

## APORTACIONES DE LA EPIDEMIOLOGÍA ESPACIAL PARA EL SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LA FIEBRE Q: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Contributions of spatial epidemiology to the monitoring and control of Q fever: systematic review

**Martínez Ruiz, C.<sup>1</sup>; Rivera Gomis, J.<sup>1,2</sup>; Amores Iniesta, J.<sup>1</sup>; Sánchez López, A.<sup>1</sup> y Contreras, A.<sup>1\*</sup>**

1. Departamento de Sanidad Animal, Campus de Excelencia Internacional Mare Nostrum. Universidad de Murcia. Murcia. España.
2. Veterinary Surveillance Intelligence Unit, Centre for Epidemiology and Planetary Health, Scotland's Rural College, Inverness, Reino Unido.

**Autor para correspondencia:** A. Contreras, [acontrer@um.es](mailto:acontrer@um.es)

Tipo de artículo: Trabajo Fin de Grado (Veterinaria)

Enviado: 20/02/2023

Aceptado: 28/02/2023

### RESUMEN

La fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial causada por *Coxiella burnetii*. Con gran número de hospedadores, son los rumiantes domésticos la fuente de infección más importante para humanos, principalmente tras la inhalación de aerosoles contaminados o la cercanía a zonas con alta densidad ganadera infectada. Los sistemas de información geográfica (SIG) son cada vez más precisos, proporcionando bases de datos espaciales con las tendencias de las enfermedades infecciosas. Siguiendo el método PRISMA hemos buscado bibliografía en tres bases de datos: PubMed®, Scopus® y *Web of Science* y partiendo de 1584 referencias, seleccionamos 86 artículos de 31 países publicados entre 1964 y 2021. El resumen de la información cuantitativa se codificó e incluyó en una tabla de Excel®. Los Países Bajos es el país con mayor número de referencias extraídas y los rumiantes domésticos los hospedadores más asociados a los brotes. La visualización de los mapas se mostró 60% de las referencias, mientras que un 20% utilizaron herramientas espaciales para realizar exploraciones o modelizaciones con el fin de predecir y controlar la incidencia de fiebre Q. Los programas más utilizados para crear mapas de símbolos y coropléticos fueron ArcGis y QGIS, los mapas isopléticos se usaron normalmente combinados con los dos tipos de mapas anteriores. Se manejaron software como SPSS y

R para el análisis de los datos espaciales y modelos espaciotemporales aplicados a los SIG, como el modelo de densidad de *Kernel* o los modelos Bayesianos. Los SIG se han utilizado más en investigaciones de fiebre Q en sanidad animal que en salud pública y han demostrado el papel epidemiológico del viento en la dispersión de la infección o la cuantificación del riesgo de infección a humanos en relación con la proximidad a las granjas de cabras lecheras infectadas.

**Palabras clave:** Zoonosis. Sistemas de Información Geográfica. *Coxiella burnetii*.

## ABSTRACT

Q fever is a worldwide zoonosis caused by *Coxiella burnetii* with many hosts, being domestic ruminants the most important infection source for humans, mainly after inhalation of contaminated aerosols or because the proximity to areas with infected livestock. Geographic information systems (GIS) is becoming increasingly accurate providing spatial databases of infectious disease trends. We followed the PRISMA method and searched for literature in three databases: PubMed®, Scopus® and Web of Science. Initially we obtained 1584 records, of which a total of 86 articles were finally included, published from 31 different countries between 1964 and 2021. We extracted quantitative information that we coded and included in an Excel table and summarized the main contributions. Since the epidemic in the Netherlands between 2007-2010, more and more articles have been published on this topic, with the Netherlands being the country with the highest number of extracted references. Map visualization was present in 60% of the cases, while the remaining 20% used spatial tools to perform scans or modelling to predict and monitor the incidence of Q fever. Most of the maps depicted are symbol or choroplethic maps, isoplethic appear to a lesser extent or combined with the other two. ArcGIS and to a smaller degree QGIS are mostly used for the realization of these maps. This GIS software provide tools for mapping and spatial analysis. Other software such as SPSS and R were used for the analysis of spatial data and spatio-temporal models applied to GIS, such as the Kernel density model or Bayesian models. GIS are more used in animal health than in public health and GIS stated the important role of wind in the spread of the infection or detect the risk of infection for people in relation to proximity to infected dairy goat herds.

**Key words:** Zoonoses. Geographic Information System. *Coxiella burnetii*.

## INTRODUCCIÓN

La fiebre Q es una enfermedad zoonótica de distribución mundial y de gran importancia para la salud pública causada por *Coxiella burnetii*, que reemergió con fuerza en Europa tras los brotes registrados en los Países Bajos entre 2007 y 2009 (Schneeberger et al., 2014). En humanos, la fiebre Q aguda se caracteriza por fiebre alta, dolor de cabeza intenso, fatiga y escalofríos. En cuando a la forma crónica, la presentación clínica más frecuente es la endocarditis. El principal modo de transmisión al ser humano es por inhalación de aerosoles contaminados, determinando los rumiantes infectados el mayor riesgo (Georgiev et al., 2013), aunque una amplia gama de hospedadores, como ungulados salvajes y domésticos, aves, perro, gatos,

y muchas especies de garrapatas, albergan *C. burnetii* (Woldehiwet, 2004). Las explotaciones infectadas pueden experimentar pérdidas económicas por el aumento de las tasas de aborto y la pérdida de producción de leche (Canevari et al., 2018). En caprino, y en menor medida en ovino ocasiona abortos, mientras que el ganado bovino determina mayormente alteraciones reproductivas. Los animales infectados eliminan *C. burnetii* en grandes cantidades siendo fuentes de infección los productos del parto, el moco vaginal, la leche, la orina, las heces y las partículas de polvo contaminadas, si bien la ruta de transmisión principal es la inhalación de aerosoles eliminados durante el aborto o el parto (EFSA, 2010).

En la naturaleza, *C. burnetii* circula en un ciclo doméstico en el que los rumiantes domés-

ticos eliminan la bacteria después del parto o del aborto por diferentes vías, especialmente a través de la placenta (EFSA, 2010). También se eliminan grandes cantidades de bacterias a través de las descargas vaginales, heces, orina y leche (EFSA, 2010; Joulié *et al.*, 2015). Otros factores que influyen en la dispersión de la fiebre Q, es el movimiento de animales infectados y sus productos y el estiércol de las granjas positivas, importante fuente de aerosolización (Clark *et al.*, 2018). Así *C. burnetii* contamina el entorno y los aerosoles infectados pueden ser inhalados por animales o humanos generando una considerable variación geográfica y temporal en el riesgo de la infección. Recientemente se ha destacado la relevancia de la fauna silvestre, pues al menos un centenar de especies de mamíferos silvestres han estado expuestos a la infección por *C. burnetii* (González-Barrio y Ruiz-Fons, 2019).

Los sistemas de información geográfica (SIG) pueden utilizarse a diferentes niveles, desde la visualización de los datos mediante mapas hasta la exploración de las relaciones temporales y espaciales de las diferentes variables (casos de enfermedad, porcentajes de prevalencia, presencia de granjas, concentraciones de animales o núcleos poblaciones, por ejemplo) o incluso la modelación de resultados previos para establecer predicciones futuras sobre la evolución de las enfermedades o su control.

El primer nivel de uso de los SIG es la visualización de los datos mediante diferentes tipos de mapas, diferenciando entre mapas coropléticos, isopléticos o de símbolos. Los mapas coropléticos expresan la intensidad de una variable en áreas geográficas mediante una escala de color. Los límites de estas áreas suelen ser de carácter administrativo (comarcas ganaderas, zonas básicas de salud, municipios, provincias, CCAA, países, etc.). Cada polígono muestra un valor homogéneo para toda el área, lo que puede inducir a confusión ya que no se muestra la variación que hay dentro del propia área e incluso que las regiones más gran-

des destaquen más que las pequeñas y altere la percepción del espectador. Por lo tanto, los mapas de coropletas son excelentes para ver el panorama general, pero no para las diferencias sutiles. Hay dos tipos de mapas coropléticos, con datos absolutos o con datos relativos (frecuencias o proporciones). Siempre que sea posible es preferible presentar datos proporcionales (densidad, prevalencia, incidencia, etc.) que absolutos (número de animales, número de casos, etc.). Los mapas isopléticos utilizan sistemas de color para representar la intensidad de las variables, sin embargo, los colores no se agrupan por polígonos, sino visualizan las zonas en la que la variable presenta la misma intensidad y los colores siguen un gradiente según los valores estudiados. Estos mapas también se denominan “mapas de calor”. Los mapas de símbolos asignan a cada punto un valor unitario y no existe variación en la forma y el tamaño del símbolo. Estos, pueden distribuirse de forma regular por el número de casos, pero desconociendo la localización exacta, o en base a los factores geográficos con un modelo de distribución más realista, situando los símbolos en el lugar de localización del dato. Existe confusión con respecto a este término debido a que se ha extendido el uso del término “*dot map*” o “mapa de puntos” por ser los puntos el símbolo más usado para diseñar estos mapas, sin embargo, esta clasificación incluye cualquier símbolo, además de puntos. Los mapas de densidad de símbolos presentan variaciones en el tamaño y la posición del símbolo, ya que en este caso no simboliza un valor unitario y representa cantidades en polígonos en un mapa.

Los epidemiólogos han utilizado tradicionalmente mapas para analizar las asociaciones entre ubicación, entorno y enfermedad. Los SIG son especialmente adecuados para el estudio de estas asociaciones debido a su capacidad de análisis espacial y de visualización, demostrando su potencial para la vigilancia de enfermedades transmitidas por vectores, por el agua, en la salud ambiental, o en la modeliza-

ción de la exposición a campos electromagnéticos (Clarke *et al.*, 1996). La tecnología de los SIG ha aumentado enormemente la velocidad y la precisión con la que se puede recopilar la información espacial sobre los casos de enfermedades infecciosas e integrarla con otros tipos de información geográfica para seguir la propagación de los casos de enfermedades y aclarar la dinámica de transmisión de los patógenos. La información espacial y temporal (capas de datos y atributos asociados) almacenada en un SIG proporciona una base para los análisis espaciales y espacio-temporales de las tendencias de las enfermedades infecciosas. Algunas de las capas de datos más utilizadas en la vigilancia de enfermedades infecciosas incluyen datos epidemiológicos, límites administrativos (p. ej., áreas básicas de salud, comarcas ganaderas, municipios, provincia o comunidad autónoma, país, etc.), ubicaciones de centros de atención médica, datos socioeconómicos (p. ej., datos del censo) y datos ambientales relacionados con la enfermedad de interés, como ubicaciones de fuentes de agua para enfermedades transmitidas por el agua, tipo de cobertura del suelo y variables climáticas para enfermedades transmitidas por vectores (Eisen *et al.*, 2014).

En la fiebre Q también se han utilizado SIG para controlar su dispersión, y atender las causas que pueden ocasionarla, teniendo en cuenta el importante papel del viento en el núcleo de dispersión de *C. burnetii* (Clark *et al.*, 2018). Mediante el análisis espacial de los casos agrupados de fiebre Q, en los Países Bajos se valoró el papel de las condiciones ambientales en la transmisión de *C. burnetii* a humanos y se identificaron como factores limitantes de la transmisión una mayor densidad de vegetación y la presencia de agua subterránea de poca profundidad (Van der Hoek *et al.*, 2010). Igualmente los SIG fueron determinantes al cuantificar el riesgo de infección en función de la distancia de las granjas de cabras infectadas a los núcleos urbanos de fiebre Q en Países (Schimmer *et al.*, 2010). En otras ocasiones, la causa exacta de la varia-

ción geográfica en la presentación de la fiebre Q no está clara o no se encuentran agrupaciones geográficas en las zonas que tienen alta tasa de anticuerpos contra *C. burnetii* (Lai *et al.*, 2014; Marrie *et al.*, 1984). Por su parte, Van Leuken *et al.*, (2016) utilizaron un modelo predictivo para la distribución espacial de la incidencia de *C. burnetii* (*zero-inflated regression model*) que valoraba las concentraciones de *C. burnetii* (basadas en un patrón de emisiones asumidas) densidad de vegetación, humedad del suelo, sensibilidad a la erosión del suelo y uso del suelo y concluyeron que la concentración transmitida por el aire modelizada era el predictor más importante de la incidencia de la fiebre Q, seguida del efecto protector de la densidad de la vegetación.

Los SIG pueden utilizarse a diferentes niveles, desde la visualización de los datos mediante mapas hasta la exploración de las relaciones temporales y espaciales de las diferentes variables (casos de enfermedad, porcentajes de prevalencia, presencia de granjas, concentraciones de animales o núcleos poblaciones, por ejemplo) hasta la modelación de resultados previos para establecer predicciones futuras sobre la evolución de las enfermedades o su control.

Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis se han utilizado clásicamente para resumir e interpretar la evidencia para la toma de decisiones clínicas en el ámbito de la salud humana (Vriezen *et al.*, 2019). En los últimos años, el uso de estos métodos en los ámbitos de la medicina veterinaria, el rendimiento del ganado y la seguridad alimentaria ha ido en aumento, pero se desconoce el alcance total de su aplicación (Sargeant *et al.*, 2006; Sargeant y O'Connor, 2014; Rachael, 2019). Las revisiones sistemáticas han sido sometidas a una importante estandarización metodológica que se encuentra actualizada en el método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis*) y que ha sido recientemente revisada (Page *et al.*, 2021). Se han producido muchas innovaciones en las revisiones sistemáticas des-

de la publicación de la declaración PRISMA 2009, lo que ha requerido una actualización de esta guía, creando la declaración PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021) que incluye una nueva lista de verificación con 27 ítems.

Se han realizado revisiones sistemáticas en relación con el uso de los SIG para las enfermedades infecciosas en general o para algunas enfermedades en particular, como la leptospirosis o la tuberculosis, para ayudar a mejorar futuros diseños de investigación y control de las enfermedades. Los análisis espaciales contribuyen al conocimiento y control de las enfermedades infecciosas, desde la distribución de los casos, hasta el desarrollo de herramientas sofisticadas aprovechando en gran desarrollo de la tecnología de los SIG y la disponibilidad de datos de gran calidad, lo que facilita el desarrollo de investigaciones y la limitación del impacto sobre la salud pública de los brotes de enfermedades infecciosas (Smith *et al.*, 2015). Con relación a la tuberculosis queda patente la demostración de la heterogeneidad de su distribución espacial y la necesidad de estandarizar la interpretación de los métodos espaciales de agrupamiento de casos, así como el potencial de la combinación de los genotipados de las cepas aisladas con las técnicas geoespaciales para mejorar el entendimiento de la transmisión de la tuberculosis (Shaweno *et al.*, 2018). Similarmente, la revisión sistemática realizada con los SIG aplicados para el estudio de la leptospirosis pone de manifiesto que, para un mejor entendimiento de la epidemiología y los mecanismos íntimos de la transmisión de la infección, las técnicas espaciales y temporales deben ser seleccionadas teniendo en cuenta la calidad y el tipo de datos disponibles. Igualmente, plantean la necesidad del desarrollo de sistemas eficientes, amigables e interactivos para la toma de decisiones de control, proponiendo el uso de mapas actualizables tanto a nivel local como nacional a la mayor resolución posible, así como la construcción de modelos predictivos que tengan en cuenta las dependencias espaciales y temporales para

la transmisión entre hospedadores animales y humanos en diferentes ambientes (Dhewantara *et al.*, 2018).

El objetivo general de este trabajo ha sido conocer el uso de herramientas espaciales en los estudios sobre fiebre Q, tanto en animales como en humanos. Como objetivos específicos destacan el valorar la diferencia de utilización de estas herramientas en sanidad animal o salud pública, el cuantificar los tipos de mapas estudiados en relación con la fiebre Q, las aplicaciones epidemiológicas de los análisis espaciales para el conocimiento de la epidemiología de la fiebre Q y su integración en las estrategias de control de la enfermedad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión sistemática hemos seguido el método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis*) (Page *et al.*, 2021).

El objetivo de nuestra búsqueda bibliográfica fue identificar artículos publicados hasta el 28 de octubre de 2021, que trataran sobre el uso de SIG o herramientas espaciales en estudios sobre *Coxiella burnetii* tanto en animales como en humanos. Las referencias se identificaron mediante la búsqueda en las siguientes bases de datos: PubMed®, Scopus® y todas las bases de datos de *Web of Science* (*Web of Science Core Collection; Current Contents Connect; Derwent Innovations Index; KCI-Korean Journal Database; MEDLINE®; Russian Science Citation Index* y *SciELO Citation Index*). Para recuperar las referencias pertinentes, se combinaron los siguientes términos de búsqueda: GIS, geographic, map, spatial, cluster and *Coxiella burnetii* or *Q fever* utilizando la siguiente estructura booleana: “TS=((GIS or geographic\* or map\* or spati\* or cluster\*) and (“*Coxiella burnetii*” or “*Q fever*”))”. Sólo se incluyeron artículos revisados por pares.

Todos los registros recuperados de las bases de datos se almacenaron y se buscaron duplica-

dos, para su eliminación, mediante el gestor de referencias *EndNote*<sup>TM</sup> (*Thomson Reuters*, Filadelfia, PA, EE.UU.). A lo largo de un primer cribado se comprobaron los títulos y el resumen (cuando estaban disponibles) para identificar los registros que cumplían los criterios de inclusión. Estas fases previas fueron realizadas de forma duplicada en coordinación entre dos de los autores (CMR y AC).

En un primer cribado comprobamos los títulos y el resumen (cuando estaban disponibles) para identificar las referencias que cumplían los criterios de elegibilidad, inclusión y exclusión. Las referencias eran elegibles para su inclusión si aplicaban una o más técnicas de análisis espacial, incluyendo la visualización, exploración o modelización de la infección por *C. burnetii*. La visualización se definió como la realización de mapas de los datos para ilustrar los patrones espaciales de la distribución de la enfermedad, la exploración se definió como la aplicación de herramientas estadísticas para analizar dichos patrones, incluyendo si los datos de la infección estaban agrupados o eran aleatorios, y la modelización se definió como el uso de datos espaciales y no espaciales para explorar los factores de riesgo asociados para la infección, para cuantificar la variación espacial en el riesgo y para desarrollar modelos predictivos espaciales y/o temporales.

Se excluyeron los artículos cuando: (a) el resumen o el artículo completo no estaban disponibles; (b) los estudios sobre *C. burnetii* no contenían datos espaciales (c); los informes eran comunicaciones breves, actas de congresos, comentarios, artículos de revisión, libros o secciones de libros.

Para cada artículo elegible, se extrajeron y resumieron los datos sobre el año de publicación, el periodo de estudio, el país y la categoría del hospedador (humano, animal o ambos); la especie, la aptitud y el número de rebaños, en el caso de animales; el número de individuos estudiados, el tipo de muestra y el método diagnóstico utilizados; el tipo de

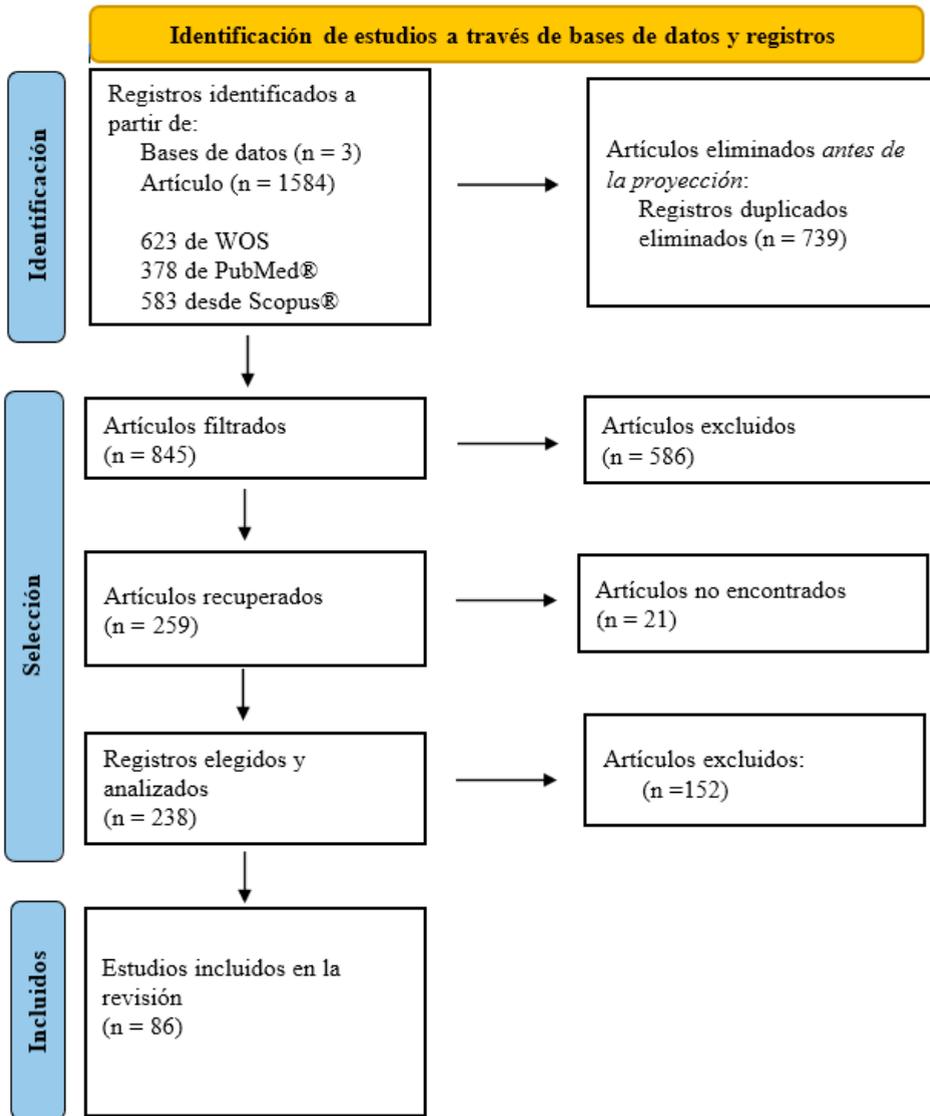
estudio (transversal, de casos y controles, de cohortes), el tipo de muestras y el método diagnóstico utilizado, la categoría espacial desarrollada (visualización, exploración o modelización), el tipo de mapa (coroplético, isoplético, de símbolos u otro), el método de análisis espacial utilizado, el SIG utilizado, el software estadístico utilizado y por último, un resumen de las principales aportaciones de cada artículo. Los datos fueron codificados e incluidos en una tabla de Excel® (Microsoft) de formato xls (97-2003). La estadística descriptiva se realizó importando y procesando los datos codificados de la tabla de Excel mediante el programa Analysis de Epi Info 7.2.4 (Dean *et al.*, 2011).

Para la realización de un mapa coroplético que agrupara los estudios publicados en cada país adaptamos los nombres de los países a los códigos estandarizados de referencia geográfica de cada país, obtenido de la página <https://hub.arcgis.com/> obteniendo los archivos vectoriales necesarios para el mapa coroplético de la carpeta (shp\_mapa\_paises\_mundo\_2014).

## RESULTADOS

Se identificaron 1584 publicaciones (623 de WOS, 378 de PubMed® y 583 de Scopus®) indexadas hasta el 28 de octubre de 2021. Después de eliminar los 739 duplicados detectados, se examinaron un total de 845 referencias para RS1, de las cuales se incluyeron 259 referencias y se excluyeron 586. Tras la revisión RS2 quedaron incluidos 86 artículos, que posteriormente procesamos para la extracción de los datos. Los 173 artículos restantes quedaron excluidos de la RS2, como detalla la Figura 1. Todas las referencias procesadas se incluyen en el Anexo 1.

Con la información extraída de los artículos procesados se generó una tabla de Excel con la información cuantitativa para el análisis estadístico (Anexo 2) con un total de 16 columnas y 86 filas. Los resúmenes del análisis cualitativo



**Figura 1.** Diagrama de flujo basado en la norma PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021) con el proceso de búsqueda y selección de los artículos publicados hasta el 28 de octubre de 2021.

mostrando las principales aportaciones en los SIG en relación con la fiebre Q se muestran en el Anexo 3.

La descripción del significado de cada uno de los 100 códigos diferentes, utilizados para

expresar los resultados de cada variable, se presenta en el Anexo 4.

El primer artículo que utilizaba SIG para la detección de *C. burnetii* se publicó en 1964, pero es a partir de 2012 cuando se detecta un

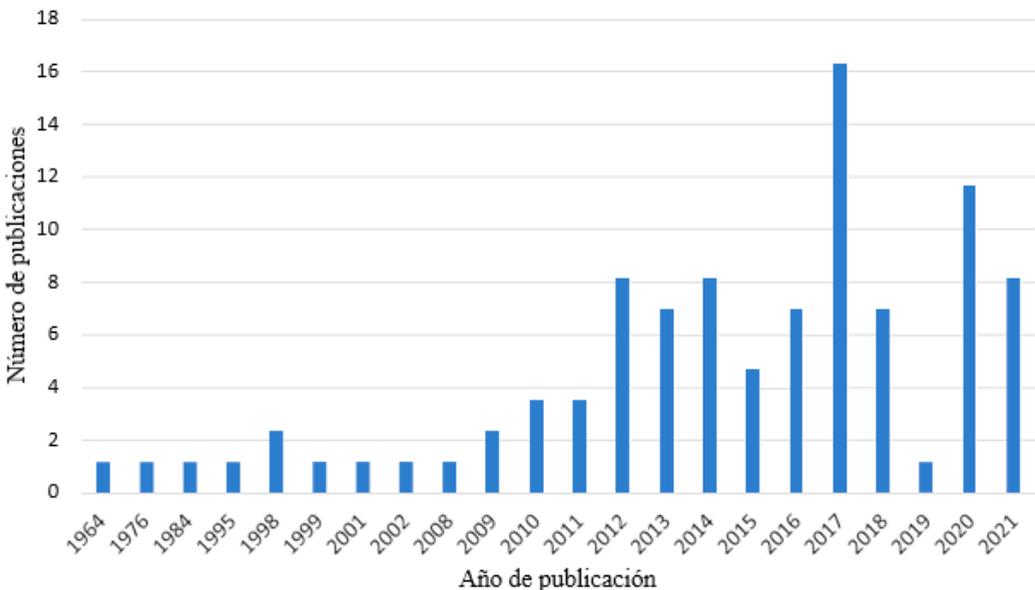
aumento en el número de artículos publicados por año utilizando estas herramientas espaciales. El año 2017 fue en el que más artículos publicados utilizaron SIG en relación la fiebre Q, con un total de 14 artículos, seguido por 2020, cuando se publicaron 10 referencias, habiéndose publicado 7 referencias más hasta octubre de 2021. En la figura 2 podemos observar la tendencia creciente del uso de métodos espaciales para diagnosticar la presencia de *C. burnetii* en diferentes circunstancias.

El análisis de varianza para detectar diferencias entre la fecha media de las publicaciones y el grupo de hospedador implicado (animal o humano) arrojó una media en sanidad animal de 2014,7 frente a una media de 2009,8 en salud pública, si bien estas diferencias no resultaron significativas ( $p=0,05599$ ).

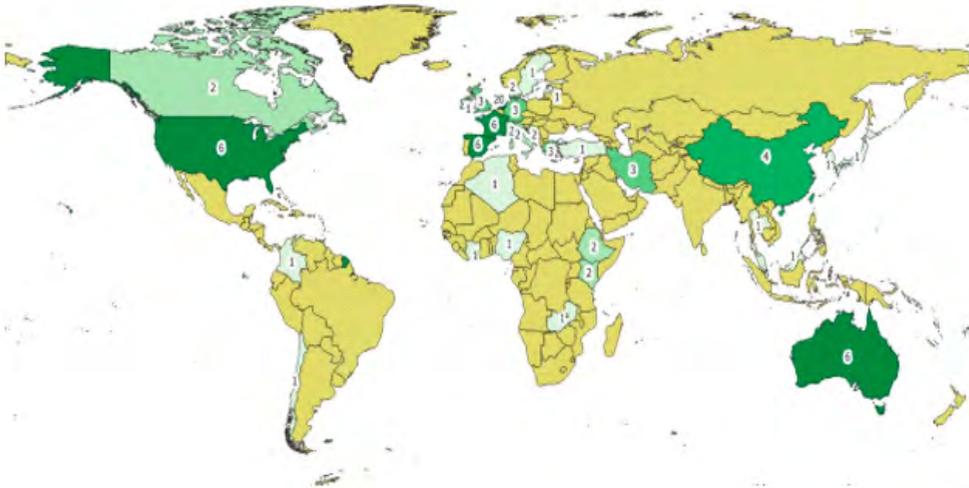
En la figura 3, se muestran los resultados por país mediante un mapa coroplético. Las cuatro publicaciones referentes a Taiwán (4,55%) han

sido codificadas como China, al no estar aquél actualmente reconocido como país a nivel internacional, y por lo tanto no disponer de un código oficial para su integración en bases de datos vectoriales (*shapefile*).

De los 86 artículos seleccionados, un total de 38 estudiaban datos de infecciones en animales, 27 se centraban en casos de infección humana y los 21 artículos restantes combinaban ambas. Destaca la gran variedad de especies descritas en los artículos: vacas, ovejas, cabras, cerdos, caballos, búfalos, perros, gatos, aves marinas y terrestres, jabalíes, ciervos, corzos, gamos, murciélagos, roedores, mapaches, anfibios y garrapatas. El número de rebaños y de individuos estudiados variaba mucho dependiendo del campo de estudio, pues hay artículos que se centran en una región en concreto y otros que estudian los casos humanos y animales del país entero. De esta manera obtuvimos que se estudiaron una media de 2.932 individuos. El



**Figura 2.** Distribución de los artículos seleccionados por periodos de tiempo de publicación.



**Figura 3.** Mapa coroplético con los países con referencias estudiadas (QGIS).

artículo con más muestras tenía un número de muestra de 62.889 garrapatas, sin embargo, en este estudio no se pudo detectar ningún rastro de ADN de *C. burnetii* en las garrapatas (*Ixodes ricinus*) (Pilloux *et al.*, 2019) y el artículo con menos individuos muestreados consta de 90 casos diagnosticados de fiebre Q en un área endémica al sureste de Taiwán (Lai *et al.*, 2014).

El número de rebaños varió dependiendo del estudio. En 50 de los artículos no encontramos datos que hicieran referencia al número de rebaños. El artículo que estudia un mayor número de rebaños ( $n= 2.799$ ) realiza una modelización para cuantificar la capacidad de transmisión aérea y el comercio de animales en la propagación de *C. burnetii*. la media total entre todos los artículos fue de 232 rebaños.

De los 86 artículos seleccionados, un total de 38 estudiaban infecciones en animales, 27 se centraban en casos de infección humana y los 21 artículos restantes combinaban ambas. Observamos la gran variedad de especies que trataban en los artículos: vacas, ovejas, cabras, cerdos, caballos, búfalos, aves marinas y terrestres, jabalís, ciervos, corzos, gamos, murciéla-

gos, roedores, mapaches, anfibios, garrapatas, hasta perros y gatos.

De las referencias estudiadas, 68 fueron estudios transversales (79%), 14 fueron estudios retrospectivos (16%) y los estudios prospectivos fueron la minoría, con solo 4 artículos (5%).

En términos del procedimiento diagnóstico, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el ensayo inmunoenzimático (ELISA) y la inmunofluorescencia indirecta (IFI) se usaron en un 33%, 32% y 30% respectivamente de las referencias. Para los estudios con animales el 37% de las referencias usaban IFI para diagnosticar la infección, seguida por la el 31% que usaban PCR y el 23% que utilizó ELISA.

Los 86 artículos elegidos utilizaron análisis espaciales que incluyeron la visualización en 69 de ellos (60% de los artículos), la exploración espacial (20%) o la modelización de la enfermedad (20%). Entre los estudios que incluyeron la exploración espacial, solo en 6 artículos se utilizó este método exclusivamente, sin embargo, en 12 artículos se utilizó junto con la visualización de los mapas y en 5 artículos con técnicas de modelado para predecir la inci-

dencia de la infección tanto en humanos como animales. Además de presentarse junto con la exploración, la modelización estuvo presente en 23 artículos, 7 de ellos utilizaron la visualización para representar la distribución de la enfermedad, finalmente 6 estudios se basaron solo en la modelización.

## DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios aparecen publicados en Europa, seguido de Norteamérica y Oceanía. Con respecto a los países, las 86 referencias estudiadas recogen datos de 31 países diferentes, siendo los Países Bajos los que recogen la mayoría (22,73%) de las referencias. Esta concentración temporal podemos relacionarla con la epidemia de fiebre Q en Países Bajos entre 2007 y 2010, con más de 4.000 casos humanos notificados y en la que las cabras lecheras infectadas estuvieron claramente implicadas. También se demostró que las personas que vivían a menos de 2 km de las granjas de cabras infectadas tenían un riesgo relativo de infección mayor que las que vivían a más de 5 km de distancia. (Van der Hoeck *et al.*, 2012). Otros países en los que destaca la presencia de estos estudios son Australia, Estados Unidos, España y Francia con un 6,82% de referencias publicadas respectivamente. En el caso de España, existen regiones endémicas como el País Vasco o Canarias, donde se han detectado numerosos casos de fiebre Q en las últimas décadas, que han ayudado al estudio de la fiebre Q en los rumiantes domésticos (García-Secco, 2017). En dos ocasiones dos referencias han incluido datos de más de un país de forma simultánea como Países Bajos y Alemania (Soetens *et al.*, 2017) y Francia y Suecia (Nusinovič *et al.*, 2014). Al margen del sesgo motivado por la exclusión de artículos publicados en otros idiomas diferentes a español, portugués, francés o inglés, la mayor abundancia de publicaciones en estos países se puede asociar también a la importancia clásica de la fiebre Q, como ocurre en Australia, así como al efecto de la epidemia de fiebre Q en

Países Bajos, ya comentada, a finales de la primera década del S.XXI y el consecuente despliegue de estudios epidemiológicos que se pusieron en marcha para intentar controlarla.

A lo largo de los años ha quedado demostrada la capacidad de los rumiantes domésticos para ocasionar brotes clínicos, además de considerarse una de las principales enfermedades infecciosas con más tasa de aborto entre rumiantes (García-Secco, 2017). Por ello, entre todas las especies las más estudiadas en este campo fueron los rumiantes domésticos, primero la vaca, seguido por la cabra y la oveja, aunque los resultados fueron similares (un 20% de la vaca, un 19% la cabra y un 17% la oveja). El 87% de estas especies tenían aptitud láctea y el resto aptitud cárnica, excepto en un artículo que incluía rebaños de lidia. Esta diferencia de resultados en cuanto a la aptitud productiva se asocia principalmente al manejo intensivo de las explotaciones de leche, que favorece la transmisión y el mantenimiento de la infección en el rebaño (Capuano *et al.*, 2001).

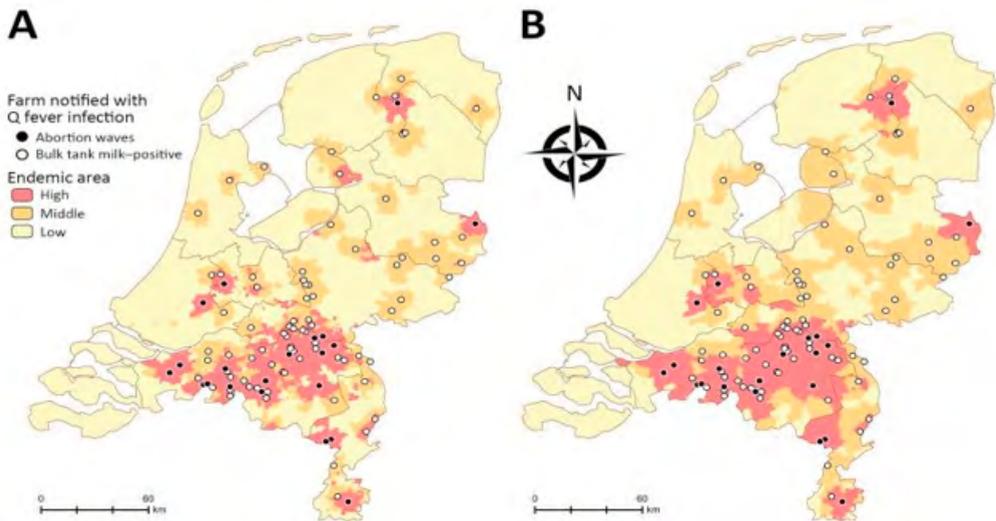
Los estudios prospectivos identificados fueron utilizados para elaborar modelos espaciales que relacionen la probabilidad de infección y de transmisión de *C. burnetii* con la predicción geoestadística (Brooke *et al.*, 2017; Pandit *et al.*, 2016). En la mayoría de las ocasiones se obtuvieron los datos de los individuos mediante la recogida de muestras o a través del sistema de notificación de enfermedades de cada país y los registros médicos (Dhewantara *et al.*, 2018). Un 60% del total de las muestras analizadas fueron obtenidas mediante la extracción de sangre, seguido por un 26% de muestras recogidas del tanque de leche. En otras ocasiones, se obtuvieron muestras del aparato reproductor y urinario, así como muestras ambientales y de estiércol. En la epidemia de fiebre Q en Países Bajos los hisopos vaginales tomados de las cabras de esas granjas indicaron que se estaban eliminando altos niveles de *C. burnetii*, contaminando el medio ambiente, los corrales y las zonas de parto (Kersh *et al.*, 2013).

El método ELISA es la técnica serológica de elección recomendada por la OIE para el diagnóstico y monitorización en ruminantes de la fiebre Q. Asimismo, las técnicas de PCR son las pruebas de elección recomendadas actualmente para la detección de *C. burnetii* en muestras de ruminantes domésticos debido a las amplias ventajas que presentan frente a otras técnicas (OIE, 2022). También se han utilizado otros métodos como la hemaglutinación. Los estudios con datos de infección humana utilizan en el 37% de los artículos ELISA e IFI, respectivamente. La PCR se utilizó en el 27% de los artículos. Para las referencias que incluían tanto humanos como animales, la técnica más utilizada fue la ELISA (34%), seguida por la PCR (27%) y por la IFI (11%).

Con respecto a las modelizaciones descritas, en algunos casos se usaron modelos simples que se basaban en la distancia entre las direcciones de los pacientes con fiebre Q y las granjas, combinados con modelos de dispersión atmosférica que calculaba la dispersión física de las partículas y los gases que podían transmi-

tir la enfermedad (Van Leuken *et al.*, 2015). Las modelizaciones también sirven para predecir la incidencia de los casos en función de la exposición de la enfermedad y hacia donde se puede extender desde la fuente de infección (Brooke *et al.*, 2017).

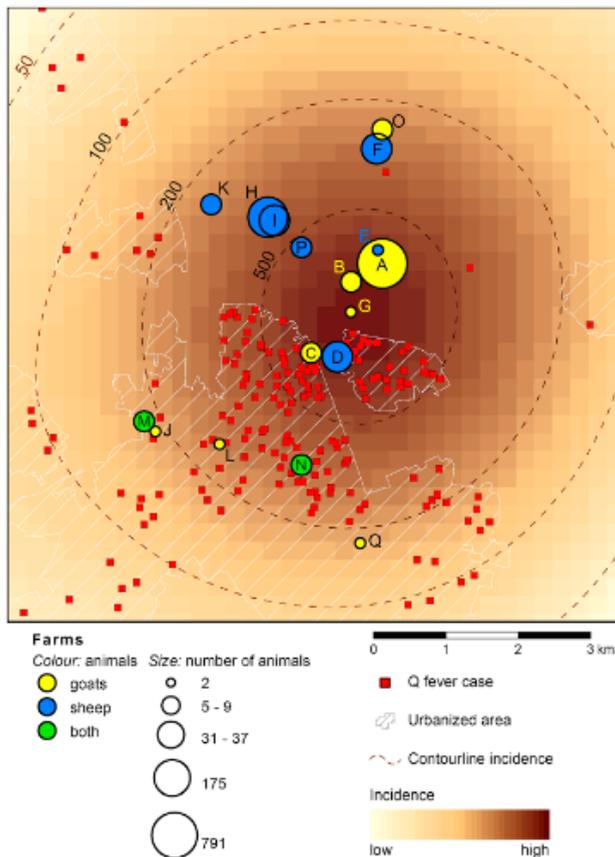
Todas las referencias excepto una (Hermans *et al.*, 2014), utilizaron mapas para representar la incidencia de fiebre Q en las distintas áreas. La referencia que no utilizó mapas argumentó mediante una exploración espacial que el estiércol contaminado se relacionaba con la aparición de fiebre Q en los humanos que estaban geográficamente vinculados a estas granjas. De los diferentes tipos de mapas anteriormente descritos obtuvimos que tanto los mapas coropléticos como los mapas de símbolos eran los que más se usaban, apareciendo en 48 artículos cada uno (38%). En algunos casos, se combinan ambos métodos de visualización dependiendo de la información que se quiera representar. En la figura 4 se categoriza, mediante un mapa coroplético la incidencia de la fiebre Q en los



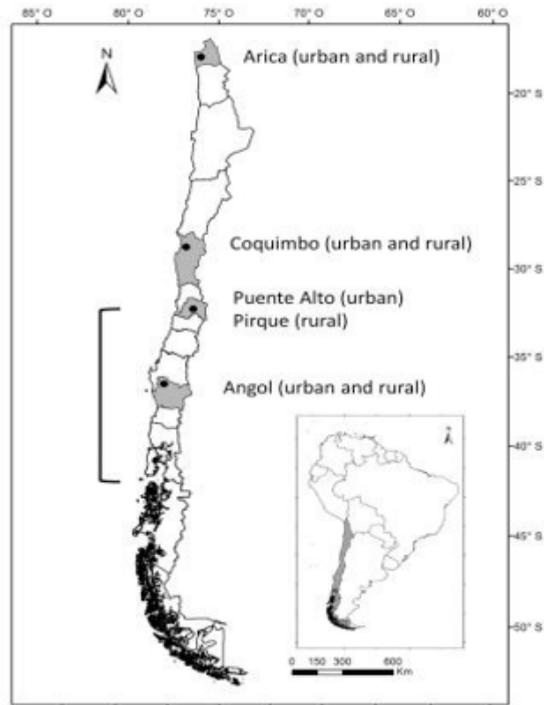
**Figura 4.** Mapa coroplético y de símbolos. Como áreas para representar las variables han utilizado las de los códigos postales (de Boer *et al.*, 2020).

Países Bajos, mientras que utilizan un mapa de símbolos para localizar donde hubo abortos y donde fueron positivas las muestras de leche del tanque. La diferencia entre el mapa A y B reside en que para delimitar los polígonos han utilizado áreas de código postal de 4 dígitos (A) y de tres dígitos (B). Estos criterios sirvieron para desarrollar un modelo de decisión sanitaria-económica para evaluar la rentabilidad de un programa de cribado para los pacientes con fiebre Q crónica (de Boer *et al.*, 2020). Los mapas de densidad de símbolos se utilizaron en 15 artículos (12%) y los mapas isopléticos en 12 (10%).

Podemos comprobar que muchas referencias utilizaban más de un mapa o combinaban dos o más tipos de mapa. En la figura 5 mostramos un artículo que utiliza tres tipos de mapas simultáneamente: isoplético con un gradiente de color dependiendo de la incidencia de fiebre Q, mapa de símbolos con la incidencia de los casos humanos en la localidad durante el periodo del brote y mapa de densidad de símbolos con la ubicación y el tamaño de las diecisiete explotaciones potenciales. En dos ocasiones el tipo de mapa referenciado no formaba parte de ninguno de los grupos descritos y los hemos denominado “otros mapas” (figura 6).



**Figura 5.** Mapa isoplético, de símbolos y de densidad de símbolos (Ladbury et al., 2015).



**Figura 6.** Ejemplo de “otros mapas”. El sombreado gris y los puntos representan las regiones y ciudades del estudio, respectivamente. El paréntesis indica las regiones donde se han notificado infecciones zoonóticas anteriormente (Weitzel *et al.*, 2016).

Para la realización de estos mapas, se han utilizado diferentes SIG. Sin embargo, en 48 de las de las referencias no se especificada el tipo de programa que habían utilizado. Los 38 artículos restantes usaron en un 51% ArcGis para la visualizar la información de los casos. Un 14% de los artículos utilizaron QGIS (Quantum GIS). Ambos SIG son los softwares más utilizados. En general ArcGIS es el software más extendido y completo, sin embargo, QGIS es un es un software gratuito y de código abierto sin problemas de licencia, que ha evolucionado incorporando nuevas funcionalidades, entre las que destaca Geohealth (2014), una aplicación que permite procesar datos georreferenciados para crear mapas de incidencias o densida-

des. El resto de los artículos usaron *ArcMap* y *EpiInfo* (11%), *SuperGis* (8%) y *ArcView* (5%), u otras plataformas que permiten a los usuarios editar, visualizar, administrar y analizar datos geoespaciales tanto en vectores como en ráster.

Se utilizaron una gran variedad de métodos espaciales: el Modelo de Probabilidad de Bernoulli, el Modelo Bayesiano de Regresión Espacial, la Prueba de Cuzick-Edwards, los Análisis de Agrupamientos (cluster), la Densidad Bivariante de Kernel, los Campos Aleatorios de Markov, la Estadística de Barrido Espacial de Kulldorff, ASTER GDEM, Análisis de Correspondencias Múltiples, el Método Espacial Empírico de Bayes, un Sistema de Posicionamiento Global, el Cartograma Gastner-Newman, el

Modelo MaxEnt y Correlogramas espaciales cruzados. De todos estos métodos, los más usados fueron los Análisis de Agrupamientos (37% de los estudios), un método espacial que permite ver como se dan concentraciones de unidades espaciales con valores similares de la variable en estudio (Acevedo *et al.*, 2008).

Por último, entre los programas estadísticos utilizados destaca el SPSS *software* que usaron en 16 artículos (25%), seguido por R *Statistical software* utilizado en 13 artículos (20%), STATA/IC usado en 12 artículos (19%) y *SatScan Statistics* que utilizaron en 10 artículos para los análisis espaciales. Otros programas estadísticos utilizados fueron: *Microsoft Excel* (5%), *SAS software* (3%) *ClusterSeer (Terraseer) software*, *BioNumerics software*, *SatView*, *EpiTools software* *OpenBugs software*, *GeoR*, *ERDAS imagine Software* y *ScapeToad software* (2%).

La mayoría de las referencias usan los SIG para mostrar los patrones de distribución de la fiebre Q en cada país, como Reedijk *et al.*, (2015) que utilizó un mapa coroplético y de símbolos para visualizar como el número de ovejas con fiebre Q es mayor en el norte y en el noroeste de los Países Bajos mientras que el número de cabras es especialmente alto en el Este y el Sur, pero bajo en el Oeste. Muchos artículos también cuantificaron el riesgo de la enfermedad alrededor de las parcelas contaminadas en relación con las no contaminadas (Hermans *et al.*, 2014; De Rooij *et al.*, 2016; Hackert *et al.*, 2012). Mediante exploraciones espacio-temporales observaron que alrededor del 60 - 65% de los casos podían explicarse por la transmisión de aerosoles desde las granjas contaminadas y que las personas que viven a menos de 1 km de la granja tienen un riesgo 46 veces mayor de contraer la enfermedad en comparación con las que viven a entre 5- 10 km. (Ladbury *et al.*, 2015) y que en las zonas de alojamiento y parto de las cabras, se encontraron grandes cantidades de ADN de *C. burnetii*, mientras que sólo se encontraron pequeñas cantidades en las muestras recogidas a más de

50 m de estas zonas (Kersh *et al.*, 2013). A través de las modelizaciones, otros autores mostraron que, entre todas las nuevas infecciones del rebaño, el 92% se atribuyó a la transmisión aérea. Se demostró que las infecciones adquiridas después de la transmisión aérea causan brotes relativamente pequeños y efímeros dentro del rebaño (Pandit *et al.*, 2016), o que en Irán una de las razones más importantes en la propagación de la enfermedad es el intercambio y la venta de ganado y sus productos con Irak (Fakour *et al.*, 2021). Cabe destacar la importancia de la dispersión de los casos a favor del viento, o la mayor exposición a *C. burnetii* cuando nos acercamos a granjas de cabras o parideras (de Rooij *et al.*, 2016).

La lista de verificación estandarizada por PRISMA, en relación con este trabajo, se muestra en el Anexo 5.

## CONCLUSIONES

En los últimos años se constata una tendencia ascendente a la publicación de artículos que utilizan SIG para explorar la distribución espacial de la fiebre Q y localizar áreas de alto riesgo.

Los SIG se utilizan tanto en sanidad animal como en salud pública, sin embargo, hay un mayor número de referencias que han empleado estas herramientas espaciales en el campo de la sanidad animal, sobre todo en rumiantes domésticos de aptitud láctea.

La visualización mediante mapas coropléticos y de símbolos son las técnicas más utilizadas frente a la exploración espacial y la modelización, siendo ArcGis y QGIS los SIG más habitualmente utilizados.

La mayor parte de los casos de fiebre Q se localizaban próximos a zonas de alta densidad ganadera o en zonas donde el viento tenía un papel importante como transmisor y se ha cuantificado el riesgo de infección en función de la distancia de la residencia de las personas a las granjas infectadas.

Integrar en los SIG datos sobre el tipo de hospedador, el clima o los factores socioeconómicos de la región ayuda a mejorar la comprensión de los determinantes de la variación geográfica de fiebre Q y proporcionan un mayor control de la enfermedad.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se enmarca en la línea sobre Aplicaciones de los Sistemas de Información Geográfica (SIG) en la docencia de Sanidad Animal y Salud Pública, desarrollada mediante los Proyectos de Innovación Educativa de la Universidad de Murcia 961/2020, 4503/2021 y 3821/2021.

## REFERENCIAS

- Acevedo, B. I., Gómez, A. N., (2008). Algunos elementos para el análisis de datos espaciales: teoría y aplicación. Tesis de grado. Universidad EAFIT. Medellín. Colombia. <https://repository.eafit.edu.co/bitstream/handle/10784/133/Ingrid-AcevedoBohorquez-2008.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Consultado el 13/02/2023.
- Brooke, R. J., Kretzschmar, M. E., Hackert, V., Hoebe, C. J., Teunis, P. F., & Waller, L. A. (2017). Spatial Prediction of *Coxiella burnetii* Outbreak Exposure via Notified Case Counts in a Dose-Response Model. *Epidemiology*, 28(1), 127-135. <https://doi.org/10.1097/ede.0000000000000574>
- Canevari, J. T., Firestone, S. M., Vincent, G., Campbell, A., Tan, T., Muleme, M., Cameron, A. W. N., & Stevenson, M. A. (2018). The prevalence of *Coxiella burnetii* shedding in dairy goats at the time of parturition in an endemically infected enterprise and associated milk yield losses. *BMC veterinary research*, 14(1), 353. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1667-x>
- Capuano, F., Perugini, A. G., Parisi, A., Montagna, C. O., & Nilvetti, M. (2004). Improved detection of *Coxiella burnetii* in cows milk by immunomagnetic separation and PCR. *Veterinary research communications*, 28 Suppl 1, 279–282. <https://doi.org/10.1023/b:verc.0000045426.44521.24>
- Clark, N. J., & Soares Magalhães, R. J. (2018). Airborne geographical dispersal of Q fever from livestock holdings to human communities: a systematic review and critical appraisal of evidence. *BMC infectious diseases*, 18(1), 218. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3135-4>
- Clarke, D. J., Jacq, A., & Holland, I. B. (1996). A novel DnaJ-like protein in *Escherichia coli* inserts into the cytoplasmic membrane with a type III topology. *Molecular microbiology*, 20(6), 1273–1286. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1996.tb02646.x>
- de Boer, P. T., de Lange, M. M. A., Wielders, C. C. H., Dijkstra, F., van Roeden, S. E., Bleeker-Rovers, C. P., . . . van der Hoek, W. (2020). Cost-effectiveness of Screening Program for Chronic Q Fever, the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases*, 26(2), 238-246. <https://doi.org/10.3201/eid2602.181772>
- de Rooij, M. M., Borlée, F., Smit, L. A., de Bruin, A., Janse, I., Heederik, D. J., & Wouters, I. M. (2016). Detection of *Coxiella burnetii* in Ambient Air after a Large Q Fever Outbreak. *PLoS One*, 11(3), e0151281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151281>
- Dean, AG., Arner, TG., Sunki, GG., Friedman, R., Lantinga, M., Sangam, S., Zubiet, a JC., Sullivan, KM., Brende, l KA., Gao, Z., Fontaine, N., Shu, M., Fuller G., Smith, DC., Nitschke, DA., and Fagan RF. (2011). Epi Info™, a database and statistics program for public health professionals. CDC, Atlanta, GA, USA.
- Dhewantara, P.W., Lau, C.L., Allan, K.J., Hu, W., Zhang, W., Mamun, A.A., Soares Magalhães, R.J., 2019. Spatial epidemiological approaches to inform leptospirosis surveillance and control: A systematic review

- and critical appraisal of methods. *Zoonoses and Public Health* 66, 185–206. doi:10.1111/zph.12549
- EFSA Panel on Animal Health and Welfare EFSA, 2010. Scientific opinion on Q fever. *EFSA Journal* 8, 1595 (1114pp). <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1595>. Consultado el 13/02/2023.
- Eisen RJ, Eisen L. (2014). Use of geographic information systems in infectious disease surveillance. En: *Concepts and Methods in Infectious Disease Surveillance*. (p. 219–29). Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Doi: 10.1002/9781118928646.ch20
- Fakour, S., Jamali, R., & Ahmadi, E. (2021). Seroepidemiological study on *Coxiella burnetii* and associated risk factors in ruminants at Kurdistan Province, west of Iran. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 78, 101691. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2021.101691>
- García-Seco R. T. (2017). Epidemiología de la fiebre Q en rumiantes domésticos en la zona central de la península ibérica. Tesis de grado. Universidad Complutense Madrid. Madrid. España. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/49584/> Consultado el día 13/02/2022.
- Georgiev, M., Afonso, A., Neubauer, H., Needham, H., Thiery, R., Rodolakis, A., Roest, H., Stark, K., Stegeman, J., Vellema, P., van der Hoek, W., & More, S. (2013). Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 18(8), 20407.
- González-Barrio, D., & Ruiz-Fons, F. (2019). *Coxiella burnetii* in wild mammals: A systematic review. *Transboundary and emerging diseases*, 66(2), 662–671. <https://doi.org/10.1111/tbed.13085>
- Hackert, V. H., van der Hoek, W., Dukers-Muijers, N., de Bruin, A., Al Dahouk, S., Neubauer, H., . . . Hoebe, C. J. (2012). Q fever: single-point source outbreak with high attack rates and massive numbers of undetected infections across an entire region. *Clin Infect Dis*, 55(12), 1591-1599. <https://doi.org/10.1093/cid/cis734>.
- Hermans, T., Jeurissen, L., Hackert, V., & Hoebe, C. (2014). Land-applied goat manure as a source of human Q-fever in the Netherlands, 2006-2010. *PLoS One*, 9(5), e96607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096607>.
- Joulié, A., Sidi-Boumedine, K., Bailly, X., Gasqui, P., Barry, S., Jaffrelo, L., . . . Jourdain, E. (2017). Molecular epidemiology of *Coxiella burnetii* in French livestock reveals the existence of three main genotype clusters and suggests species-specific associations as well as regional stability. *Infect Genet Evol*, 48, 142-149. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2016.12.015>
- Kersh, G. J., Fitzpatrick, K. A., Self, J. S., Priestley, R. A., Kelly, A. J., Lash, R. R., . . . Anderson, A. D. (2013). Presence and Persistence of *Coxiella burnetii* in the Environments of Goat Farms Associated with a Q Fever Outbreak. *Applied and Environmental Microbiology*, 79(5), 1697-1703. <https://doi.org/10.1128/aem.03472-12>.
- Ladbury, G. A., Van Leuken, J. P., Swart, A., Vellema, P., Schimmer, B., Ter Schegget, R., & Van der Hoek, W. (2015). Integrating interdisciplinary methodologies for One Health: goat farm re-implicated as the probable source of an urban Q fever outbreak, the Netherlands, 2009. *BMC Infect Dis*, 15, 372. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1083-9>
- Lai, C.-H., Chang, L.-L., Lin, J.-N., Tsai, K.-H., Hung, Y.-C., Kuo, L.-L., . . . Chen, Y.-H. (2014). Human Spotted Fever Group Rickettsioses Are Underappreciated in Southern Taiwan, Particularly for the Species Closely-Related to *Rickettsia felis*. *Plos One*, 9(4), Article e95810. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095810>
- Marrie, T. J., van Buren, J., Faulkner, R. S., Haldane, E. V., Williams, J. C., & Kwan,

- C. (1984). Seroepidemiology of Q fever in Nova Scotia and Prince Edward Island. *Canadian Journal of Microbiology*, 30(1), 129-134. <https://doi.org/10.1139/m84-021>
- Nusinovici, S., Hoch, T., Widgren, S., Joly, A., Lindberg, A., & Beaudreau, F. (2014). Relative contributions of neighbourhood and animal movements to *Coxiella burnetii* infection in dairy cattle herds. *Geospat Health*, 8(2), 471-477. <https://doi.org/10.4081/gh.2014.36>
- OIE Organización Mundial de Sanidad Animal. (2022). Fiebre Q. Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los Animales Terrestres. [https://www.woah.org/fileadmin/Home/esp/Health\\_standards/tahm/3.01.17\\_Q-FEVER.pdf](https://www.woah.org/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahm/3.01.17_Q-FEVER.pdf). Consultado el 13/02/2023.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.*, (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med* 18(3): e1003583. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>
- Pandit, P., Hoch, T., Ezanno, P., Beaudreau, F., & Vergu, E. (2016). Spread of *Coxiella burnetii* between dairy cattle herds in an enzootic region: modelling contributions of airborne transmission and trade. *Veterinary Research*, 47, Article 48. <https://doi.org/10.1186/s13567-016-0330-4>
- Pilloux, L., Baumgartner, A., Jaton, K., Lienhard, R., Ackermann-Gäumann, R., Beuret, C., & Greub, G. (2019). Prevalence of *Anaplasma phagocytophilum* and *Coxiella burnetii* in Ixodes ricinus ticks in Switzerland: an underestimated epidemiologic risk. *New Microbes and New Infections*, 27, 22-26. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.08.017>
- Reedijk, M., van Leuken, J. P., & van der Hoek, W. (2013). Particulate matter strongly associated with human Q fever in The Netherlands: an ecological study. *Epidemiol Infect*, 141(12), 2623-2633. <https://doi.org/10.1017/s0950268813000460>
- Sargeant, J. M., & O'Connor, A. M. (2014). Introduction to systematic reviews in animal agriculture and veterinary medicine. *Zoonoses and public health*, 61 Suppl 1, 3-9. <https://doi.org/10.1111/zph.12128>
- Sargeant, J. M., Rajic, A., Read, S., & Ohlsson, A. (2006). The process of systematic review and its application in agri-food public-health. *Preventive veterinary medicine*, 75(3-4), 141-151. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2006.03.002>
- Schimmer, B., Ter Schegget, R., Wegdam, M., Züchner, L., de Bruin, A., Schneeberger, P. M., . . . van der Hoek, W. (2010). The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak. *BMC Infect Dis*, 10, 69. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-69>.
- Schneeberger, P. M., Wintenberger, C., van der Hoek, W., & Stahl, J. P. (2014). Q fever in the Netherlands - 2007-2010: what we learned from the largest outbreak ever. *Medecine et maladies infectieuses*, 44(8), 339-353. <https://doi.org/10.1016/j.med-mal.2014.02.006>
- Shaweno, D., Karmakar, M., Alene, K. A., Ragonnet, R., Clements, A. C., Trauer, J. M., Denholm, J. T., & McBryde, E. S. (2018). Methods used in the spatial analysis of tuberculosis epidemiology: a systematic review. *BMC medicine*, 16(1), 193. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1178-4>
- Smith, C. M., Le Comber, S. C., Fry, H., Bull, M., Leach, S., & Hayward, A. C. (2015). Spatial methods for infectious disease outbreak investigations: systematic literature review. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 20(39), 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.39.30026. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.39.30026>
- Soetens, L., Hahne, S., & Wallinga, J. (2017). Dot map cartograms for detection of in-

- fectious disease outbreaks: an application to Q fever, the Netherlands and pertussis, Germany. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 22(26). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2017.22.26.30562>
- van der Hoek, W., Dijkstra, F., Schimmer, B., Schneeberger, P. M., Vellema, P., Wijkmans, C., ter Schegget, R., Hackert, V., & van Duynhoven, Y. (2010). Q fever in the Netherlands: an update on the epidemiology and control measures. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 15(12), 19520.
- Van Der Hoek, W., Morroy, G., Renders, N. H. M., Wever, P. C., Hermans, M. H. A., Leenders, A. C. A. P., & Schneeberger, P. M. (2012). Epidemic Q fever in humans in the Netherlands. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 984, pp. 329-364).
- Van Leuken, J. P. G., van de Kassteele, J., Sauter, F. J., van der Hoek, W., Heederik, D., Havelaar, A. H., & Swart, A. N. (2015). Improved correlation of human Q fever incidence to modelled *C-burnetii* concentrations by means of an atmospheric dispersion model. *International Journal of Health Geographics*, 14, Article 14. <https://doi.org/10.1186/s12942-015-0003-y>
- Vriezen, R., Sargeant, J. M., Vriezen, E., Reist, M., Winder, C. B., & O'Connor, A. M. (2019). Systematic reviews and meta-analyses in animal health, performance, and on-farm food safety: a scoping review. *Animal health research reviews*, 20(2), 116–127. <https://doi.org/10.1017/S1466252319000197>
- Weitzel, T., López, J., Acosta-Jamett, G., Edouard, S., Parola, P., & Abarca, K. (2016). Absence of convincing evidence of *Coxiella burnetii* infection in Chile: A cross-sectional serosurvey among healthy adults in four different regions. *BMC Infectious Diseases*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1880-9>
- Woldehiwet, Z. (2004). Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis. *Research in Veterinary Science*, 77(2), 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2003.09.001>