

VALVULOPATÍA/MIOCARDIOPATÍA/PERICARDIO

Endocarditis por *Coxiella burnetii*: evolución a largo plazo de 20 pacientes

Ángel Sánchez-Recalde, Isabel Maté, Encarna López*, Miguel Yebra*, José L. Merino, Jesús Perea, Alicia Téllez** y José A. Sobrino

Unidad Médico-Quirúrgica de Cardiología. Hospital Universitario La Paz. *Servicio de Medicina Interna I. Hospital Puerta de Hierro. **Centro Viroológico de Majadahonda. Madrid.

Introducción y objetivos. *Coxiella burnetii* es una causa cada vez más frecuente de endocarditis infecciosa de evolución subaguda asociada a una elevada morbimortalidad. Nuestro objetivo fue analizar, en una serie de 20 pacientes, la evolución clínica, serológica y terapéutica a largo plazo.

Métodos. Se estudiaron retrospectivamente 20 pacientes ingresados (13 varones y 7 mujeres con una edad media de 42 ± 10 años) entre 1982 y 1996, que cumplían criterios de Duke modificados por Raoult para endocarditis por fiebre Q.

Resultados. La endocarditis asentó sobre prótesis valvular en 14 pacientes y sobre válvula nativa en 6. Todos excepto uno recibieron tratamiento antibiótico, presentando la doxiciclina en monoterapia peor resultado que combinada con otros fármacos. Fueron sometidos a recambio valvular 15 pacientes, siendo la causa más frecuente la disfunción protésica. La mortalidad global fue del 40% (8 pacientes). Actualmente, todos los pacientes mantienen valores de anticuerpos antifase I elevados tras un seguimiento entre 19 y 156 meses (media de 74 ± 47 meses). En 5 pacientes se suspendió el tratamiento antibiótico, dada la negatividad microbiológica valvular, permaneciendo asintomáticos tras 15-65 meses (32 ± 30) de seguimiento.

Conclusiones. La endocarditis por fiebre Q se asocia a un alto índice de complicaciones severas que requieren cirugía de sustitución valvular. Todos los pacientes mantienen títulos serológicos elevados de forma crónica, sin otros datos de infección activa, lo que plantea la posibilidad de retirar el tratamiento en algún enfermo con negatividad valvular microbiológica y cuestiona el valor de la persistencia de una serología anormal como monitorización del tratamiento.

Palabras clave: Endocarditis. Pronóstico. Cirugía.

(Rev Esp Cardiol 2000; 53: 940-946)

Coxiella burnetii endocarditis: Long Term Follow up of 20 Patients

Introduction and objectives. *Coxiella burnetii* is a causative agent of increasingly frequent subacute infective endocarditis, and is associated with elevated morbimortality. Our aim in the present study was to assess the clinical, serological and therapeutic long-term evolution of 20 patients with *Coxiella burnetii* endocarditis.

Methods. Twenty patients (13 male and 7 female, age 42 ± 10 years) admitted between 1982 and 1996 were retrospectively studied. All of them fulfilled the Duke criteria modified by Raoult for Q fever endocarditis.

Results. Endocarditis involved prosthetic and native valves in 14 and 6 patients, respectively. All patients except one received antibiotic treatment. Patients treated with doxycycline in monotherapy showed worse evolution than those treated with doxycycline in combination with other antibiotics. Valve replacement was performed in 15 patients, due to prosthetic dysfunction in most of them. The overall mortality was 40% (8 patients). At follow-up of 74 months (range 19-156) (mean 74 ± 47) all patients showed persistent high levels of phase I antibodies. At follow-up of 15 to 65 months (32 ± 30) antibiotic treatment was suspended in five patients because they were asymptomatic and without microbiologic findings of valvular endocarditis.

Conclusions. Q fever endocarditis was associated with severe complications, which often required valve replacement. All patients showed persistent high serological titers of *Coxiella burnetii* endocarditis without other signs of active infection. This finding raises the issue of suspending antibiotic treatment in patients with negative microbiologic findings and questions the persistence of abnormal serology as a monitor of treatment efficacy.

Key words: Endocarditis. Prognosis. Surgery.

(Rev Esp Cardiol 2000; 53: 940-946)

Correspondencia: Dr. A. Sánchez-Recalde.
Unidad Médico-Quirúrgica de Cardiología (1.ª planta Centro).
Hospital General La Paz.
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
Correo electrónico: asrecalde@offcampus.net

Recibido el 28 de septiembre de 1999.
Aceptado para su publicación el 7 de febrero del 2000.

INTRODUCCIÓN

La endocarditis por fiebre Q es la manifestación más frecuente y de peor pronóstico de la infección crónica por *Coxiella burnetii*. Desde que Evans et al¹ describieron el primer caso de endocarditis por fiebre

ABREVIATURAS

FQ: fiebre Q.
 FC: fijación complemento.
 Ig: inmunoglobulina.
 IFI: inmunofluorescencia indirecta.

Q en 1959, se han publicado más de 400 casos en un gran número de países, perteneciendo la mayor parte a aquellos donde la fiebre Q aguda es una enfermedad bien reconocida, como Gran Bretaña (más del 50%), Francia, España, Australia y Suiza^{2,3}. Clásicamente se acepta que ocurre entre el 1 y el 11% de los casos de fiebre Q, representando el 3% de todas las endocarditis²⁻⁶. En España la infección por *C. burnetii* es un proceso endémico⁷⁻⁹ y una causa no demasiado infrecuente de endocarditis con hemocultivos negativos¹⁰⁻¹². En los últimos años se ha incrementado el número de casos registrados, probablemente debido al mejor conocimiento de esta entidad y a la mejoría de las técnicas diagnósticas, más que a un aumento real de su incidencia¹³.

La endocarditis por *C. burnetii* es una enfermedad que presenta una elevada morbilidad y mortalidad, que se sitúa entre el 25-60%². El curso clínico subagudo con manifestaciones poco específicas de endocarditis, unido a la baja sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica para detectar vegetaciones, que suelen ser múltiples y de pequeño tamaño, determinan un retraso en el diagnóstico y ensombrecen su pronóstico^{14,15}. Existen aspectos de esta enfermedad que en la actualidad son poco conocidos y suponen un reto para las investigaciones futuras, como cuáles son los determinantes de que la fiebre Q aguda se convierta en un proceso crónico en determinados pacientes, cuál es la terapia antimicrobiana más efectiva y la duración óptima de la misma y los marcadores específicos de curación o de eliminación del microorganismo¹⁴⁻¹⁶.

En España se han comunicado casos aislados y series reducidas de pacientes con un seguimiento evolutivo escaso^{11,12,16-30}. El objetivo del presente trabajo fue analizar la evolución a largo plazo de una serie de 20 pacientes estudiando sus características demográficas, clínicas, analíticas y terapéuticas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Los pacientes incluidos en este estudio fueron diagnosticados de endocarditis por fiebre Q entre diciembre de 1982 y marzo de 1996 en el Hospital General La Paz (14 pacientes) y Clínica Puerta de Hierro (6 pacientes). Los criterios diagnósticos empleados han sido los de Duke modificados por Raoult para endocarditis por fiebre Q³¹. Se consideró criterio diagnóstico de fiebre Q crónica un título de anticuerpos antifase

I mayor que 1:200 mediante el método de fijación de complemento y/o una titulación de anticuerpos antifase I ≥ 800 para la inmunoglobulina G (IgG) y mayor o igual al título de IgG antifase II mediante el test de inmunofluorescencia indirecta (IFI). Catorce pacientes cumplieron 2 criterios mayores y seis pacientes 1 criterio mayor y ≥ 3 menores.

Se recogieron de forma retrospectiva, a través de las historias clínicas, los siguientes datos: edad y sexo, antecedentes epidemiológicos, lesión valvular subyacente y localización de la endocarditis, forma de presentación y tiempo de evolución desde el inicio hasta el diagnóstico, sintomatología, hallazgos exploratorios y datos analíticos al ingreso, hallazgos ecocardiográficos, serologías para *C. burnetii*, complicaciones, terapia antimicrobiana utilizada y duración de la misma, indicaciones quirúrgicas y hallazgos de la cirugía (macroscópicos, microscópicos, microscopia electrónica, cultivos, reacción en cadena de la polimerasa, aislamientos). El seguimiento clínico-serológico y ecocardiográfico se realizó ambulatoriamente o mediante hospitalización si se consideró indicado.

RESULTADOS

Los 20 pacientes tenían edades comprendidas entre 21 y 63 años (media de 42 ± 10 años). Existía un predominio del sexo masculino, con 13 varones y 7 mujeres. Los datos clínicos más relevantes se exponen en la tabla 1.

Todos los pacientes tenían antecedentes de valvulopatía, destacando que 15 (75%) eran portadores de prótesis valvulares, 9 mecánicas y 6 biológicas. Además, en 4 existía como lesión subyacente una afectación reumática, y un paciente tenía una válvula aórtica bicúspide con anuloectasia aórtica en el contexto de un síndrome de Marfan. La endocarditis incidió en 9 casos sobre la válvula aórtica, en 3 sobre la válvula mitral y en 8 estaban afectadas ambas. El tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico fue muy variable, oscilando desde una semana hasta más de 3 años, siendo el promedio muy prolongado, de aproximadamente 9 meses, lo que indica un curso tórpido y subagudo. Cabe mencionar que 2 pacientes fueron diagnosticados de endocarditis por fiebre Q por cuadros febriles persistentes en el postoperatorio inmediato de cirugía valvular, lo que probablemente indica una reactivación mediada por el acto quirúrgico.

Las manifestaciones clínicas más relevantes fueron la presencia de fiebre en todos los pacientes, síndrome constitucional y hepatosplenomegalia en más de la mitad de los enfermos. Un 55% de los pacientes desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva, por disfunción protésica en 8 y por destrucción valvular nativa en 3. Es reseñable el alto porcentaje de complicaciones embólicas arteriales (40%) (3 periféricas, 3 cerebrales y 2 en ambas localizaciones). El diagnóstico de embolismo

TABLA 1. Características clínicas

	Total	Porcentaje
Número de pacientes	20	
Sexo	13 V + 7 M	
Edad media de presentación (años)	42	
Antecedentes epidemiológicos	7	35
Lesión subyacente		
Congénita	1	5
Reumática	4	20
Prótesis	15	75
Biológicas	6	30
Mecánicas	9	45
Localización		
Aórtica	9	45
Mitral	3	15
Mitroaórtica	8	40
Retraso diagnóstico medio (meses)	9	
Fiebre	20	100
Síndrome constitucional	12	60
Hepatomegalia	11/18	61
Esplenomegalia	10/18	55
Exantema cutáneo	9	45
Complicaciones:		
Disfunción valvular (ICC)	11	55
Protésica	8	
Nativa	3	
Embolismo arterial	8	40
Sepsis persistente	5	25
Glomerulonefritis	3	15
Tratamiento antimicrobiano	19	95
Doxiciclina en monoterapia	6	31
Doxiciclina asociada a otros fármacos	13	68
Tratamiento quirúrgico	14	70
Mortalidad	8	40

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

cerebral se realizó por la clínica y la demostración de infarto isquémico por tomografía axial computarizada (TAC), mientras que el diagnóstico de embolia periférica se estableció según la clínica sugestiva y la embolotomía quirúrgica llevada a cabo en 2 de ellos. Presentaron manifestaciones cutáneas un 45% de los pacientes, en forma de lesiones purpúricas, en los miembros inferiores en 6 y en el tórax-abdomen en uno. La biopsia cutánea realizada a 3 pacientes informó de vasculitis leucocitoclástica. Tres pacientes desarrollaron afectación renal en forma de glomerulonefritis, 2 con una glomerulonefritis membranoproliferativa y 1 con una glomerulonefritis focal y segmentaria.

Los datos de laboratorio más relevantes se recogen en la tabla 2. Destacan la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal en más del 90% de los pacientes y una velocidad de sedimentación globular elevada en un 85%. La presencia de anemia, trombocitopenia y alteraciones de la función hepática fueron también características. En todos los pacientes, los hemocultivos fueron negativos.

TABLA 2. Datos analíticos y ecocardiográficos

	Total	Porcentaje
Hematuria microscópica	5/16	31
Proteinuria microscópica	6/16	37
Incremento de la creatinina plasmática	13/19	68
Hipergammaglobulinemia	13/14	93
Anemia (Hb < 11 g/dl)	13/20	65
Trombocitopenia	6/16	38
Incremento de la SGOT	6/16	38
Incremento de la SGPT	5/16	31
Incremento de la FALc	4/17	24
Incremento de la VSG	17/20	85
Hallazgos de ETT y ETE:		
Verrugas y/o abscesos	12	60
Dehiscencias protésicas	4	20
No hallazgos específicos	4	20

Hb: hemoglobina; SGOT: aspartato aminotransferasa sérica; SGPT: alanina aminotransferasa sérica; FALc: fosfatasa alcalina; VSG: velocidad de sedimentación globular; ETT: ecocardiografía transtorácica; ETE: ecocardiografía transesofágica.

A todos se les realizó ecocardiografía transtorácica, presentando un 50% imágenes compatibles con verrugas y/o abscesos (verrugas en 6 y abscesos en 4) que fueron confirmadas en los hallazgos quirúrgicos de los 7 pacientes sometidos a recambio valvular. Cuatro pacientes (20%) presentaron dehiscencias protésicas no conocidas en el momento del diagnóstico. Se realizó ecocardiografía transesofágica a 7 pacientes. En 2 de ellos con ecocardiogramas transtorácicos negativos, la ecocardiografía transesofágica puso de manifiesto la presencia de vegetaciones pequeñas sobre la prótesis valvular, y en un paciente confirmó un absceso periprotésico aórtico que inicialmente se sospechó por eco transtorácico.

Todos los pacientes presentaron inicialmente títulos elevados de IgG frente a antígenos en fase I ≥ 800 por IFI y/o títulos de anticuerpos antifase I ≥ 250 por fijación del complemento (tabla 3). Los 12 pacientes vivos mantienen títulos serológicos elevados (tabla 4), con un seguimiento entre 19 y 156 meses.

Todos excepto uno, que murió a los pocos días de su diagnóstico, recibieron tratamiento antibiótico. Inicialmente 6 pacientes fueron tratados con doxiciclina (100 mg/12 h) como fármaco único, y los 13 restantes con doxiciclina asociada a trimetoprima-sulfametoxazol (160-800 mg/12 h) en 6, a ciprofloxacino (500 mg/12 h) en 5, a ofloxacino (200 mg/12 h) en 1, y a rifampicina (600 mg/24 h) en 1. La duración del tratamiento varió entre 2 a 152 meses (media de 48 ± 36 meses). Diecisiete pacientes recibieron tratamiento antibiótico al menos durante 1 año de forma continuada, 5 fueron tratados con doxiciclina en monoterapia, de los cuales 4 (80%) fallecieron, frente a los 12 pacientes tratados con doxiciclina asociada a otros fármacos, de los cuales murieron 2 (17%) ($p = 0,01$).

TABLA 3. Serologías en fase I en el momento del diagnóstico

Casos	FC	IFI		
		IgG	IgA	IgM
1	1.024	-	-	-
2	-	6.400	400	400
3	-	1.024	64	32
4	6.400	-	-	-
5	-	12.800	25	25
6	-	1.600	400	200
7	20.480	-	-	-
8	20.000	-	-	-
9	20.480	-	-	-
10	-	12.800	500	50
11	512	-	-	-
12	-	3.200	400	25
13	256	2.048	128	128
14	-	5.120	512	-
15	512	2.048	128	128
16	256	4.096	16	16
17	1.024	-	1.280	-
18	-	25.000	4.096	16
19	-	8.192	-	-
20	-	1.024	64	32

FC: fijación complemento; IFI: inmunofluorescencia indirecta; Ig: inmunoglobulina.

TABLA 4. Serologías en fase I (IFI) de los 12 pacientes supervivientes

Pacientes que continúan con tratamiento antibiótico			
	Última		Evolución en meses
	IgG	IgA	
1.	800	25	60
2.	12.800	100	156
3.	6.400	1.600	84
4.	800	200	36
5.	6.400	800	24
6.	1.600	100	36
7.	400	25	120

Pacientes a los que se les suspendió el tratamiento antibiótico			
	Última		Evolución en meses (sin tratamiento)
	IgG	IgA	
1.	400	25	50
2.	800	10	60
3.	400	100	96
4.	500	16	24
5.	400	25	12

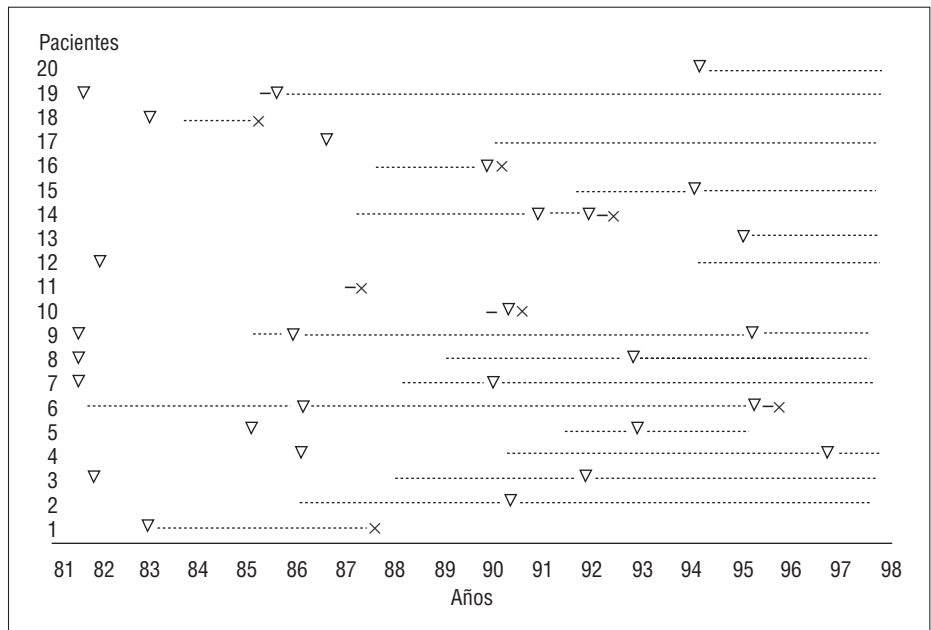
IgG: inmunoglobulina G; IgA: inmunoglobulina A.

Fueron sometidos a recambio valvular 15 pacientes, 4 durante el primer ingreso hospitalario y 11 durante el seguimiento posterior (fig. 1). La indicación de cirugía fue el deterioro hemodinámico en 13 casos (10 por disfunción protésica y 3 por lesión valvular nativa) y por sepsis persistente en 2. Precisarón de resutura por dehiscencia protésica 5 enfermos. Los hallazgos quirúrgicos demostraron signos macroscópicos inflamato-

rios en 9 casos, microscópicos en 5, con presencia de elementos intracelulares en 4 de ellos sugerentes de *C. burnetii* y con microscopía electrónica positiva el otro. En 2 se llevó a cabo cultivo celular de fibroblastos, que no fue positivo, y en uno la reacción en cadena de polimerasa para *C. burnetii* resultó positiva.

La mortalidad global fue del 40% (8 enfermos): 3 en el postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca por

Fig. 1. Se observa el seguimiento clínico y los recambios valvulares a los que fueron sometidos todos los pacientes. (-----: período de seguimiento clínico; x: muerte; ∇: recambio valvular).



fracaso multiorgánico, 2 por persistencia de la infección tras múltiples recidivas en el seguimiento, 1 por insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento en el seguimiento posterior, 1 por rotura de un aneurisma micótico por *Aspergillus* como complicación del segundo recambio valvular, y otro paciente con insuficiencia renal crónica secundaria al proceso endocárdico falleció de muerte súbita en el seguimiento. De los 12 pacientes supervivientes seguidos, tras un período entre 19 y 156 meses (media de 74 ± 48 meses), 7 continúan con tratamiento antibiótico (doxiciclina y cotrimoxazol), manteniendo títulos serológicos altos en fase I (tabla 4), sin otros datos de infección activa, y en los restantes se suspendió el tratamiento tras un período que varió entre 19 y 45 meses (media de 32 ± 12 meses), dada la negatividad de los hallazgos valvulares microbiológicos, a pesar de la persistencia de títulos moderadamente elevados en fase I. Todos permanecen asintomáticos tras un seguimiento de 15-65 meses (media de 33 ± 30 meses).

DISCUSIÓN

Clásicamente, se ha considerado a *C. burnetii* como una etiología poco frecuente de endocarditis infecciosa, cifrándose en torno a un 3-4%^{4,5,32}. Es una entidad de difícil diagnóstico y, aunque en los últimos años se ha incrementado el número de casos publicados en diversos países, entre ellos España, la incidencia real probablemente esté infraestimada^{2,11,12}. En nuestro hospital este microorganismo fue el responsable del 5% de todas las endocarditis entre 1988-1996³³ y en otro centro español llegó al 8%¹².

Nuestros resultados fueron similares a otras series en cuanto a la edad de presentación y al predominio del sexo masculino^{2-4,11,34,35}. Tan sólo un 35% de los enfermos tenían antecedentes de exposición ambiental de riesgo y todos de valvulopatía previa, con un 75% de pacientes portadores de prótesis valvular. Porcentajes similares fueron descritos en estudios de Bélgica³⁴ y Francia³⁶. En otras series anglosajonas, el porcentaje de portadores de prótesis fue menor, en torno a un 30%^{4,37}. En un reciente metaanálisis realizado por Siegman-Igra et al², aproximadamente un 40% eran portadores de prótesis valvular. La afectación de la válvula aórtica en el presente estudio, así como en otras series^{4,5}, fue la predominante, aunque en series más reducidas de nuestro país la válvula mitral fue la más afectada, probablemente por la alta incidencia de afectación reumática^{11,28}. El curso clínico tórpido de esta entidad se pone de manifiesto en el retraso diagnóstico, con un promedio aproximado de 9 meses desde el inicio de la sintomatología, concordante con lo descrito en la bibliografía^{14,36,37}. Así mismo, en el presente estudio existen evidencias de un menor retraso, estadísticamente significativo, en los casos diagnosticados en la década de los noventa frente a los diagnos-

ticados en la década de los ochenta (13 frente a 3 meses; $p = 0,01$), lo que es probable que se deba a una mayor sospecha clínica basada en la experiencia adquirida. Dos pacientes fueron diagnosticados durante el postoperatorio inmediato de cirugía valvular, lo que sugiere una reactivación por el acto quirúrgico de una infección crónica latente, como se ha descrito en alguna ocasión^{3,38}.

La endocarditis por fiebre Q se asocia a una elevada morbilidad, que se pone de manifiesto por el alto porcentaje de complicaciones graves: insuficiencia cardíaca severa por disfunción valvular (sobre todo protésica), embolismos arteriales, sepsis persistente y afectación renal. La incidencia embolígena en nuestro estudio duplica a la publicada previamente en otras series, que se sitúa en torno a un 20%^{14,37}. Así mismo, la presencia de un exantema cutáneo fue anecdótica en alguna serie^{2,14}, llegando a un 45% en la nuestra. Aunque es rara (el 15% en este estudio), existen casos bien documentados en la bibliografía de afectación glomerular con insuficiencia renal aguda^{20,22,23,29,39}. Se han descrito de forma aislada complicaciones excepcionales, como infarto agudo de miocardio secundario a embolización coronaria⁴⁰ o bloqueo auriculoventricular por miocarditis⁴¹. Los datos de laboratorio fueron concordantes con lo publicado: hipergammaglobulinemia policlonal, incremento de la velocidad de sedimentación globular, anemia y trombocitopenia están presentes en un porcentaje alto de pacientes^{2,3,14,34-37}.

En este tipo de endocarditis con hemocultivos negativos, la serología se convierte en un pilar esencial para su diagnóstico. Su inclusión como criterio mayor de Dukes aumenta significativamente la sensibilidad de estos criterios en el diagnóstico de la fiebre Q^{31,42,43}. En 10 pacientes se hicieron determinaciones de anticuerpos antifase I utilizando el método de fijación del complemento y en 14 se determinaron las IgG, IgA e IgM antifase I. Se ha sugerido en distintos estudios que títulos elevados de IgA antifase I son diagnósticos de endocarditis por fiebre Q, diferenciándola de la afectación hepática⁴⁴⁻⁴⁶. En nuestra serie, 11 de 13 pacientes presentaban títulos altos de IgA antifase I. Recientemente, Camacho et al¹⁶ han sugerido que la subclase IgA₂ es más específica de la forma crónica de fiebre Q. Las ecocardiografías transtorácica y transesofágica fueron métodos diagnósticos útiles en un porcentaje alto de los enfermos, a diferencia de otras publicaciones^{2,3,14}. La ecocardiografía transesofágica fue realizada a tan sólo 7 enfermos debido a que la mayoría de los casos se diagnosticaron antes de la utilización rutinaria de esta técnica en nuestros centros. Resultó positiva en 3 pacientes, 2 de ellos con ecocardiogramas transtorácicos negativos. Además, es una herramienta fundamental para el seguimiento evolutivo de esta enfermedad crónica, en la cual un porcentaje muy alto de pacientes acaban siendo portadores de prótesis valvulares⁴⁷.

Otro dato que demuestra la gran morbilidad es la necesidad de recambio valvular que precisaron el 75% de los pacientes por deterioro hemodinámico grave y sepsis persistente. Además, el 33% de estos enfermos fueron sometidos a reintervención por dehiscencia protésica, con una mortalidad del 60%. Existe la opinión generalizada de que la cirugía no garantiza la curación de la enfermedad, pero cabe la posibilidad de que un tratamiento quirúrgico más precoz, sobre todo en los casos de disfunción protésica, pudiera mejorar el pronóstico de esta entidad.

En la actualidad no existe unanimidad y continúa siendo un tema controvertido el régimen terapéutico más efectivo y la duración óptima del tratamiento antimicrobiano. Una explicación es la falta de ensayos clínicos controlados y prospectivos, debido a la baja incidencia de la enfermedad y a su aspecto crónico⁴⁸. Existe consenso en cuanto a la utilización de la doxiciclina como terapia fundamental. Como es bien sabido, este fármaco es bacteriostático, y hay evidencia de casos publicados de aislamiento de *C. burnetii* tras 4 años de tratamiento^{12,35}. Por ello, se ensayaron combinaciones de doxiciclina con lincomicina, rifampicina, cotrimoxazol y fluoroquinolonas, principalmente. Existen resultados muy dispares en la bibliografía en cuanto a la eficacia de estas combinaciones farmacológicas, pero ninguna demostró capacidad para erradicar esta infección crónica⁴⁹⁻⁵³. Un metaanálisis recientemente publicado puso de manifiesto una mayor mortalidad con doxiciclina en monoterapia frente a la terapia combinada (el 44% frente al 18%; $p = 0,005$)². Encontramos resultados similares al analizar a los pacientes tratados durante más de 1 año. En cuanto a la duración del tratamiento farmacológico, algunos autores han propuesto una duración mínima de 12 meses^{4,15,39,54}, otros de forma indefinida^{23,37}, otros propugnan hasta que los títulos serológicos en fase I sean menores a 200^{34,36} y, finalmente, Raoult et al recomiendan continuar el tratamiento como mínimo durante 3 años y que la concentración de la IgG antifase I disminuya por debajo de 400 y la IgA hasta valores indetectables¹⁴. En nuestro trabajo, todos los pacientes vivos mantienen valores de IgG antifase I > 400 tras una evolución media de 74 ± 48 meses. En 5 de ellos, cuestionando el valor de la persistencia de serologías anormales, se decidió suspender el tratamiento por la negatividad de los hallazgos valvulares microbiológicos, a pesar de continuar con una titulación de IgG antifase I moderadamente elevada. Tras un seguimiento de 15 a 65 meses permanecen asintomáticos.

La mortalidad fue del 40%, que se sitúa dentro del rango de lo publicado en la bibliografía, que oscila entre un 25-65%^{2-5,11,14,35-37}. Debido a su carácter crónico, a veces se hace muy difícil distinguir si la muerte es causa directa del proceso infeccioso o se debe a problemas no relacionados con la propia entidad.

CONCLUSIONES

La fiebre Q es una causa relativamente frecuente de endocarditis en nuestro medio, que afecta sobre todo a portadores de prótesis valvular. La alta morbilidad asociada a este proceso crónico se refleja en el desarrollo frecuente de complicaciones severas y en la necesidad de intervención quirúrgica en las tres cuartas partes de los afectados. Un diagnóstico más precoz, basado en la práctica rutinaria de serologías y ecocardiografía transesofágica en pacientes con síndromes febriles o constitucionales, sobre todo portadores de prótesis, contribuiría a la instauración temprana de tratamiento antibiótico, que probablemente mejoraría el pronóstico. Las serologías en fase I que son fundamentales para el diagnóstico se mantienen elevadas de manera crónica en todos los pacientes de nuestra serie sin datos clínicos de infección activa y con negatividad microbiológica valvular en algunos de ellos, lo que nos hace cuestionar su valor como monitorización para el tratamiento antimicrobiano. Será necesario seguir la evolución futura a más largo plazo del grupo no tratado frente al que recibe tratamiento combinado para responder a esta cuestión.

BIBLIOGRAFÍA

- Evans AD, Powell DE, Burrell CD. Fatal endocarditis associated with Q fever. *Lancet* 1959; 1: 864-865.
- Siegman-Igra Y, Kaufman O, Keysary A, Rzotkiewicz S, Shalit I. Q fever endocarditis in Israel and a worldwide review. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 41-49.
- Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, Berland Y, Etienne J, Lexpert C et al. Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 642-648.
- Palmer SR, Young SE. Q fever endocarditis in England and Wales, 1975-81. *Lancet* 1982; 25: 1448-1449.
- Silson HG, Neilson GH, Galea EG, Stafford G, O'Brien MF. Q fever endocarditis in Queensland. *Circulation* 1976; 53: 680-684.
- Coyle PV, Connolly JH, Adgey AA. Q fever endocarditis in Northern Ireland. *Lancet* 1983; 1: 411.
- 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: 444-446.
- Ruiz Téllez A, Muñoz Saitua J, Agud Aparicio JM, Loma-Ororio Montes A, Fernández de Gamarra Betolaza J. Fiebre Q en Álava: estudio clínico de un brote epidémico (primera de dos partes). *An Med Intern* 1985; 3: 104-108.
- Hellín T, Bouza E, Casimir L, Guerrero A, Ferrer M, González-Sáinz J et al. Fiebre Q aguda: experiencia en 23 casos. *Med Clin (Barc)* 1981; 77: 1-7.
- Mensa J, Pumarola A, García San Miguel J, Beltrán M, González JA. Fiebre Q. A propósito de 13 observaciones. *Med Clin (Barc)* 1983; 80: 249-253.
- Téllez A, Sáinz C, Echevarría C, de Carlos S, Fernández MV, León P et al. Q fever in Spain: acute and chronic cases, 1981-1985. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 198-202.
- Anguita M, Ciudad M, Gallardo A, Torres F, Giménez D, Arizón JM et al. Endocarditis infecciosa por fiebre Q. Descripción de 4 nuevos casos. *Rev Esp Cardiol* 1993; 46: 506-508.

13. Menasalvas A, Bouza E. Endocarditis infecciosa por microorganismos poco frecuentes. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 2): 79-85.
14. Stein A, Raoult D. Q fever endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (Supl B): 19-23.
15. Fernández-Guerrero ML. Zoonotic endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 135-152.
16. Camacho MT, Outschoorn I, Echevarría C, Kovacova E, Yebra M, Maté I et al. Distribution of Ig A subclass response to *Coxiella burnetii* in patients with acute and chronic Q fever. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 88: 80-83.
17. Moya Mir MS, Orte Martínez L, De Teresa Galván E, García Merino JA, Castro Beiras A, Márquez Montes J. Endocarditis por fiebre Q postcomisurotomía mitral. Presentación de un caso. *Rev Esp Cardiol* 1976; 29: 453-458.
18. Urbano-Márquez A, Grau Junyent JM, Valls Arara V, Periz Sagué A, Cardellach F, Navarro López F et al. Endocarditis por *Coxiella burnetii*. Forma crónica de la fiebre Q. A propósito de un caso. *Med Clin (Barc)* 1979; 73: 242-246.
19. Villalta J, Ingelmo M, Coca A, González L, Font J, Balcells A. Endocarditis por fiebre Q. Aspectos epidemiológicos, serológicos, clínicos y terapéuticos. A propósito de dos casos. *Med Clin (Barc)* 1981; 77: 294-297.
20. Alés JE, Anguita M, Alonso-Pulpón L, Taveras R, Alonso A, Álvarez-Novoa J et al. Endocarditis sobre prótesis valvular de comienzo precoz debida a *Coxiella burnetii*. *Rev Esp Cardiol* 1984; 37: 298-299.
21. Aguado García M, Castañeda Sanz S. Endocarditis por fiebre Q. *Rev Clin Esp* 1986; 178: 380-386.
22. Ramos Díaz M, Creagh Cerquera R, Martín Herrera C, Castilla Jiménez J, Fernández Alonso J, Gómez Camacho E. Glomerulonefritis mesangiocapilar asociada a endocarditis por fiebre Q. *Rev Clin Esp* 1987; 180: 314-316.
23. Pérez-Fontán M, Huarte E, Téllez A, Rodríguez-Carmona A, Pícazo ML, Martínez-Ara J. Glomerular nephropathy associated with chronic Q fever. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 298-306.
24. Fernández-Guerrero ML, Muelas JM, Aguado JM, Renedo G, Fraile J, Soriano F et al. Clinicopathologic features and microbiologic findings in three patients treated with doxycycline, cotrimoxazole and valve replacement. *Ann Intern Med* 1988; 108: 209-213.
25. Martínez Sande JL, Casariego Roson JR, Cimadevilla Suárez R, Moreno Torrico A, Alonso Orcajo N, Rodríguez Llorian A. Endocarditis por *Coxiella burnetii* sobre prótesis aórtica. Presentación de un caso de evolución fatal. *Rev Esp Cardiol* 1990; 43: 127-129.
26. Yebra M, Ortigosa J, Albarrán F, Crespo MG. Ciprofloxacin in case of Q fever endocarditis [carta]. *N Engl J Med* 1990; 323: 614.
27. Martínez Albadalejo M, García López B, Alguacil García G, Polo Sánchez JA. Fiebre Q y endocarditis. A propósito de un nuevo caso. *Ann Med Intern* 1992; 9: 610-612.
28. De Alarcón-González A, Cañas García-Otero E, Jiménez-Mejías ME, Sobrino-Márquez MJ, Reyes-Domínguez MJ, Torronteras R. Endocarditis por fiebre Q. Análisis de 6 casos. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 664-667.
29. Ciudad M, Anguita M, Gallardo A, Zayas R, Ruiz M, Mesa D et al. Endocarditis infecciosa por fiebre Q: una enfermedad recurrente. A propósito de un nuevo caso. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47: 119-121.
30. Jairo Trujillo J, de la Llana R, O'Connor F, Alí Alswies M, Castañón J, Reguillo F et al. Endocarditis infecciosa por fiebre Q. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 386-388.
31. Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D. Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke endocarditis service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med* 1996; 100: 629-633.
32. Etienne J, Delahaye F, Raoult D, Frieh JP, Loire R, Delaye J. Acute heart failure due to Q fever endocarditis. *Eur Heart J* 1988; 9: 923-926.
33. Maté I, Larrea JL, Sánchez A, Merino JL, Mesa JM, Sobrino JA. Indicaciones y técnicas quirúrgicas en la fase aguda de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51 (Supl 2): 86-91.
34. Varma MPS, Adgey AAJ, Connolly JH. Chronic Q fever endocarditis. *Br Heart* 1980; 43: 695-699.
35. Turck WPG, Howitt G, Turnberg LA, Fox H, Longson M, Matthews MB. Chronic Q fever. *Q J Med* 1976; 45: 193-217.
36. Raoult D, Etienne J, Massip P, Iacono S, Prince MA, Beaurtrain P et al. Q fever endocarditis in the South of France. *J Infect Dis* 1987; 155: 570-573.
37. Tobin MJ, Cahill N, Gearty G, Maurer B, Blake S, Daly K et al. Q fever endocarditis. *Am J Med* 1982; 72: 396-400.
38. Marrie TJ, Cunning J, Durnford P. Reactivation of Q fever following cardiac surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 833-836.
39. Dathan JR, Heyworth MF. Glomerulonephritis associated with *Coxiella burnetii*. *Br Med J* 1975; 1: 376-377.
40. Watt AH, Fraser AG, Stephens MR. Q fever endocarditis presenting as myocardial infarction. *Am Heart J* 1986; 112: 1333-1335.
41. Salvi A, Della Grazia E, Silvestri F, Camerini F. Acute rickettsial myocarditis and advanced atrioventricular block: diagnosis and treatment aided by endomyocardial biopsy. *Int J Cardiol* 1985; 7: 405-409.
42. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2023-2029.
43. Cecchi E, Parrini I, Chinaglia A, Pomari F, Brusasco G, Bobbio M et al. New diagnostic criteria for infective endocarditis. *Eur Heart J* 1997; 18: 1149-1156.
44. Peacock MG, Phillip RN, Williams JC, Faulkner RS. Serological evaluation of Q fever in humans: enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic of Q fever endocarditis. *Infect Immun* 1983; 41: 1089-1098.
45. Soriano F, Camacho MT, Ponte C, Gómez P. Serological differentiation between acute (late control) and endocarditis Q fever. *J Clin Pathol* 1993; 46: 411-414.
46. Dupois G, Peter O, Lüthy R, Nicolet J, Peacock M, Burgdorfer W. Serological diagnosis of Q fever endocarditis. *Eur Heart J* 1986; 1062-1066.
47. Pedersen WR, Walker M, Olson JD, Gobel F, Lange HW, Daniel JA et al. Value of transesophageal echocardiography in evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. *Chest* 1991; 100: 351-356.
48. Peter O, Flepp M, Bestetti G, Nicolet J, Lüthy R, Dupois G. Q fever endocarditis: diagnostic approaches and monitoring of therapeutic effects. *Clin Invest* 1992; 70: 932-937.
49. Mühlemann K, Matter L, Meyer B, Schöpfer K. Isolation of *Coxiella burnetii* from heart valves of patients treated for Q fever endocarditis. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 428-431.
50. Freeman R, Hodson ME. Q fever endocarditis treated with trimethoprim and sulfamethoxazole. *Br Med J* 1972; 1: 419-420.
51. Subramanya NI, Wright JS, Khan M. Failure of rifampicine and cotrimoxazole in Q fever endocarditis. *Br Med J* 1982; 72: 396-400.
52. Raoult D, Yeaman MR, Baca OG. Susceptibility of rickettsiae and *Coxiella burnetii* to quinolones. *Rev Infect Dis* 1989; 11: S986.
53. Levy PY, Drancourt M, Etienne J, Auvergnat JC, Beytout J, Sainty JM. Comparison of different antibiotic regimens for therapy of 32 cases of Q fever endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 533-537.
54. Marrie TJ, MacDonald A, Durant H, Yates L, MacCormick L. An outbreak of Q fever probably due to contact with a parturient cat. *Chest* 1988; 93: 98-103.