abono (Berri y cols, 2003). También es importante evitar el acceso a la explotación de visitas, y la utilización de calzas desechables cuando se permanezca en la cuadra y/o ambiente contaminado.

Como todas las infecciones, teóricamente, sería posible identificar a los animales portadores y eliminarlos rápidamente, siempre y cuando se combinen las técnicas de ELISA y PCR debido a que algunos animales infectados no seroconvierten (Rodolakis y cols., 2007). El saneamiento, sin embargo, se enfrenta con dos limitaciones: una que es caro porque requiere realizar controles continuos para evitar que se produzcan nuevas infecciones y otra que no se sabe si saneando, la infección podría persistir en determinadas especies sobre las que no se actúe. Así, la principal incógnita a resolver antes de iniciar una estrategia de este tipo sería saber si los animales silvestres que no se sanean pueden mantener la infección y cuál es el riesgo de transmisión entre animales silvestres y domésticos.

Otras alternativas de control incluyen el tratamiento con antibióticos y la

vacunación. Las tetraciclinas son el antibiótico de elección en el tratamiento de la fiebre Q, pero no es totalmente efectivo, pues tras el doble tratamiento con oxitetraciclina, los animales siguen siendo eliminadores de *C. burnetii* (Astobiza y cols., 2010b), aunque parece ser que los abortos cesan. Así, puesto que en los pequeños rumiantes esta infección puede cursar con un brote explosivo de abortos, la aplicación generalizada de preparados a base de este compuesto puede estar indicada para intentar paliar las posibles pérdidas económicas. En el ganado vacuno, la naturaleza esporádica del aborto, las implicaciones de salud pública derivadas del uso de antibióticos en animales en lactación, y la compleja etiología de los trastornos reproductivos del ganado lechero, hacen necesaria una cuidadosa evaluación de los datos clínico-epidemiológicos disponibles y de los resultados del laboratorio antes de aplicar este tipo de tratamientos.

En rumiantes, la manera más eficaz de controlar la infección sería la vacunación, ya que disminuye drásticamente la tasa de animales excretores y reduce de forma significativa la excreción de bacterias

Por lo tanto, en rumiantes, la manera más eficaz de controlar la infección sería la vacunación. Entre sus efectos beneficiosos se citan la disminución drástica de la tasa de animales excretores, una reducción significativa de la excreción de bacterias en la leche, en el moco vaginal y en las heces, así como una mayor protección frente al aborto (Arricau-Bouvery y cols., 2005). En estos momentos, no se dispone de una vacuna comercial registrada en España para rumiantes domésticos, pero existe una vacuna de fase 1 (COXEVAC, CEVA Salud Animal) comercializada excepcionalmen-

te en algunos países y que ha dado unos excelentes resultados a nivel experimental (Arricau-Bouvery y cols., 2005). En explotaciones comerciales, nuestro grupo está evaluando la eficacia de la vacunación en la especie ovina, pero todavía no disponemos de resultados definitivos. En cualquier caso, en ganado vacuno existe un trabajo reciente de Guatteo y cols. (2008) que ha ensayado la misma vacuna en explotaciones comerciales de ganado vacuno lechero infectadas. El resultado más relevante es el efecto protector de la vacunación en la cría, es decir, en el grupo de animales más jóvenes en el que la infección todavía no se ha extendido suficientemente. Los autores recomiendan vacunar a todo el efectivo en explotaciones no infectadas, y, en aquellas que lo están, prestar especial atención a la reposición.

El sector veterinario, los ganaderos y la Administración deben de ser conscientes de la existencia de esta zoonosis. Afortunadamente, los productores son cada vez más conscientes de la necesidad de implementar medidas de bioseguridad que le protejan a sí mismo y a los demás contra diversas infecciones con implicaciones tanto sanitarias como productivas. El mantenimiento en el tiempo de este tipo de medidas dará lugar a la reducción de riesgos relacionados con la infección por *C. burnetii*. Así, se debe de transmitir una serie de recomendaciones a los ganaderos para evitar riesgos. La primera sería el restringir el acceso dentro de las instalaciones a personas ajenas a la explotación ya que ésta puede ser una de las vías de entrada de la infección. También hay que verificar la negatividad a anticuerpos (serología) y antígeno (PCR) de *C. burnetii* en las nuevas compras de animales, pues la llegada de animales portadores es la vía de entrada más común. Finalmente, es necesario comprobar periódicamente la negatividad de la explotación a través

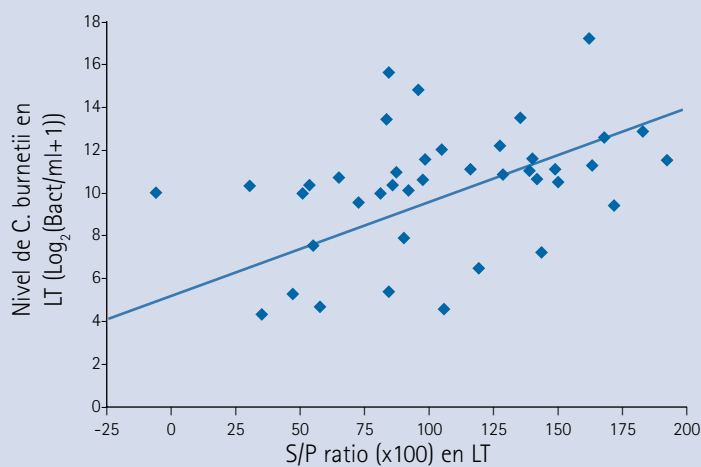


Figura 3. Correlación entre los valores de ELISA en LT y la cualificación bacteriana estimada mediante PCR a tiempo real.

de chequeos frecuentes en muestras de leche de tanque, si la explotación es de aptitud lechera, o mediante serologías periódicas de un porcentaje de animales elegidos al azar.

Mientras los resultados sean negativos, bastará con mantener las medidas de bioseguridad. Si se detectase la aparición de fiebre Q, habría que realizar estudios individuales para identificar el punto y momento de entrada y tratar con antibióticos de forma inmediata. A continuación se deberían solicitar los permisos necesarios para vacunar el efectivo total de animales, de forma que se dificulte el arraigo de nuevas infecciones, y monitorizar a la cría. Esta pauta de vacunación debería tener una periodicidad anual hasta que se demuestre la ausencia de infección. En todo caso, es muy importante el trabajo conjunto de ganaderos, veterinarios y autoridades sanitarias para la erradicación de esta zoonosis.

► Agradecimientos

Agradecemos la financiación proporcionada por INIA (FAU2006-00002-C04 y RTA 2009-00017 -00), y por el Departamento de Agricultura del Gobierno Vasco.

► Referencias

- ANGELAKIS, E., RAOULT, D. (2010). Q FEVER (REVIEW). *VET. MICROBIOL.* 140: 297-309.
- ASTOBIZA, I., BARANDIKA, J.F., HURTADO, A., JUSTE, R.A., GARCÍA-PÉREZ, A.L. (2010A). KINETICS OF COXIELLA BURNETII EXCRETION IN A COMMERCIAL DAIRY FLOCK AFTER TREATMENT WITH OXITETRACYCLINE. *VET. J.*, 184: 172-175.
- ASTOBIZA, I., BARRAL, M., RUIZ-FONS, F., BARANDIKA, J.F., GERRIKAGOITIA, X., HURTADO, A., GARCÍA-PÉREZ, A.L. (2010B). INVESTIGATION OF COXIELLA BURNETII OCCURRENCE IN WILDLIFE AND TICKS. *VET. MICROBIOL.* (SUBMITTED).
- ARRICAU-BOVERY, N., SORIAU, A., MOUTOUSSAMY, A., LADENISE, K., RODOLAKIS, A. (2001). ETUDE DE L'EXCRETION DE COXIELLA BURNETII DANS UN MODELE EXPERIMENTAL CAPRIN ET DECONTAMINATION DES LISIERS PAR LA CYANAMIDE CALCIQUE. *REC. RECH. RUMIN.* 8, 153-156.
- ARRICAU-BOUVERY, N., SORIAU, A., BODIER, C., DUFOUR, P., ROUSSET, E., RODOLAKIS, A. (2005). EFFECT OF VACCINATION WITH PHASE 1 AND PHASE 11 COXIELLA BURNETII VACCINES IN PREGNANT GOATS. *VACCINE* 23, 4392-4402.
- BARANDIKA, J.F., HURTADO, A., GARCIA-ESTEBAN, C., GIL, H., ESCUDERO, R., BARRAL, M., JADO, I., JUSTE, R.A., ANDA, P., GARCIA-PÉREZ, A.L. (2007). TICK-BORNE ZOOONOTIC BACTERIA IN WILD AND DOMESTIC SMALL MAMMALS IN NORTHERN SPAIN. *APPL. ENVIRON. MICROBIOL.* 73, 6166-6171.
- BARANDIKA, J.F., HURTADO, A., GARCÍA-SANMARTÍN, J., JUSTE, R.A., ANDA, P., GARCÍA-PÉREZ, A.L. (2008). PREVALENCE OF TICK-BORNE ZOOONOTIC BACTERIA IN QUESTING ADULT TICKS FROM NORTHERN SPAIN. *VECTOR BORNE ZOOONOTIC DIS.* 8(6): 829-35.
- BERRI, M., ROUSSET, E., CHAMPION, J.L., ARRICAU-BOUVERY, N., RUSSO, P., PEPIN, M., RODOLAKIS, A. (2003). OVINE MANURE USED AS A GARDEN FERTILISER AS A SUSPECTED SOURCE OF HUMAN Q FEVER. *VET. REC.* 153:269-70.
- GARCÍA-PÉREZ, A.L., ASTOBIZA, I., BARANDIKA, J.F., ATXAERANDIO, R., HURTADO, A., JUSTE, R.A. (2009). INVESTIGATION OF COXIELLA BURNETII OCCURRENCE IN DAIRY SHEEP FLOCKS BY BULK-TANK MILK ANALYSIS AND ANTIBODY LEVELS DETERMINATION. *J. DAIRY SCI.*, 92, 1581-1584.
- GUATTEO, R., BEAUDEAU, F., JOLY, A., SEEGER, H. (2007A). COXIELLA BURNETII SHEDDING BY DAIRY COWS. *VET. RES.* 38: 849-60.
- GUATTEO, R., BEAUDEAU, F., JOLY, A., SEEGER, H. (2007B). ASSESSING THE WITHIN-HERD PREVALENCE OF COXIELLA BURNETII MILKSHEDDER COWS USING A REAL-TIME PCR APPLIED TO BULK TANK MILK. *ZOOONOSIS PUBLIC HEALTH*, 54: 191-194.
- GUATTEO, R., SEEGER, H., JOLY, A., BEAUDEAU, F. (2008). PREVENTION OF COXIELLA BURNETII SHEDDING IN INFECTED DAIRY HERDS USING A PHASE 1 C. BURNETII INACTIVATED VACCINE. *VACCINE* 26, 4320-4328.
- KLEE, S.R., TYCZKA, J., ELLERBROK, H., FRANZ, T., LINKE, S., BALIER, G., APPEL, B. (2006). HIGHLY SENSITIVE REAL-TIME PCR FOR SPECIFIC DETECTION AND QUANTIFICATION OF COXIELLA BURNETII. *BMC. MICROBIOL.* 6, 2.
- LANG, G.H. (1990). COXIELLOSIS IN ANIMALS. MARRIE, T.J., ED. Q FEVER. BOCA RATON, CRC PRESS 1990; 23-48.
- MAURIN, M., RAOULT, D. (1999). Q FEVER. *CLIN. MICROBIOL. REV.* 12, 518-553.
- OLE, WORLD ORGANIZATION FOR ANIMAL HEALTH (2008). Q FEVER. IN: MANUAL OF DIAGNOSTIC TEST AND VACCINES FOR TERRESTRIAL ANIMALS, 6TH EDITION. CHAPTER 2.1.12. PP 292-303. [HTTP://WWW.OIE.INT](http://www.oie.int)
- OPORTO, B., BARANDIKA, J.F., HURTADO, A., ADURIZ, G., MORENO, B., GARCIA-PÉREZ, A.L. (2006). INCIDENCE OF OVINE ABORTION BY COXIELLA BURNETII IN NORTHERN SPAIN. *ANN. N. Y. ACAD. SCI.* 1078, 498-501.
- PASCUAL VELASCO, F. (1996). FIEBRE Q. JUNTA DE CASTILLA-LEÓN, CONSEJERÍA DE SANIDAD Y BIENESTAR SOCIAL.
- RODOLAKIS, A., BERRI, M., HECHARD, C., CAUDRON, C., SORIAU, A., BODIER, C. C., BLANCHARD, B., CAMUSET, P., DEVILLECHAISE, P., NATORP, J.C., VADET, J.P., ARRICAU-BOUVERY, N. (2007). COMPARISON OF COXIELLA BURNETII SHEDDING IN MILK OF DAIRY BOVINE, CAPRINE, AND OVINE HERDS. *J. DAIRY SCI.* 90, 5352-5360.
- RODOLAKIS, A., COCHONNEAU, D. (2009). BIOLOGY OF COXIELLA BURNETII AND HOST RESPONSE TO INFECTION. PROCEEDINGS OF SYMPOSIUM "Q FEVER: AN EMERGING DISEASE" EUROPEAN BUIATRICS FORUM, MARSELLA 2ND DECEMBER 2009.
- ROUSSET, E., BERRI, M., DURAND, B., DUFOUR, P., PRIGENT, M., DELCROIX, T., TOURATIER, A., RODOLAKIS, A. (2009). COXIELLA BURNETII SHEDDING ROUTES AND ANTIBODY RESPONSE AFTER OUTBREAKS OF Q FEVER-INDUCED ABORTION IN DAIRY GOAT HERDS. *APPL. ENVIRON. MICROBIOL.* 75: 428-33.
- RUIZ-FONS, F., RODRIGUEZ, O., TORINA, A., NARANJO, V., GORTAZAR, C., DE LA FUENTE, J. (2008). PREVALENCE OF COXIELLA BURNETII INFECTION IN WILD AND FARMED UNGULATES. *VET. MICROBIOL.* 126, 282-286.
- RUIZ-FONS, F., ASTOBIZA, I., BARANDIKA, J.F., JUSTE, R.A., ATXAERANDIO, R., GARCÍA-PÉREZ, A.L. (2009). ESTUDIO SEROLÓGICO DE COXIELLA BURNETII EN EL GANADO VACUNO EN SISTEMAS DE MANEJO EXTENSIVOS. RESULTADOS PRELIMINARES. XIV CONGRESO INTERNACIONAL DE MEDICINA BOVINA. A CORUÑA 6, 7 Y 8 DE MAYO DE 2009.
- RUIZ-FONS, F., ASTOBIZA, I., BARANDIKA, J.F., HURTADO, A., ATXAERANDIO, R., JUSTE, R.A., GARCÍA-PÉREZ, A.L. (2010). SEROSURVEY OF COXIELLA BURNETII IN DOMESTIC RUMINANTS IN SEMI-EXTENSIVE GRAZING SYSTEMS IN NORTHERN SPAIN. *BMC. VET. RES.* 6: 3.
- TOLEDO, A., JADO, I., OLMEDA, A.S., CASADO-NISTAL, M.A., GIL, H., ESCUDERO, R., ANDA, P. (2008). DETECTION OF COXIELLA BURNETII IN TICKS COLLECTED FROM CENTRAL SPAIN. *VECTOR BORNE ZOOONOTIC DIS.* 9: 465-468.
- VAN DEN BROM, R., VELLEMA, P. (2009). Q FEVER OUTBREAKS IN SMALL RUMINANTS AND PEOPLE IN THE NETHERLANDS. *SMALL RUMINANT RES.* 86: 74-79.
- WOLDEHIWET, Z. (2004). Q FEVER (COXIELLOSIS): EPIDEMIOLOGY AND PATHOGENESIS. *RES. VET. SCI.* 77: 93-100.