

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

COXIELLA BURNETII:
ESTUDIO SEROEPIDEMIOLOGICO
EN LA PROVINCIA DE HUESCA

TESIS DOCTORAL

MARIA DEL CARMEN GONZALEZ SINDE

Madrid, 1995

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

ISABEL COUR BOVEDA, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA I DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

INFORMA: Que la Memoria de investigación realizada por D^a MARIA DEL CARMEN GONZALEZ SINDE, titulada: "COXIELLA BURNETII; ESTUDIO SEROEPIDEMIOLOGICO EN LA PROVINCIA DE HUESCA", reúne las condiciones necesarias, tanto en la realización del Proyecto de investigación, como en la redacción del escrito para ser defendida su exposición ante el Tribunal correspondiente.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(fecha y firma)

D.N.I.:

Fdo.: Isabel Cour (10-3-95)
(fecha y firma)

D.N.I.: 27.649.163

INFORME DEL CC NSEJO DE DEPARTAMENTO

Reunido el Consejo de Departamento, el 10 de Marzo de 1995, acuerda por unanimidad que el trabajo "Coxiella burnetii, presentado por D^a. M^a DEL CARMEN GONZALEZ SINDE, es apropiado para ser leído y defendido como Tesis Doctoral ante un Tribunal y, de esta manera, poder optar al Grado de Doctor.

Fecha reunión
Consejo Departamento

10 de Marzo de 1995

El Director del Departamento



Fdo.: Prof. Juan J. Picazo
(fecha y firma)

15. Marzo. 1995

*A Dani,
A Eduardo y
A Clarissa.*

A lo largo de los 14 años que han transcurrido desde que terminé la carrera de Medicina, he ido aprendiendo que la ciencia y la espiritualidad caminan de la mano. En el afán de profundizar en una y otra para comprender mejor la vida, el hombre y la medicina, me ha ayudado el conocer mejor a ese pequeño ser vivo llamado Coxiella burnetii. Este maravilloso germen tiene un gran paralelismo con el hombre. Al igual que él, es único en su especie, pero es capaz de mostrar distintas facetas en su comportamiento: puede ser pacífico la mayor parte de las veces (casos asintomáticos), otras en cambio es agresivo (formas agudas) y en algunas ocasiones se muestra francamente peligroso (endocarditis). Coxiella puede vivir sola pero, al igual que nosotros, necesita a otros seres vivos para crecer y desarrollarse. La posibilidad de cambiar y de adaptarse a las circunstancias, le permite hacerse fuerte y seguir con vida. Por eso, como el hombre, se encuentra en cualquier rincón del mundo, invade muchas especies animales y está en todos los países. Como el hombre, también Coxiella se manifiesta por su forma de actuar, a veces a través del corazón, otras del cerebro, en muchas ocasiones con otras partes del cuerpo y la mayoría de las veces a través del silencio. A medida que se investiga Coxiella, una realidad aparente se desvanece para dar paso a otra realidad, con un nuevo horizonte que plantea otros interrogantes que resolver. Así sucede ahora con el hombre en su nueva concepción de Ser Holístico y, como el hombre, Coxiella se ha convertido en un reto para descubrir la verdad. Y aunque muchos estudios se relacionan con el ambiente donde Coxiella se manifiesta, cada vez más se buscan las respuestas en las pequeñas moléculas del interior de su célula. También en el hombre...las respuestas están en su interior.

*"Como es arriba es abajo,
como es dentro es fuera,
como es lo grande es lo pequeño"*

*EL KIBALION.
(Hermes Trimegisto)*

AGRADECIMIENTOS

Cuando en 1984 conocí a Isabel Cour, no sospechaba que la vida me abría una puerta para ir en busca de mí misma. Entrar en el laboratorio me supuso conocer el mundo de la serología, la investigación, los congresos, las publicaciones y la forma de tener un Curriculum. Pero también me permitió conocer gente entrañable y maravillosa, llenos de ilusión por el futuro y trabajadores incansables en una entrega diaria de responsabilidad y compañerismo. Aquí conocí el trabajo en equipo, la docencia y el "gusanillo" de descubrir aquello que existe pero que no se conoce porque no se busca. Con Isabel he aprendido a mirar el futuro aceptando lo nuevo, probarlo y valorar si es auténtico o no, y contarle aunque el resto del mundo no esté de acuerdo, porque también he aprendido que la verdad es lo que prevalece y que la vida se encarga de darnos la razón. Gracias Isabel, por tu amistad, por tu trabajo en la dirección de esta tesis y por todo lo que he aprendido contigo.

*De la mano de Isabel Cour entré en el mundo de *Coxiella burnetii* para hacer la tesina, un mundo fascinante que me enganchó tanto como la magia de Huesca. Por eso cuando me vine a vivir a Huesca, decidí hacer la tesis aquí sobre el mismo tema. Isabel me apoyó y gracias a eso conseguí una Beca de Investigación del Instituto de Estudios Altoarogeneses para realizar el estudio en animales. Quiero dar las gracias a este Instituto y a los 14 veterinarios que me ayudaron en la recogida de muestras de sangre por su desinteresada e inestimable colaboración.*

También solicitamos una Ayuda de Investigación al Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social, gracias al apoyo de Adolfo Cajal, al estímulo de mi amigo y compañero Roberto Aznar y a la colaboración de Jesús Lacasa, Elio Carranza, y Javier Garrapiz, por entonces médicos en el Hospital de Barbastro. La Ayuda fue concedida y el trabajo se realizó con el apoyo del Hospital de Barbastro y la colaboración de compañeros como Jesús, Begoña, Trini, Paco, Elena, Amado y especialmente con el esfuerzo y el trabajo compartido de una gran amiga, Concha Díez.

Quiero agradecer el apoyo y la colaboración de los compañeros rurales (médicos y ATS) que me permitieron utilizar el local de su consulta y estuvieron conmigo ayudándome en la obtención de las muestras de sangre y de los cuestionarios, y por supuesto a las 1028 personas que me permitieron, con su colaboración, realizar este trabajo.

Especialmente quiero darle las gracias a Manolo Giménez, una de las mejores personas que he conocido en el laboratorio de Isabel Cour, un gran amigo y un maravilloso compañero, por su ayuda, su apoyo y su amistad. Y también quiero agradecer con mucho cariño a Silvia y a Cristina, su colaboración silenciosa.

También quiero dar las gracias a todos los que dentro del Hospital me han ayudado con los papeles administrativos y otros problemas como Isabel, Goyo, Pedro etc.

Son muchos los amigos y compañeros que me han ayudado con ideas nuevas y horas de su tiempo, como Juan, Andrés, Quique, Javier, Arturo, Luis, y especialmente Isabelita con quien compartí muchos momentos pasando los datos de las fichas al ordenador.

A pesar de toda esta ayuda, no podría haber realizado este trabajo si no hubiese estado mi familia conmigo: mi hermano Mateo con su apoyo constante y su cercana presencia a pesar de la distancia; mi hermano Pepe con su preocupación en ayudarme, sus ideas claras, su paciencia, su trabajo y su colaboración constante; mi hermano Miguel Angel con su inestimable paciencia, trabajo y sacrificio de tantas horas de días, noches y fines de semana, que ha dedicado conmigo en el manejo del ordenador, la confección de las gráficas y el complicado trabajo de impresión; y mis padres, que me han enseñado a creer en mí, a ser independiente, a luchar por lo que creo, a levantarme si me caigo y seguir luchando, a tener ilusiones y metas para intentar conseguirlas a pesar del esfuerzo, del sacrificio y del tiempo. La fe que tienen en mí, el apoyo incondicional, su estímulo constante, su ayuda a todos los niveles, su sacrificio y su ilusión en mi futuro, son los mejores pilares que han levantado y sostenido mi voluntad y el empeño en concluir este trabajo. Muchas, muchísimas gracias por estar conmigo.

GRACIAS A TODOS

INDICE

ABREVIATURA.....	V
I. INTRODUCCION.....	1
1 <u>RECUERDO HISTORICO</u>	2
2 <u>ETIOLOGIA</u>	4
2.1 <u>TAXONOMIA</u>	4
2.2 <u>MORFOLOGIA Y CICLO</u>	5
2.3 <u>RESISTENCIA</u>	8
2.4 <u>CRECIMIENTO</u>	8
2.5 <u>ESTRUCTURA ANTIGENICA</u>	9
3 <u>COXIELLA BURNETII EN LOS ANIMALES</u>	10
3.1 <u>GARRAPATAS</u>	10
3.2 <u>ANIMALES SILVESTRES</u>	11
3.3 <u>ANIMALES DOMESTICOS</u>	12
4 <u>COXIELA BURNETII EN EL HOMBRE</u>	15
4.1 <u>EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA</u>	15
4.1.1 <u>Distribución geográfica</u>	15
4.1.2 <u>Prevalencia</u>	15
4.1.3 <u>Incidencia</u>	16
4.1.4 <u>Brotos epidémicos</u>	16
4.1.4.1 <u>Brotos epidémicos en mataderos</u> <u>y en plantas frigoríficas</u>	16
4.1.4.2 <u>Brotos en granjas pecuarias</u>	17
4.1.4.3 <u>Brotos en autopsias y personal</u> <u>pecuario</u>	17
4.1.4.4 <u>Brotos en institutos científicos</u> ...	17
4.1.4.5 <u>Brotos en campañas bélicas</u>	19
4.1.4.6 <u>Otros brotes</u>	19
4.1.5 <u>Edad</u>	20
4.1.6 <u>Sexo</u>	21
4.1.7 <u>Variación estacional</u>	21
4.1.8 <u>Factores socioeconómicos</u>	21
4.1.9 <u>Profesión</u>	21
4.2 <u>VIAS DE TRANSMISION</u>	22
4.2.1 <u>Vía aérea</u>	22
4.2.2 <u>Vía digestiva</u>	22
4.2.3 <u>Vía vertical</u>	23
4.2.4 <u>Otros mecanismos</u>	23
4.3 <u>MANIFESTACIONES CLINICAS</u>	24
4.3.1 <u>Fiebre Q aguda</u>	25
4.3.1.1 <u>Síndrome febril</u>	25
4.3.1.2 <u>Neumonías</u>	25
4.3.1.3 <u>Hepatitis</u>	26
4.3.1.4 <u>Afección Neurológica</u>	26
4.3.1.5 <u>Formas cardiovasculares</u>	27
4.3.1.6 <u>Formas cutáneas</u>	27
4.3.1.7 <u>Otras manifestaciones</u>	27
4.3.2 <u>Fiebre Q crónica</u>	27
4.3.3 <u>Gestación y fiebre Q</u>	28
5 <u>DIAGNOSTICO</u>	29
5.1 <u>DIAGNOSTICO DIRECTO</u>	29
5.1.1 <u>Inoculación y cultivo</u>	29
5.1.1.1 <u>Inoculación al cobaya o al ratón</u> ...	29

5.1.1.2	<u>Inoculación en saco vitelino de huevos embriones</u>	29
5.1.1.3	<u>Aislamiento en cultivos celulares</u>	29
5.1.1.4	<u>Técnica de shell vial</u>	29
5.1.2	<u>Inmunofluorescencia directa</u>	30
5.1.3	<u>Técnicas moleculares</u>	30
5.2	<u>DIAGNOSTICO INDIRECTO</u>	30
5.2.1	<u>Reacciones de aglutinación</u>	30
5.2.2	<u>Fijación de Complemento</u>	30
5.2.3	<u>Inmunofluorescencia Indirecta</u>	31
5.2.4	<u>ELISA</u>	31
6	<u>TRATAMIENTO</u>	32
6.1	<u>FIEBRE Q AGUDA</u>	32
6.2	<u>FIEBRE Q CRONICA</u>	32
7	<u>PROFIAXIS</u>	34
7.1	<u>RESERVORIO ANIMAL</u>	34
7.1.1	<u>Acaricidas</u>	34
7.1.2	<u>Estudio en animales</u>	34
7.1.3	<u>Medidas Sanitarias</u>	34
7.1.4	<u>Pasteurización de la leche</u>	34
7.1.5	<u>Vacunas</u>	34
7.2	<u>SUJETOS SUSCEPTIBLES</u>	35
7.2.1	<u>Medidas preventivas</u>	35
7.2.2	<u>Inmunización en personas</u>	35
7.2.2.1	<u>Vacunas inactivadas</u>	35
7.2.2.2	<u>Vacunas vivas atenuadas</u>	35
7.2.2.3	<u>Vacunas de estados celulares de Coxiella</u>	35
8	<u>FIEBRE Q EN ESPAÑA</u>	37
 II. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS		43
 III. MATERIAL Y METODOS		45
1	<u>MATERIAL</u>	46
1.1	<u>AMBITO DEL ESTUDIO</u>	46
1.1.1	<u>Datos geográficos</u>	46
1.1.2	<u>Datos demográficos</u>	50
1.1.3	<u>Actividad laboral</u>	51
1.2	<u>MATERIAL</u>	51
1.2.1	<u>Estudio en animales: Ganado</u>	51
a)	<u>Obtención de la muestra</u>	51
b)	<u>Descripción de la muestra</u>	52
1.2.2	<u>Estudio en humanos</u>	54
1.2.2.1	<u>Grupo control</u>	54
a)	<u>Planteamiento y selección de grupo control</u>	54
b)	<u>Elección del tamaño de la muestra</u>	55
c)	<u>Procedimiento de obtención de la muestra</u>	55
d)	<u>Respuesta de la población</u>	56
e)	<u>Descripción de la muestra</u>	58
1.2.2.2	<u>Grupo patológico</u>	58

2	<u>METODO</u>	59
	2.1 ESTUDIO DE LABORATORIO	59
	2.1.1 Ganado	59
	2.1.2 Población Humana	59
	2.2 ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO Y ESTADISTICO	60
 IV. RESULTADOS		 61
1	GANADO	62
	1.1 Estudio serológico	62
	1.2 Estudio estadístico	62
2	POBLACION SANA	62
	2.1 Estudio serológico	62
	2.2 Estudio epidemiológico y estadístico	63
	2.2.1 Estudio global	63
	2.2.2 Estudio comparativo de zona norte y zona sur	63
	2.2.3 Factores de riesgo	63
 V. TABLAS Y FIGURAS		 66
 VI. DISCUSION		 88
 VII. CONCLUSIONES		 97
 VIII. BIBLIOGRAFIA		 100

ABREVIATURAS

<i>Ac</i>	<i>Anticuerpos</i>
<i>ADN</i>	<i>Acido Desoxirribonucleico</i>
<i>ARN</i>	<i>Acido Ribonucleico</i>
<i>DGA</i>	<i>Diputación General de Aragón</i>
<i>FC</i>	<i>Fijación de Complemento</i>
<i>I. Crec. Dem</i>	<i>Indice de crecimiento demográfico</i>
<i>I. Dep</i>	<i>Indice de dependencia</i>
<i>I. Env</i>	<i>Indice de envejecimiento</i>
<i>I. Masc</i>	<i>Indice de Masculinidad</i>
<i>I. Mor</i>	<i>Indice de Mortalidad</i>
<i>I. Nat</i>	<i>Indice de Natalidad</i>
<i>IFI</i>	<i>Inmunofluorescencia Indirecta</i>
<i>LCR</i>	<i>Líquido cefalorraquídeo</i>
<i>LCV</i>	<i>Large celular variant (variante celular grande)</i>
<i>Nº</i>	<i>Número</i>
<i>OR</i>	<i>Odds Ratio</i>
<i>PCR</i>	<i>Reacción en cadena de polimerasa</i>
<i>SCV</i>	<i>Small celular variant (variante celular pequeña)</i>

I. Introducción

1 RECUERDO HISTORICO

En Agosto de 1935, Derrick, Director del Laboratorio de Microbiología y Patología del Departamento de Salud de Queensland en Brisbane, Australia, es requerido para investigar un brote febril entre los trabajadores del matadero de Queensland. Quizás influenciado por los métodos de diagnóstico de leptospirosis, inocula, intraperitonealmente, sangre de estos enfermos en cobayas, que posteriormente presentan un cuadro febril. De estos animales extrae sangre y otros extractos que inocula de nuevo en otros cobayas, apareciendo de igual forma la enfermedad, y detectando de esta manera, la presencia de un agente etiológico como causante de dicha fiebre. En 1.937, Derrick publica los resultados de sus investigaciones, describiendo así una nueva enfermedad que él denomina Q Fever o fiebre interrogante (en inglés: query fever), por las preguntas que quedan sin respuesta en sus investigaciones.

En este mismo año, Burnett y Freeman, trabajando en colaboración con Derrick, observan pequeñas microcolonias de organismos similares a rickettsias, en los macrófagos de secciones de bazo teñidas con la técnica de Giemsa. Derrick denomina a este microorganismo Rickettsia burnetii.

Casi al mismo tiempo, Davix y Cox en Estados Unidos, cerca de Nine Mile (Montana), aíslan de garrapatas del género Dermacentor andersoni, un organismo similar al encontrado en Australia, sin embargo, al principio, no se relaciona con la fiebre Q descrita por Derrick, y se le llama Rickettsia diapórica. En Abril de 1938, Burnet envía bazos de ratas infectadas con el agente de la fiebre Q al Dr. Rolla Dyer, Director del Instituto Nacional de Salud, de EEUU. Un mes más tarde, Dyer visita a Cox en Montana, interesado en los cultivos de rickettsias en huevos embrionados. Diez días después, Dyer presenta un cuadro febril, y se aísla en su sangre el agente encontrado en Nine Mile, que resulta ser idéntico al agente etiológico de la fiebre Q enviado por Burnett. En 1948, Philip propone que Rickettsia burnetii sea considerada como una especie única de un género distinto, único entre la rickettsias, y propone el

nombre de *Coxiella burnetii* para el agente de la fiebre Q (120).

Después de la descripción original de Derrick, la fiebre Q fue considerada como una curiosidad médica de importancia exclusiva en Australia, donde se recogieron 176 casos en 7 años (81). Con ocasión de la II Guerra Mundial, se puso en evidencia la amplia distribución de la fiebre Q, cuando las tropas de los países beligerantes en la zona mediterránea, sufrieron la llamada fiebre de los Balcanes, causada por Coxiella burnetii (77). En 1.949 Terzany describe una epidemia por fiebre Q en Florencia y posteriormente se comunica la presencia de la enfermedad en otros países como Egipto y Marruecos (14).

En 1.951, Clark et al. (225), estudiando 180 casos de fiebre Q, sugieren la posibilidad de una forma crónica de la enfermedad. Dos años más tarde, Marmion et al (118) en una revisión de casos propios y de la literatura, piensan por primera vez la posibilidad de asociación de fiebre Q y endocarditis subaguda. En 1959, Evans et al (70), comunican un caso de endocarditis con títulos altos de anticuerpos frente al antígeno de Coxiella burnetii en fase II. Ese mismo año, Robson y Shimmin (185,8), aíslan el microorganismo de la válvula aórtica y de otros tejidos, y obtienen títulos altos de anticuerpos frente a los antígenos en fase I y en fase II de esta rickettsia. Desde entonces se ha venido perfilando el concepto de fiebre Q crónica.

En 1.973, Wodward (217) considera la fiebre Q como una de las tres enfermedades rickettsiósicas más importantes de los EEUU.

2 ETIOLOGIA

2.1 TAXONOMIA

*Los microorganismos incluidos en el orden **Rickettsiales** se caracterizan por ser cocos pleomórficos Gram negativos con pared celular típica bacteriana sin flagelos, de crecimiento intracelular obligado. En este orden se incluyen 3 familias: **Rickettsiaceae**, **Bartonellaceae** y **Anaplasmataceae**.*

*Un hecho característico de la familia **Rickettsiaceae** es que todos ellos se multiplican en un artrópodo como parte de su ciclo vital. Dentro de esta familia aparecen 4 géneros que son patógenos en humanos: **Ehrlichia**, **Rickettsia**, **Coxiella** y **Rochalimaea** (226).*

*El género **Coxiella** está compuesto por una sola especie: **Coxiella burnetii**. Morfológicamente puede no diferenciarse de las rickettsias, pero **Coxiella** presenta algunas particularidades que la diferencian de éstas:*

- 1.- Alta resistencia a numerosos agentes físicos y químicos.*
- 2.- No estimular la producción de aglutininas frente a cepas del **Proteus X**, responsables de la reacción de Weil-Felix.*
- 3.- Atravesar filtros que retienen a las rickettsias.*
- 4.- No causar rash en humanos ni reacciones tóxicas en animales.*
- 5.- No necesitar un vector para la transmisión.*
- 6.- No ser sensible al antibiótico thiomycetina.*
- 7.- Presentar una forma similar a una espora .*
- 8.- Presentar el fenómeno de variación de fase.*
- 9.- El índice guanina-citosina es superior a 1.*
- 10.- Crecimiento compatible con pH de 4,5.*

La taxonomía de Coxiella burnetii se resume en:

ORDEN..... RICKETTSIAL
FAMILIA.....RICKETTSIACEAE
GENERO.....COXIELLA
ESPECIE.....COXIELLA BURNETII

2.2 MORFOLOGIA Y CICLO

Coxiella burnetii es un microorganismo altamente pleomórfico: su forma y su tamaño varían desde un coco de 0,25 micras de diámetro hasta parecer un diplobacilo de 0,25 X 1,25 micras (Fig. 1). Es gram negativo pero se tiñe con facilidad con Giemsa y otras tinciones (Machiavello y Giménez). Posee una membrana celular limitante y contiene los dos ácidos nucleicos ADN y ARN (226).

Ultraestructuralmente existen unas formas grandes y otras más pequeñas (Fig 2). La variante celular pequeña o small celular variant (SCV), se divide por fisión binaria transversal. En un momento dado esta forma parece dar lugar a otra forma grande o large celular variant (LCV), que a nivel polar presenta una especie de casquete polar electrodenso y que al continuar su desarrollo, da lugar a una forma similar a un endosporo, con alta capacidad de supervivencia (134).



Figura 1.- Coxiella burnetii. Formas LCV y SCV.

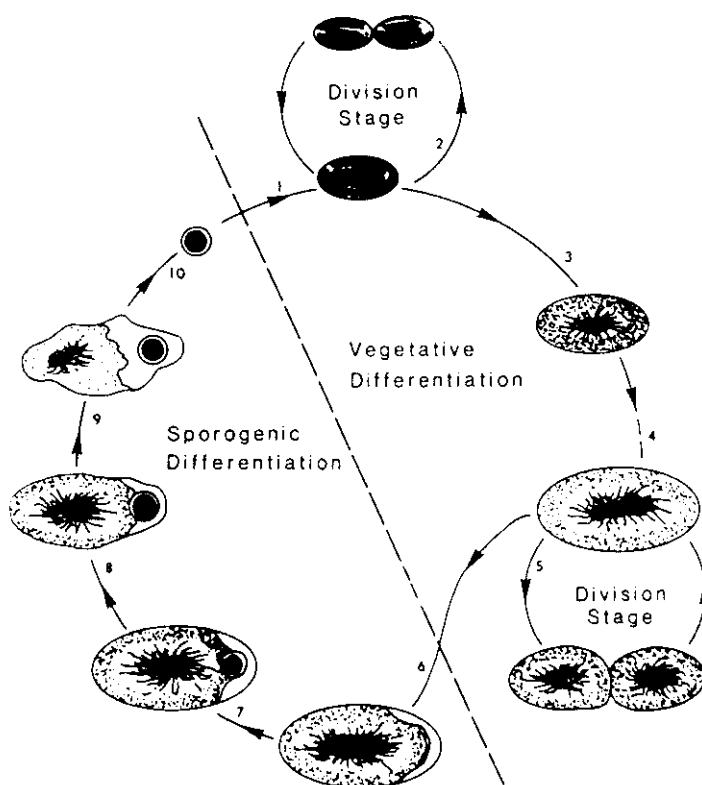


Figura 2.- Ciclo biológico de *Coxiella burnetii*.

2.3 RESISTENCIA

Una característica específica de Coxiella burnetii es la gran resistencia que presenta a los agentes físicos como el calor, el formaldehído y el fenol. Parece ser que esta propiedad se debe a las endosporas antes descritas.

Puede sobrevivir en productos desecados como sangre seca, arenas y arcillas durante 6 meses a temperatura ambiente; en orinas secas aproximadamente 1 mes y medio; en heces desecadas de garrapatas hasta 18 meses; en lana a temperatura ambiente de 15-20° de 7 a 9 meses; en agua corriente no clorada y en leche entre 30 y 42 meses (148).

A -20°C, Coxiella burnetii sobrevive cerca de 2 años. Se ha conseguido infectar cobayas y huevos embrionados a partir de leche a -65°C después de 8 años. En un estudio, Coxiella burnetii fue aislada del 5,5% de 110 muestras de leche pasteurizada a 161°F durante 15 segundos (48). Es completamente inactivada cuando se calienta a 63°C durante 30 minutos (135).

Coxiella burnetii es destruida con formaldehído al 2%, peróxido de hidrógeno al 5%, al 0,05% de hipoclorito o al 1% de dilución de Lysol. Pero puede ser resistente al fenol al 1% durante 24 horas, siendo inefectivos los demás desinfectantes comunes (48,135).

2.4 CRECIMIENTO

Coxiella burnetii penetra en las células que infecta por un mecanismo de fagocitosis tras su unión a receptores de membrana específicos. En el interior de la célula se forma una vacuola (fagolisosoma) que desplaza el contenido citoplasmático y el núcleo a la perifería de la célula.

El cobaya es el animal de elección para el aislamiento del microorganismo. Para el mantenimiento de cepas en el laboratorio se utiliza la inoculación en saco vitelino del embrión de pollo o en líneas celulares mantenidas in vitro. Coxiella burnetii puede crecer fuera de las células pero no en un medio sin células, lo que demuestra que es capaz de tener cierta actividad metabólica independiente de la célula huésped (48).

2.5 ESTRUCTURA ANTIGENICA

Stoker y Fiset (217) demostraron dos fases antigénicas en Coxiella burnetii:

***Fase I.**- Obtenidas a partir de animales enfermos o de garrapatas. Son células hidrofílicas, estables en suspensión y no fagocitadas en ausencia de anticuerpos (Acs),*

***Fase II.**- Se obtienen después de 10 a 100 pases en saco vitelino de embrión de pollo. Son hidrofóbicas, autoaglutinables, con gran afinidad por la hematoxilina y el naranja de acridina, y son fácilmente fagocitadas. Las cepas en fase II pasan con relativa facilidad a cepas en fase I con un solo pase en animales de experimentación.*

Al microscopio electrónico no hay diferencias entre las fases I y II. Los últimos estudios parecen demostrar que el antígeno en fase I es un componente polisacárido del lipopolisacárido de Coxiella burnetii y que la transición a la fase II se produce por la pérdida de algunos de sus carbohidratos (135). Se ha demostrado por IFI la presencia de anticuerpos IgM contra el antígeno en fase I, pero éstos no son activados por la fijación del complemento.

Se han descubierto 3 plásmidos en diferentes cepas de Coxiella burnetii que parecen relacionarse con la virulencia del germen. También el aislamiento de nuevas cepas y los estudios realizados con ellas, demuestran que existe relación entre éstas, la forma de presentación de la fiebre Q y su resistencia a los antibióticos (120,179,229).

3 COXIELLA BURNETHI EN ANIMALES

3.1 GARRAPATAS

Coxiella burnetii afecta a más de 40 especies de garrapatas (1), entre ellas, las que con más frecuencia vehiculan la enfermedad son: *Amblyoma*, *Dermacentor*, *Myalomma*, *Ixodes*, *Ornithodoros* y *Rhipicefalus*.

El primer aislamiento de *Coxiella* se realizó en Estados Unidos (EEUU), a partir de la garrapata *Dermacentor andersoni*. También en Australia se demostró la importancia de las garrapatas en la transmisión de este agente entre los animales salvajes y domésticos (48), encontrando afectadas las siguientes garrapatas:

- *Haemaphysalis humerosa* (garrapata del bandicoot).
- *Boophilus annulatus microoplus* (garrapata de vaca).
- *Amblyomma triguttatum* (garrapata del canguro).

En Francia se encontró un caso de fiebre Q asociado a infección por *Rickettsia conorii* tras la picadura de una garrapata, probablemente ambas transmitidas por el mismo vector (95).

Recientemente un estudio realizado en España en el Valle del Ebro (155) demuestra la presencia de una elevada infección por *Coxiella* en las siguientes variedades de garrapatas, localizadas sobre todo en la Rioja: *Ixodes Rricinus*, *Dermacentor marginatus* y *Haemophisalis punctata*.

Las garrapatas pueden ser infectadas experimentalmente con *Coxiella burnetii* en el laboratorio, y pueden transmitir la infección a animales. Los tejidos y las heces de las garrapatas infectadas son una fuente rica de *Coxiella burnetii* que pueden permanecer infectivas durante varios años. En condiciones experimentales se ha comprobado que las garrapatas transmiten trasováricamente la infección y que este

agente infectante se encuentra en los diferentes estadios de larva, ninfa y posterior estado adulto.

*La garrapata parece ser una importante fuente de infección para los animales tanto salvajes como domésticos, pero no para el hombre que pocas veces se afecta por su picadura. Su principal función estriba en el mantenimiento del ciclo animal-garrapata-animal. Existe evidencia epidemiológica de que el paso de *C. burnetii* por la garrapata aumenta su virulencia; en las zonas libres de garrapatas las epidemias de fiebre *Q* tienden a autolimitarse y la infección humana es escasa, independientemente de la tasa de prevalencia de infección en animales (66).*

3.2 ANIMALES SILVESTRES

*Los animales silvestres suelen tener escasa importancia en la cadena epidemiológica de la fiebre *Q*, aunque pueden transmitir la infección al animal doméstico, por medio de garrapatas, o incluso por su ingestión (135). También tienen especial importancia en ciertas regiones geográficas, por mantener un foco natural a través de un ciclo de vida salvaje entre la garrapata y el animal infectado, como ocurre por ejemplo con el canguro en Australia y el merión en Africa del Norte (217).*

En un estudio realizado en California (1) se demostró que el 3 % de los roedores eran positivos, aunque se desconoce su implicación en la transmisión de la enfermedad.

*También se ha comprobado que tanto las aves domésticas como las salvajes, están frecuentemente infectadas por *Coxiella*. El 20 % de las aves estudiadas en California y el 1,2% de las 342 aves estudiadas en la India fueron positivas frente a este microorganismo. Es interesante destacar la posibilidad de que aves migratorias como las golondrinas y los vencejos, sean posibles responsables de la transmisión de *Coxiella* a otros países (1,48,233).*

3.3 ANIMALES DOMESTICOS

Las vacas, ovejas y cabras parece son la fuente de infección y el reservorio más importante para el hombre, pero como ocurre con el gato en Canadá (101,121), otros animales como caballos, burros, cerdos, conejos, pollos y perros del medio rural, incluso peces y anfibios, pueden infectarse y ser fuente de infección accidental para el hombre (48,103,122,135,195,205).

En América la seroprevalencia del ganado bovino es similar en los estudios realizados tanto en EEUU como en Iberoamérica. En California, se examinaron 2.097 ovinos y 1.475 caprinos de varias procedencias con 24 y 57 % de reacciones positivas respectivamente (1). También Biberstein (156) encuentra seroprevalencias que oscilan entre el 34% y el 82%. En Atlanta en 1984, Sienko encuentra en cabras una seropositividad del 40 % (201).

En Canadá los conejos parecen constituir un importante reservorio de Coxiella burnetii, pues se ha encontrado una prevalencia del 45 % en estos animales frente al 24% hallado en gatos y en vacas y el 7 % en ovejas y cabras (121,122). También se han encontrado conejos salvajes infectados por Coxiella en California y en Marruecos (122).

En Colombia, el 57 % de 482 vacas lecheras tenían anticuerpos fijadores de complemento (1), y Briceño en Maracay obtuvo el 51,7% en bóvidos (31). En Uruguay (205) los estudios en animales demuestran seropositividades que oscilan del 10.9% al 30 % en vacas, del 10,3% en ovejas, del 5,5% al 21,7% en caballos, del 0 al 21,2% en cerdos y 0 de 66 pájaros.

En Europa las encuestas epidemiológicas demuestran seroprevalencias inferiores a las del continente americano. En Francia la seroprevalencia del ganado bovino es del 15% y del 20% en ovinos y caprinos, mientras que Connolly en Irlanda detecta sólo el 12% de anticuerpos en bóvidos (1,40).

En Asia, estudios realizados en Japón (92) reflejan seroprevalencias que oscilan del 29 al 46,6% en vacas, 28,1% en ovejas, 23,5% en cabras y 15 % en perros .

Una epizootia de abortos relacionada con infección por Coxiella burnetii entre ovejas y cabras, ocurrió en Chipre durante el conflicto bélico de 1974. Se registraron 21 brotes entre estos animales en el sudeste del país, y se señaló la mala alimentación como causa coadyuvante de los abortos (104). En los EEUU raramente se asocian los abortos con la infección por Coxiella burnetii y se ha observado que vacas lecheras con placentas infectadas no abortaron. En Europa, especialmente en Francia, se considera a este agente responsable del 2 al 7% de los abortos en bovinos y en ovinos (1). Hasta ahora no se ha podido explicar esta diferencia entre Europa y EEUU.

La fiebre Q en los animales generalmente se presenta como un proceso asintomático y tan sólo un 20-30% de la totalidad de animales afectados presenta algún síndrome (233). Las manifestaciones clínicas en los animales son muy similares cursando generalmente como cuadros de bronconeumonía, oftalmía y ocasionalmente diarrea y artritis. En las hembras gestantes es frecuente la aparición de abortos. El aborto se puede presentar en cualquier periodo de la preñez; sin embargo es mucho más frecuente que sea terminal, porque en dicho periodo la placenta está en pleno crecimiento, por lo que Coxiella burnetii encuentra un medio extraordinariamente apto para su desarrollo y multiplicación. No en todos los casos se produce el aborto en las hembras gravídicas afectadas de fiebre Q. La infección suele ser asintomática aunque a veces cursa con vaginitis acompañada de una disminución de la producción de leche e incluso una mamitis.

Alteraciones del sistema immune como la fisiológica que ocurre durante la gestación, dan lugar a una reactivación de la infección activa con multiplicación en sangre y en los tejidos fetales y placentarios. Son interesantes los trabajos experimentales realizados en cobayas, que demuestran que el microorganismo está

presente durante toda la gestación en el bazo y sólo en placenta al principio y al final, pudiéndose aislar en tejido renal del cobayo, hasta 526 días después de la infección (217).

Los animales infectados pueden excretar C. burnetii por sus secreciones, leche, placenta y líquidos del parto, formándose aerosoles infectados que serían la causa de la infección en el hombre.

4. COXIELLA BURNETII EN EL HOMBRE

4.1 EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA

4.1.1 Distribución geográfica

Primitivamente se pensaba que la fiebre Q era un proceso únicamente ubicado en Australia. Pronto se demostró su presencia en Grecia y en la costa mediterránea. Kaplan y Bertagna (233) publicaron en 1955 una encuesta de la OMS, en la que demostraban su existencia en 51 países de los 61 estudiados. La fiebre Q es considerada como una zoonosis de distribución mundial, descrita en los cinco continentes.

4.1.2 Prevalencia

En EEUU un estudio realizado en 1963 entre 124 residentes en granjas de Maryland arrojó una prevalencia del 15% (1). Y un estudio realizado en Atlanta en 1984, demostró que las personas en contacto con ganado caprino presentaban una seroprevalencia del 36% frente al 15 % de aquellas que no estaban en contacto con animales (201).

En Europa, se han realizado diversos estudios. En Irlanda se detectaron prevalencias que oscilaban entre el 2,5% de donantes de sangre, el 24,4% en veterinarios, el 28.3 % en trabajadores de mataderos y el 23,1% en granjeros (40). En Suiza la seroprevalencia en zonas urbanas fue del 10,9% frente al 17% en las zonas rurales, del 21,2% en donantes y del 31,7% en la población del distrito de Entremont donde se declaró un brote epidémico (57,58). En Alemania (58) la seroprevalencia es similar a Suiza (19%) y más alta que en Italia 6,1 % (57). En Francia un estudio realizado en donantes de sangre muestran una prevalencia del 4.03%, frente al 30%

obtenido en los Alpes (57).

En Iberoamérica, en la población de Uruguay se encontró una prevalencia del 5,5% (205), y en Panamá oscilaba del 1 al 20 % (58).

En Asia, los estudios en la India mostraron prevalencias que variaban del 6 al 25% dependiendo de las zona geográfica estudiada (58). Un reciente estudio en Japón señalaba una prevalencia del 8,6% (92).

4.1.3 Incidencia

Es difícil conocer la verdadera incidencia de fiebre Q, al no ser considerada enfermedad de declaración obligatoria en muchos países. Algunas cifras orientativas de la incidencia de fiebre Q en algunos países son: 39 casos por año en EEUU, 122 casos en Irlanda entre 1974 y 1982, y una media de 100 casos por año en el Reino Unido (29).

En Francia la incidencia de fiebre Q fue del 0,58% por 100.000 habitantes entre 1982 y 1990 (57).

4.1.4 Brotes epidémicos

4.1.4.1 Brotes epidémicos en mataderos y en plantas frigoríficas.

En Uruguay (1) se produjo un brote epidémico en una planta frigorífica y enfermaron 310 personas de un total de 630 operarios (especialmente en el sector de molienda de huesos y recolección de desechos tales como placenta, fetos y líquido amniótico).

desde 1938 hasta 1955 en distintos países. Los brotes fueron los siguientes :

- 1938 USA.....1
- 1939 Australia.....5
- 1939 Australia2
- 1940 USA11
- 1940 USA15
- 1946 USA14
- 1946 Mediterráneo.. 20
- 1947 USA47
- 1948 USA6
- 1948 Rumanía 3
- 1949 Rumanía9
- 1949 Alemania23
- 1949 Alemania13
- 1950 USA.....7
- 1950 USA1
- 1951 Alemania56
- 1952 España4
- 1953 Francia1
- 1953 Australia.....6
- 1954 Checoslovaquia..4
- 1955 Inglaterra3

Entre 1969 y 1971 se realiza un estudio con vacas en la Universidad de Winsconsin (EEUU), detectándose una seroconversión en 15 de 20 personas, 8 de las cuales presentaron clínica de fiebre Q aguda (46).

Entre Abril y Octubre de 1980 se produjo un brote de fiebre Q entre los trabajadores de diversos departamentos de la escuela de Medicina de la Universidad de Colorado, donde se realizaban estudios con ovejas preñadas; 81 personas de las 485

estudiadas presentaron Ac frente a Coxiella burnetii de las cuales 56 tuvieron clínica de infección aguda (136).

En la primavera de 1981 en la Universidad de Bristol se produjo un brote de fiebre Q afectando a 28 personas, asociado a un estudio que se realizaba en vacas preñadas (89).

En 1984 se describe un brote que afectó a 18 personas que trabajaban en un centro de investigación de ovejas (181).

4.1.4.5 Brotes en Campañas bélicas

Durante la II guerra Mundial se registraron numerosas epidemias de mayor o menor extensión en el sur y sudeste de Europa, tanto entre las tropas alemanas como en las aliadas. Era la llamada "fiebre de los Balcanes". En los años de la postguerra también se presentaron importantes epidemias en la población civil de Alemania, con 2.000 casos confirmados, y en Italia con cerca de 20000 casos en dos años (1).

En Chipre, 78 soldados británicos padecieron fiebre Q cuando entre 1974 y 1975 se produjo un brote epizootico de infección por Coxiella en el ganado, que se asoció con abortos en ovejas y cabras (104).

4.1.4.6 Otros brotes

En Suiza se registró un brote de 19 casos en obreros de un taller relacionado con una máquina procedente de los EEUU, empaquetada con paja contaminada (1). También ha sido descrito un brote que afectó a 415 personas que habitaban en un valle situado en la ruta de trasumancia de vacas infectadas (58).

En Inglaterra se describe un brote en relación a una carretera cercana, con paso de animales (195). Otro brote de un centenar de casos se registró en Birmingham entre Abril y Mayo de 1989 (202). En el verano de 1981 se produjo un brote de fiebre Q en el sur de Gales relacionado con el paso de animales de una granja (193).

*En Canadá enfermaron 52 personas en 13 brotes distintos ocasionados por la exposición durante el nacimiento de gatitos infectados por *Coxiella burnetii* (121). En 1987 hubo otro brote con 12 casos de fiebre Q (101). En Maine, estado contiguo a Canadá ocurrió un brote familiar de 15 personas asociado a gatos (168).*

En Canadá, 7 casos de fiebre Q en una familia fueron la consecuencia tras la exposición del parto de una perra infectada tras comer el hígado de un ciervo muerto unos días antes (103).

4.1.5 Edad

Afecta sobre todo a personas con edades comprendidas entre los 20 y los 60 años, siendo la seroprevalencia mayor entre 20 y 40 años (77).

*Son escasos los estudios de seroprevalencia en niños (183), pero muestran infección por *Coxiella burnetii* en la infancia probablemente de forma asintomática. En países como Inglaterra, Suiza y Holanda, han sido descritas formas crónicas de endocarditis en niños de diversas edades (24,96,102,113,157,217).*

Ellis en Escocia describe un caso de muerte súbita de una lactante asociado a fiebre Q (62).

4.1.6 Sexo

La fiebre Q parece ser que afecta más a hombres, por ser una enfermedad profesional de trabajos donde el hombre está más implicado que la mujer (veterinarios, pastores, ganaderos, etc)..

4.1.7 Variación estacional

La incidencia de esta zoonosis aumenta en época de esquila y en tiempo de parición del ganado, pero no tiene relación directa con una estación del año. Aumenta sobre todo en épocas secas y con viento (217).

4.1.8 Factores socioeconómicos

No parece existir relación entre nivel socioeconómico y prevalencia de anticuerpos. Los estudios seroepidemiológicos encuentran una seroprevalencia más elevada en las personas que habitan en las zonas rurales, con mayor contacto con ganado que en las urbanas (42).

4.1.9 Profesión

La fiebre Q se puede considerar como una enfermedad profesional afectando especialmente a:

1.- Trabajadores en contacto con ganado vivo o muerto: vaqueros, pastores, carniceros, veterinarios, trabajadores del matadero, personal de plantas esquiladoras, etc (40,46,89,136,181).

2.-Trabajadores que manipulan sobre todo pieles y derivados: curtidores, descargadores de lana (217).

3.- *Personal de laboratorio donde se maneja materiales, tejidos y muestras de animales infectados. Sobre todo es altamente peligroso el manejo de cultivos de huevos o animales inoculados (34,97).*

4.- *Personal médico y paramédico presente en las autopsias y personal en contacto con pacientes de fiebre Q (1).*

4.2 VIAS DE TRANSMISION

4.2.1 Vía Aérea

Constituye la principal fuente de contaminación. El hombre se infecta a partir de fómites derivados de lana y cuero de los animales contaminados, que se mantienen en el polvo, así como los restos placentarios desecados e incluso de líquido amniótico, orina y heces. Estos aerosoles extraordinariamente resistentes a la desecación, son capaces de desplazarse a largas distancias. Un factor importante a considerar es la virulencia de algunas cepas. En la literatura se reseñan epidemias por dosis mínimas de inóculos infectantes (104).

4.2.2 Vía digestiva

La ingesta de leche cruda contaminada derivada de vacas infectadas, constituye la causa más frecuente de aparición de casos esporádicos. Las propiedades protectoras o neutralizadoras del anticuerpo del suero de la leche infectada, explican la baja incidencia de infección por esta vía de transmisión (217).

4.2.3 Vía Vertical

Esta vía está demostrada en el hombre y varios autores muestran su repercusión en el feto (62,79,178).

4.2.4 Otros mecanismos:

a) Picadura de garrapata. *A diferencia de los otros miembros de su familia, Coxiella no necesita un vector para causar infección en humanos, siendo poco frecuente esta vía de transmisión.*

b) Transmisión de persona a persona. *Hay algún caso descrito en la literatura, pero es excepcional esta vía de transmisión (116).*

c) Vía transfusional. *Hay descrito un caso en la literatura, pero no es un mecanismo frecuente (48).*

d) Vía sexual. *No está descrito en humanos pero hay estudios interesantes que apuntan en esta dirección (100,219).*

Vehiculada por los distintos mecanismos de transmisión, Coxiella burnetii llega al hombre multiplicándose en la puerta de entrada (células del aparato respiratorio, digestivo y piel), pasando a sangre y difundiendo por distintos tejidos del huésped. Este microorganismo presenta especial apetencia por algunos órganos, por ejemplo pulmón, e hígado. También puede asentar en riñón, corazón, placenta, bazo, etc. La ausencia de anticuerpos circulantes en la fase de rickettsemia, explica su diseminación por todo el organismo, lo que permite clasificar esta enfermedad como sistémica.

Experimentalmente se ha demostrado tanto en mamíferos domésticos como en la mujer, que el microorganismo, después de causar una infección inicial leve o asintomática, permanece latente hasta el momento del parto, en el cual se puede encontrar gran número de rickettsias en la placenta, líquido amniótico, heces y orina, apareciendo posteriormente en la leche materna.

Este germen de replicación intracelular, puede quedar en estado latente en las células infectadas, produciendo mecanismos de reactivación. Estos estados de latencia parecen estar más relacionados con la situación fisiológica y metabólica del huésped, que con la respuesta inmunitaria de tipo humoral. En este sentido, Sidwell et al (218) reactivaron infecciones latentes con Rayos X y múltiples inyecciones de corticoides .

4.3 MANIFESTACIONES CLINICAS

La infección por Coxiella burnetii puede ser asintomática o dar lugar a diversas manifestaciones clínicas que es lo que se conoce como Fiebre Q, enfermedad sistémica que puede presentarse de forma esporádica o epidémica y de curso agudo o crónico. Las enfermedades que cursan con inmunodeficiencia incrementan el riesgo de padecer fiebre Q aguda y crónica (57, 105, 113, 120, 150, 176, 218).

En un estudio realizado por el CDC de USA, en el periodo correspondiente a 1986-1987, en 6 estados americanos, se comprobó que el 0,6% de hepatitis y el 0,6% de enfermedades respiratorias eran causadas por Coxiella burnetii (196). Los casos de hepatitis por fiebre Q se asocian con frecuencia a la presencia de granulomas tipo donuts (56, 215). Las encefalitis son otras de las manifestaciones frecuentes en EEUU (32,75).

La fiebre Q es la causa del 20 % de las neumonías del Hospital Regional de Nova Scotia (121), generalmente asociadas a la exposición de gatos y de conejos salvajes.

En Australia el cuadro clínico más frecuente es la forma febril como la describió Derrick al hablar de la fiebre Q.

En Francia la forma más frecuente de presentación son las hepatitis granulomatosas, seguidas de la forma neumónica (18,57,161,213).

La fiebre Q crónica ha sido bien documentada en países como el Reino Unido (71,62,232), Irlanda (223), Francia (33,68,176), Canadá, Australia (207,227), Suiza, y más raramente en Estados Unidos (64), Alemania, Bélgica (151), Grecia, Nigeria, Libia y Jordania (33).

4.3.1 Fiebre Q aguda. *Las manifestaciones más frecuentes son los síndromes febriles de mediana o larga evolución, las neumonías atípicas, y las hepatitis.*

4.3.1.1 Síndrome febril. *La fiebre es el síntoma más frecuente de esta enfermedad que puede durar de 4 a 7 días descendiendo por lisis hasta desaparecer a los 15 días. El cuadro es autolimitado, leve, similar al de la gripe y suele evolucionar sin tratamiento clínicamente hacia la curación. En algunos casos, la fiebre es prolongada y con afectación general, llegando a cubrir los criterios de Petterdof y Benson de fiebre prolongada de origen desconocido (7,84,167).*

4.3.1.2 Neumonías *El cuadro febril anteriormente descrito puede asociarse a la afectación pulmonar. La disnea es moderada y en ocasiones llega a ser intensa, a veces con cuadros de insuficiencia respiratoria aguda (65). Los datos de laboratorio no son muy útiles en el diagnóstico, pero se suele acompañar de alteraciones en las transaminasas. Un dato característico es el alargamiento del tiempo de coagulación, probablemente por un factor anticoagulante presente en la fiebre Q, sin manifestaciones hemorrágicas (21,26).*

En pacientes con neumonía atípica, la tendencia a producir consolidación lobar y la falta de aumento de la trama vascular, hace sospechar, como causa etiológica, la infección por Coxiella burnetii.

4.3.1.3 Hepatitis. *El hígado está afectado en el 65 % de los casos. Existe fiebre como primer síntoma, dolor en hipocondrio derecho y hepatomegalia. No suele haber síntomas pulmonares cuando hay clínica de hepatitis (158). Se ha descrito un cuadro de ictericia colostática como manifestación de fiebre Q (124).*

La presencia de granulomas de diferenciación epiteliode rodeados de un halo eosinófilo periférico es imagen sugerente de infección por Coxiella burnetii. Esta imagen es típica pero no exclusiva de Fiebre Q, habiéndose descrito en tuberculosis, linfomas de Hodgkin, mononucleosis infecciosa, fiebre tifoidea, citomegalovirus, infección por leishmanias, tratamiento con alopurinol y otras patologías (109,117,144,161,215).

Las lesiones inespecíficas que aparecen son:

- infiltrado inflamatorio eosinófilo portal autolimitado*
- esteatosis moderada paraportal*
- escaso grado de necrosis parenquimatosa*
- ocasionales imagenes de mitosis hepatocelular*
- engrosamiento y eosinofilia de las paredes sinusoidales con necrosis irregular.*

La duración de las lesiones hepáticas es variable, pero desaparecen en la mayoría de los casos. Los granulomas curan por absorción y fibrosis en semanas o meses, sin embargo la esteatosis puede persistir mucho tiempo.

4.3.1.4 Afectación Neurológica. *La infección por Coxiella burnetii puede producir alguno de los cuadros siguientes: encefalitis (32,59,85,198), meningoencefalitis (75), polineuropatías (78) y síndrome de Miller (52).*

4.3.1.5 Formas Cardiovasculares como son: *pericarditis (10,60,110,131,212), miocarditis (44,114,200), miopericarditis (222), arritmias (22), tromboflebitis, a veces con embolia o infarto pulmonar (45,185).*

4.3.1.6 Formas cutáneas. Aunque en esta rickettsiosis no es frecuente la presencia de lesiones dérmicas, se han descrito *vasculitis dérmicas (91) y eritema nodoso (39).*

4.3.1.7 Otras manifestaciones También se han descrito: *bronquiolitis aguda del adulto (55), pseudotumor inflamatorio del pulmón (108), efusión pleural eosinofílica (147), artritis reactivas (27), lesión osteoarticular (163,175), lesiones pleuropericárdicas (182), paniculitis mesentérica (16), paniculitis lobulillar (82), cuadro de colecistitis aguda (28), miositis y rabdomiolisis (50, 126), granulomas en médula ósea (51), necrosis medular con cuadro leucoeritroblástico en sangre periférica (30), prostatitis aguda (149,201), nefritis agudas, orquitis, epididimitis, parotiditis, tiroiditis, pancreatitis, esofagitis y hemorragia intestinal, y otros (20,150,217,123).*

4.3.2 Fiebre Q crónica

La manifestacion más frecuente de fiebre Q crónica es la endocarditis subaguda con hemocultivos negativos. Turk (218) señalaba la presencia de hepatomegalia con afeción hepática y trombopenia como datos diferenciales con la endocarditis bacteriana. La formación de abscesos y aneurismas arteriales perivalvulares son hallazgos característicos y también se han descrito glomerulonefritis por inmunocomplejos asociada a la endocarditis (2,8,37,72,74,87,102,150,173).

En los pacientes sin endocarditis son frecuentes la hepatomegalia, la esplenomegalia y las petequias, así como la hepatitis crónica activa (230), cursando habitualmente con fiebre persistente, aunque también se han descrito infección de aneurismas y prótesis valvulares, osteomielitis, crioglobulinemia, trombocitopenia, y mielopatía crónica (33,62,71,93,123,140,150,169,184).

4.3.3 Gestación y fiebre Q

Fiset (195) realiza un estudio en gestantes con reactivación asintomática de Coxiella burnetii, con seguimiento en sangre de cordón y en suero materno, comprobando que los recién nacidos presentaban infecciones asintomáticas sin patología manifiesta.

Riechman (184) describe un caso de fiebre Q en una embarazada comprobando la ausencia de teratogenicidad en el feto, tras el tratamiento con tetraciclinas.

Sin embargo, algunos autores han señalado la infección por Coxiella burnetii como causa de aborto (178), muerte prenatal (79), prematuridad y muerte neonatal (62).

5. DIAGNOSTICO

5.1. DIAGNOSTICO DIRECTO

5.1.1. Inoculación y cultivo

Coxiella burnetii puede aislarse a partir de materiales infectados como: sangre, orina, heces, esputo, LCR, leche, placenta y tejidos postmorten, así como de émbolos o tejido valvular obtenido en operaciones de enfermos con fiebre Q crónica. Estos productos se inoculan a cobayas, ratones, y embriones de pollo. Debido a la alta infectividad y peligro del posible contagio en el laboratorio, el diagnóstico biológico, sólo se realiza en centros con laboratorios equipados especialmente.

5.1.1.1. Inoculación al cobaya o al ratón en los cuales provoca fiebre y esplenomegalia con rickettsemia y peligro de infección generalizada.

*5.1.1.2. Inoculación en saco vitelino de huevos embrionados. La muerte de los embriones de pollo ocurre a los 5-6 días de la inoculación con *Coxiella burnetii*. A causa de la gran resistencia de este microorganismo, la recogida del material 1-2 días después no altera el resultado. El frotis se teñirá según el método de Giménez y permitirá apreciar la riqueza del inóculo.*

5.1.1.3. Aislamiento en cultivos celulares. Se utilizan fibroblastos de embriones de pollo y la línea celular L929 de fibroblastos del ratón (228,229).

5.1.1.4. Técnica de shell vial. Es una variedad de cultivo celular, más rápida y eficiente, que aúna la centrifugación, lo que permite la entrada rápida del microorganismo en las células, y la técnica de inmunofluorescencia directa con anticuerpos específicos monoclonales (73,179).

5.1.2. Inmunofluorescencia directa.

La técnica de inmunofluorescencia directa, permite la demostración de Coxiella en secciones de tejidos postmortem o de material quirúrgico, fijados con formalina o parafina (23).

5.1.3. Técnicas moleculares.

Actualmente algunos autores (208) empiezan a utilizar las nuevas técnicas moleculares como la detección de ADN mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR).

5.2. DIAGNOSTICO INDIRECTO

5.2.1 Reacciones de aglutinación

Las aglutininas aparecen más tempranamente que los Ac fase II de fijación de complemento, siendo demostrables en el 50 % de los pacientes al final de la primera semana y aproximadamente en el 92 % al final de la segunda semana y al 100% a los 30 días. La duración de Ac aglutinantes es parecida a la de los de fijación de complemento, siendo los primeros más sensibles para la detección precoz de fiebre Q aguda por ser de naturaleza Ig M.

5.2.2. Fijación de Complemento (FC)

La infección por Coxiella burnetii produce dos tipos de anticuerpos fijadores de complemento:

- Ac en fase I de aparición tardía*
- Ac en fase II de aparición precoz.*

*Los anticuerpos en fase II son detectados en el 65 % de los casos a los 8-14 días y en el 90 % de los casos a los 30 días del comienzo de la enfermedad. Para evidenciar la infección activa por *Coxiella burnetii* es necesario la toma de 2 muestras de suero, la primera al inicio de la enfermedad y la segunda durante la convalecencia. Un aumento de 4 títulos de Ac en fase II de la segunda muestra con respecto a la primera, tiene valor diagnóstico de infección activa.*

*En la fiebre Q crónica, existe un aumento de Ac de FC de *Coxiella burnetii* en fase I y fase II, superiores a 1/200, siendo los más específicos los Ac en fase I.*

5.2.3. Inmunofluorescencia Indirecta (IFI)

Actualmente se utiliza más que la fijación de complemento por su mayor sensibilidad (47), rapidez, y sencillez. La IFI permite la detección de IgM, IgG e IgA específicas frente a anticuerpos en fase I y en fase II. La IgM se detecta a partir del tercer día del comienzo de los síntomas (166) y persiste en sangre incluso después de 6 meses (76).

Los anticuerpos en fase I están aumentados en las hepatitis agudas y en las formas crónicas de fiebre Q (150). El aumento de los títulos de IgA contra el antígeno en fase I es típico de la endocarditis (206).

5.2.4. ELISA

La técnica del Elisa ha demostrado ser tan rápida y tan sensible como la inmunofluorescencia y ambas son más útiles que la técnica de fijación de complemento en el diagnóstico de fiebre Q, tanto en el estudio de IgG como de Ig M (43,165).

6. TRATAMIENTO

6.1 FIEBRE Q AGUDA

En general la evolución es favorable incluso sin tratamiento. A pesar de esto se utiliza la doxiciclina para acortar y mejorar los síntomas clínicos. También se utiliza la eritromicina, esta última no sensible in vitro pero sí in vivo (61). Las quinolonas están especialmente indicadas en la meningoencefalitis por fiebre Q por su penetración en LCR (174).

En un estudio realizado en Nuevo México, se han encontrado diferencias en 2 cepas de Coxiella burnetii frente a distintos antibióticos. Mientras que la cepa de Nine Mile, que causa fiebre Q aguda es sensible a rifampicina y quinolonas, la cepa Priscilla sólo es sensible a algunas quinolonas como son: ofloxacino, perfloxacino y ciprofloxacino, siendo más susceptible a la asociación de ofloxacino y rifampicina (228).

Los nuevos macrólidos también se están experimentando in vitro e in vivo como la josamicina (138,139), la roxytromicina y la claritromicina (132), esta última recomendada en gestantes y en niños por estar contraindicadas las tetraciclinas y las quinolonas.

6.2 FIEBRE Q CRONICA

La endocarditis por fiebre Q presenta numerosas complicaciones y una elevada mortalidad. Como tratamiento se han utilizado numerosos antimicrobianos solos o asociados (tetraciclinas, lincomicina, cloranfenicol, cotrimoxazol, eritromicina y rifampicina), pero sin buenos resultados.

La rifampicina combinada con doxiciclina o cotrimoxazol mostraba eficacia en el tratamiento pero, debido a su incompatibilidad con los anticoagulantes que necesita el paciente con endocarditis, se debía suspender con frecuencia.

Actualmente se están utilizando las quinolonas (180) en el tratamiento de la endocarditis por fiebre Q con buenos resultados (231). Se recomienda la asociación de doxiciclina y fluoroquinolona y que la duración del tratamiento sea como mínimo de 12 meses a 3 años, suspendiéndose cuando se produzca ausencia de actividad de la infección por Coxiella (106,174).

En enfermos con alteraciones hemodinámicas, la sustitución valvular se acompañará de antibioticoterapia durante un año como mínimo, no estando indicada la cirugía para obviar el tratamiento antibiótico (216).

7. PROFILAXIS

En la prevención de la fiebre Q podemos actuar en dos niveles: reservorio animal y sujeto susceptible.

7.1 RESERVORIO ANIMAL

7.1.1 Acaricidas. *Los programas de actuación con acaricidas para disminuir el número de garrapatas pueden ser útiles en la disminución del contagio animal-animal.*

7.1.2 Estudio en animales. *La determinación serológica en los animales y el estudio de los abortos en los mismos nos permiten detectar los rebaños en los cuales hay que actuar.*

7.1.3 Medidas sanitarias. *En las zonas endémicas, mejorar las condiciones sanitarias de los establos, especialmente durante la crianza, época en la que es frecuente la reactivación del proceso infeccioso.*

7.1.4 Pasteurización de la leche. *La pasteurización de la leche procedente de ganado bovino, ovino y caprino a temperaturas elevadas (80°C) para disminuir su posible mecanismo de transmisión por vía oral.*

7.1.5 Vacunas. *La inmunización en vacas y ovejas no parece aconsejable por su elevado costo, ni tampoco el sacrificio de los animales infectados, ya que en estos animales no se presenta patología manifiesta.*

7.2 SUJETOS SUSCEPTIBLES

7.2.1. Medidas preventivas. Utilización de máscaras y ropas protectoras por el personal presente en autopsias de enfermos con fiebre Q o con manejo de animales de experimentación en laboratorio.

7.2.2 Inmunización en personas con alto riesgo. A partir de cepas de *Coxiella burnetii*, especialmente en fase I, se ha encontrado un polisacárido que actúa como antígeno con probable carácter protector. De este polisacárido se han obtenido distintos tipos de vacunas.

7.2.2.1 Vacunas Inactivadas. Se prepara con microorganismos en fase I inactivados con formolina. Se administran por vía subcutánea (119). Desde 1986, un ensayo en 3.250 trabajadores de mataderos en el sur de Australia, ha demostrado una escasa reacción alérgica local con una buena respuesta inmunitaria. Se ha comprobado la protección frente a *Coxiella* aún cuando la seroconversión no se produzca tras la administración de la vacuna, debido a una respuesta linfoproliferativa demostrada por test cutáneo (94). El test cutáneo es un buen indicador para comprobar si el sujeto está inmunizado frente a *Coxiella burnetii* y para prevenir las posibles reacciones que se darían con la administración de la vacuna en los sujetos positivos.

7.2.2.2 Vacunas vivas atenuadas. En Rusia (104) se producen vacunas a partir de la cepa M44 de *Coxiella burnetii* en fase II. Su administración se realiza por vía oral. Produce satisfactoria respuesta inmunitaria pero parece inducir respuesta de tipo alérgico.

7.2.2.3 Vacunas de extractos celulares de *Coxiella*. En Checoslovaquia y Rumanía, se han vacunado a 1.310 personas con profesión de riesgo frente a la infección por *Coxiella burnetii*, con una vacuna obtenida por tricloroacético a partir de células en fase II con seroconversión en la segunda dosis del 74% de los vacunados (99).

En Estados Unidos se está estudiando el efecto y la protección frente a Coxiella burnetii de una vacuna obtenida con cloroformo-metanol de células en fase I. Los estudios realizados en animales y en humanos están dando buenos resultados con pocas reacciones locales (80).

8 FIEBRE Q EN ESPAÑA

Prada, Gay y Llorente (170), describen en Salamanca el primer caso de esta enfermedad en nuestro país, confirmando el diagnóstico por reacciones de aglutinación, fijación de complemento, y por inoculación a cobaya en colaboración con el Laboratorio de las Montañas Rocosas de Estados Unidos. También demuestran la existencia de Coxiella burnetii en 2 variedades de garrapatas: Hyalomma savignyi e Hyalomma excavatum.

Por estas fechas, los doctores Clavero, Gallardo y Hernández descubren Coxiella burnetii en otras dos variedades de garrapatas muy frecuentes en España: Rhicephalus sanguineus y Rhicephalus bursa. Dos años más tarde se detecta una pequeña epidemia de fiebre Q en este laboratorio (38). Desde esta fecha hasta la década de los años 70, escasea la bibliografía al respecto.

En 1.971, Aparicio Garrido, Echeverría y Salinas (14) realizan una encuesta epidemiológica en población humana y en bóvidos del Matadero Municipal de Madrid, obteniendo una seroprevalencia del 11,66% en humanos y un 40% en animales, mediante la técnica de microaglutinación. En 1976, Moya (145) publica un caso de endocarditis postcomisurotomía mitral por Coxiella burnetii, y dos años más tarde, aparecen varios casos de hepatitis por fiebre Q, recogidos por Urbano Márquez (220), y por Torres Salinas (214). En 1.979, Urbano Márquez (221), recoge en la literatura otro nuevo caso de fiebre Q crónica, con endocarditis de un paciente intervenido de coartación aórtica doce años antes. En este trabajo, el autor apunta la sospecha de que la infección por Coxiella burnetii es más frecuente en España de lo que se pensaba.

En 1.980, Daza (49) encuentra una seroprevalencia del 6,2%, y llama la atención de la baja tasa de anticuerpos frente a Coxiella entre la población sana de

Madrid urbano. Con este artículo se despierta la curiosidad en algunos autores como Hellín en Madrid (90) y Prats (171) y Mensa (137) en Barcelona, que publican sendas series de casos de fiebre Q demostrando así que la infección por Coxiella burnetii no es tan infrecuente en nuestro país. También Villalta (225) aporta 2 casos más de endocarditis en Barcelona, y Saenz de Santamaría (192) describe 2 pacientes con hepatitis en Badajoz, y revisa la histopatología de las lesiones hepáticas en la fiebre Q.

En Junio de 1981 se produce un brote epidémico de fiebre Q aguda en Murguía (Alava) (203,191), que afecta a 63 personas en 3 semanas. Esta epidemia motiva la realización de un estudio de seroprevalencia en la población autóctona de la zona y otro en población urbana distante de la zona del brote, encontrándose una tasa de anticuerpos en la muestra de Murguía del 28,5% frente a ningún seropositivo en la población urbana. También se realiza un estudio en el ganado vacuno con una seroprevalencia del 2,83% (190).

Un segundo brote epidémico se manifiesta entre Marzo y Mayo de 1982 en Valmaseda, con 42 casos de fiebre Q aguda (3) y posteriormente se describe una serie de 11 casos esporádicos diagnosticados entre Junio de 1981 a Junio de 1982. Un estudio de seroprevalencia realizado en personas de 8 localidades del País Vasco, refleja unas tasas de anticuerpos entre el 0 y el 28%, con una seroprevalencia en Bilbao del 11,4% mediante la técnica de fijación de complemento (36).

Otro estudio realizado en Valladolid para conocer la seroprevalencia de Coxiella, arroja una tasa de anticuerpos del 6% en la capital, frente al 14% hallado en la provincia (154).

Se describen también otros casos esporádicos en Madrid (16,172) y Barcelona (7,27), algunos de ellos con manifestaciones clínicas poco frecuentes que demuestran la diversidad clínica de la fiebre Q.

Desde 1980 a 1985 se diagnostican en Sevilla un caso de encefalitis en una niña de 7 años (85), 38 pacientes con fiebre Q aguda y escasa afectación respiratoria (111) y 34 más en otra serie con 11 neumonías, 12 síndromes febriles y 1 caso de endocarditis por fiebre Q (128). Un estudio de seroprevalencia de rickettsiosis que se realiza en esta época demuestra una tasa de anticuerpos frente a Coxiella del 5,4% en Sevilla capital y del 14,7% en la provincia (83).

Entre 1982 y 1983 se realizan en Barcelona dos estudios etiológicos de las neumonías extrahospitalarias (6,35) donde los autores se sorprenden de la elevada frecuencia de infección por Coxiella diagnosticando 5 y 8 casos respectivamente. También por estas fechas, Ausina realiza un estudio seroepidemiológico prospectivo entre 1.253 adultos sanos residentes en zonas urbanas y rurales de Cataluña encontrando que las tasas de anticuerpos son el 4,28% en Barcelona capital, el 23,4% en Gerona capital, el 16,8% en la provincia de Barcelona y el 39,2% en la provincia de Gerona. También se estudia el ganado vacuno que muestra una seropositividad del 11% variando del 0 al 60% según las zonas (19).

En 1983 se encuentran en Bilbao 25 casos más en 8 meses (143), mientras que en Madrid en un estudio realizado durante 2 años, Fernández Roblas diagnostica 32 pacientes con fiebre Q aguda (8 de ellos con neumonía) y 5 con endocarditis por infección crónica por Coxiella (74).

El Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Clínica de Majadahonda confirma 249 casos de fiebre Q entre los años 1981 y 1985, indicando la alta incidencia de casos en el País Vasco y en Madrid (209). En este estudio se diagnostican 15 casos de fiebre Q crónica (el 6% del total), y se señala que la real incidencia de fiebre Q en España, probablemente sea más elevada de lo esperado.

Así parece demostrarlo Alayo (5) con un estudio en población humana en el País Vasco, donde encuentra seroprevalencias que varían del 5,66% en Bilbao al 30,18% en Encartaciones. También en el estudio del ganado ovino encuentra que

el 29,7% de los rebaños estudiados presentan anticuerpos frente a Coxiella.

Sobradillo (204) revisa 164 neumonías por fiebre Q desde 1982 a 1986, y considera la infección por Coxiella burnetii la segunda causa de neumonía en el País Vasco. Coxiella era la causa del 8% de las neumonías en el Área de Salud I de Navarra, en 1988 (146). Téllez (211) encuentra que Coxiella es el agente etiológico del 11,1% de las neumonías estudiadas en 7 años (1979-1986) en el Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Clínica de Majadahonda. Mensa publica dos trabajos de tratamiento de la neumonía atípica con josamicina con buenos resultados también en la fiebre Q (138,139).

Entre 1985 y 1988 se publican 5 trabajos sobre la forma hepática de fiebre Q en Barcelona (28,66), Navarra (13), Sevilla (115) y Alicante (133). También por entonces se publican algunos casos de fiebre Q con manifestaciones clínicas y complicaciones poco frecuentes como son eritema nodoso (39), miocarditis (144), pericarditis (131), y glomerulonefritis mesangiocapilar (173). También se describe un caso de seroconversión simultánea frente a Coxiella burnetii en un paciente con brucelosis subaguda (153).

Cour (42) realiza un estudio de seroprevalencia entre 1985 y 1989 encontrando una seropositividad del 27,5% entre la población urbana de Madrid, un 34,5% en Bustarviejo (Madrid), un 33,3% en Chiloeches (Guadalajara), y un 59,3% en Guijo (Cáceres). El estudio del ganado bovino demuestra la presencia de anticuerpos frente a Coxiella burnetii en el 66,98% de los bóvidos (156).

En otro estudio de seroprevalencia realizado en Madrid, Téllez (210) obtiene una tasa de anticuerpos del 8,8% en la población urbana y del 15,4% en la población rural con una mayor seropositividad en las cabras (76,8%) que en las vacas (17,6%).

En Salamanca, Ruiz Beltrán (188) demuestra que la tasa de anticuerpos frente a Coxiella burnetii en 1987 es del 50,2%.

Pascual Velasco detecta anticuerpos frente a Coxiella en el 3% de la población sana de Lanzarote en 1986 (159) y 3 años más tarde encuentra una seroprevalencia del 5,9% (160). En este artículo hace referencia del 11% de seropositividad encontrada en Galicia por Sesma. Otros estudios de seroprevalencia señalan tasas de anticuerpos del 5,6% en Orense (234), 20,8% en Soria (197) y del 38,5% en Bilbao (194).

Domingo (54) encuentra 38 casos de fiebre Q aguda en una revisión de 7 años en un Hospital de Barcelona, mientras Millán (141) revisa 35 casos en 3 años en la isla de La Palma y Antón Baranda describe 60 casos en un hábitat comarcal de Guipúzcoa entre 1985 y 1989 (12). En 1989 se diagnostican 17 pacientes en Tarrasa (25), y entre 1987 y 1992, se realiza un estudio en 26 pacientes de fiebre Q también en Barcelona (152).

El interés creciente de la fiebre Q en España se demuestra en las tres revisiones del tema realizadas en Madrid (2), País Vasco (164) y Barcelona (67) entre 1986 y 1989. En el editorial de Pérez Trallero se hace referencia a las declaraciones del Boletín Microbiológico Semanal del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre una investigación de 4.179 animales procedentes del ganado bovino, ovino y caprino realizada por la Comunidad Autónoma Vasca y en Navarra, el porcentaje de animales con serología positiva a Coxiella fue del 2,8%, entre el 1,8% para el ganado vacuno y el 4,8 % del caprino. También en Navarra, Sesma (199) realiza un estudio de seroprevalencia encontrando un 5% de seropositivos en bóvidos, un 3% en 165 conejos salvajes, y una tasa de anticuerpos en la población humana del 25%. Los dos últimos brotes epidémicos de fiebre Q en el País Vasco aparecen en 1989 (187), y en 1990 (127).

Entre 1986 y 1990 se diagnosticaron en Madrid, 13 casos de fiebre Q aguda en niños (189) y un año después se detectaron 4 casos más en Granada (88).

En 1991, Marazuela señala que el 43% de los pacientes con granulomas hepáticos con anillo fibrinoide son formas hepáticas de fiebre Q (117).

Son numerosas las publicaciones de casos aislados de fiebre Q aguda en España entre 1989 y 1994, procedentes de diversas Comunidades Autónomas como Madrid (82,55,78), Cataluña (41,44), el País Vasco (50,86,11,126,222,130,163), Andalucía (141,34,37,45), Castilla León (198), Valencia (52,91), Extremadura (17), Canarias (10), Asturias (130), Galicia (129,60), La Rioja (167) y Aragón (122,65).

En los dos últimos años se han publicado 11 casos de endocarditis en Andalucía, 6 en Sevilla y 5 en Córdoba (4,9,37), y 10 pacientes más en Madrid (206).

Nistal actualiza el tema de la fiebre Q en una revisión publicada en 1994, señalando los nuevos interrogantes que plantean esta enfermedad y su agente etiológico, lo que pone de manifiesto la necesidad y la importancia de realizar estudios, tanto clínicos como epidemiológicos, para profundizar en el conocimiento de esta interesante zoonosis (150).

II. Justificación y Objetivos

La fiebre Q es un zoonosis de distribución mundial, causada por un microorganismo de características especiales, conocido como Coxiella burnetii.

Las distintas manifestaciones clínicas de la infección por Coxiella burnetii, han llevado a muchos médicos a prestar más atención a su posible presencia, convirtiendo esta enfermedad y su agente etiológico en un reto para los investigadores.

Aún así, y a pesar de la existencia de fiebre Q en España, hay algunas zonas de nuestro país, como Aragón en las que se carece de información epidemiológica de la infección por Coxiella burnetii, tanto en humanos como en animales.

Por este motivo, y por ser Huesca una provincia eminentemente ganadera, ubicada entre dos Comunidades Autónomas donde la fiebre Q tiene un papel relevante, hemos realizado un estudio seroepidemiológico en animales, población sana y enfermos de esta provincia, con objeto de conocer y difundir la presencia de Coxiella burnetii en Huesca y contribuir al estudio de esta zoonosis en España, con los siguientes objetivos:

- 1.- Conocer la extensión actual de la posible endemia de infección por Coxiella burnetii en el ganado y en la población del Sector Sanitario 1 de la Comunidad Autónoma de Aragón, en Huesca.*
- 2.- Valorar las distintas variables epidemiológicas respecto a la seroprevalencia frente a Coxiella burnetii en la población.*
- 3.- Comparar los resultados obtenidos entre las distintas comarcas o zonas geográficas y su posible relación con las variables seroepidemiológicas.*
- 4.- Detectar la posible existencia de infecciones asintomáticas por Coxiella burnetii entre la población sana.*
- 5.- Conocer la incidencia de fiebre Q y detectar las zonas más afectadas.*

III. Material y Métodos

1 MATERIAL

1.1 AMBITO DEL ESTUDIO

La Diputación General de Aragón (DGA), se divide en 5 Areas Sanitarias. El Area I de Salud se corresponde con la provincia de Huesca, y se divide en 2 Sectores Sanitarios.

El ámbito del estudio se localiza en la zona oriental de la provincia de Huesca, que corresponde al Sector 1 de la Comunidad Autónoma de Aragón (Fig 3), con una superficie total de 7.648 Km cuadrados y una población aproximada de 102.000 habitantes siendo el Hospital de referencia, el Hospital Comarcal de Barbastro.

1.1.1 Datos geográficos

La zona geográfica que corresponde al ámbito del estudio recoge 5 comarcas, con un total de 13 zonas de Salud. Para nuestro estudio hemos dividido este Sector en 2 zonas: Zona Norte y Zona Sur (Fig 4).

La Zona Norte del ámbito del estudio, constituida por las comarcas del Sobrarbe, La Ribagorza y las zonas de Salud de Abiego y Barbastro de la comarca del Somontano corresponde a la zona más montañosa, con valles y difícil comunicación, con menor densidad de población repartida en numerosos pueblos pequeños, a excepción de Barbastro.

La Zona Sur, con las Comarcas de La Litera, el Bajo Cinca, y las zonas de Salud de Berbegal y Monzón que pertenecen al Somontano, presenta terreno llano con pueblos más grandes y de fácil comunicación.

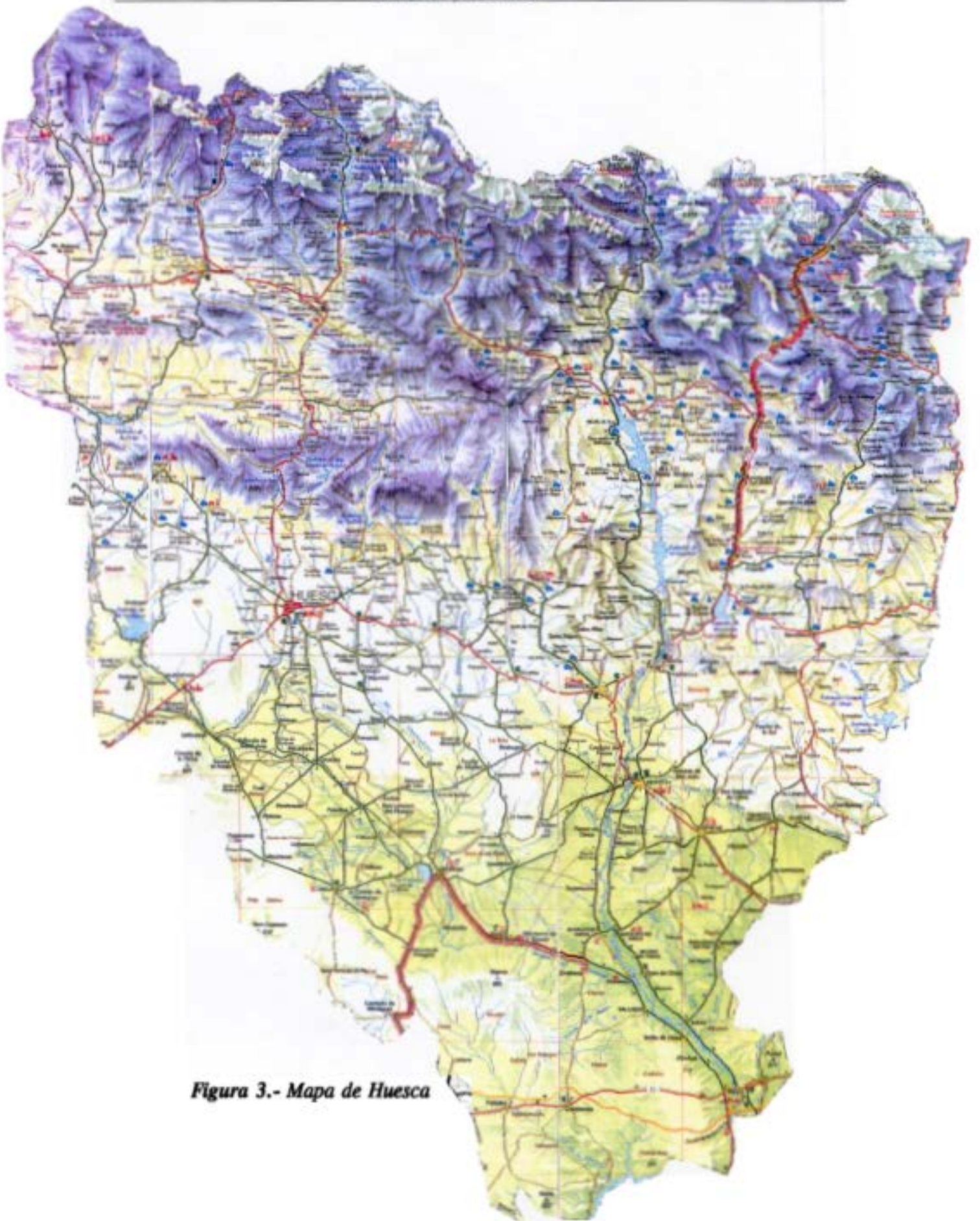


Figura 3.- Mapa de Huesca

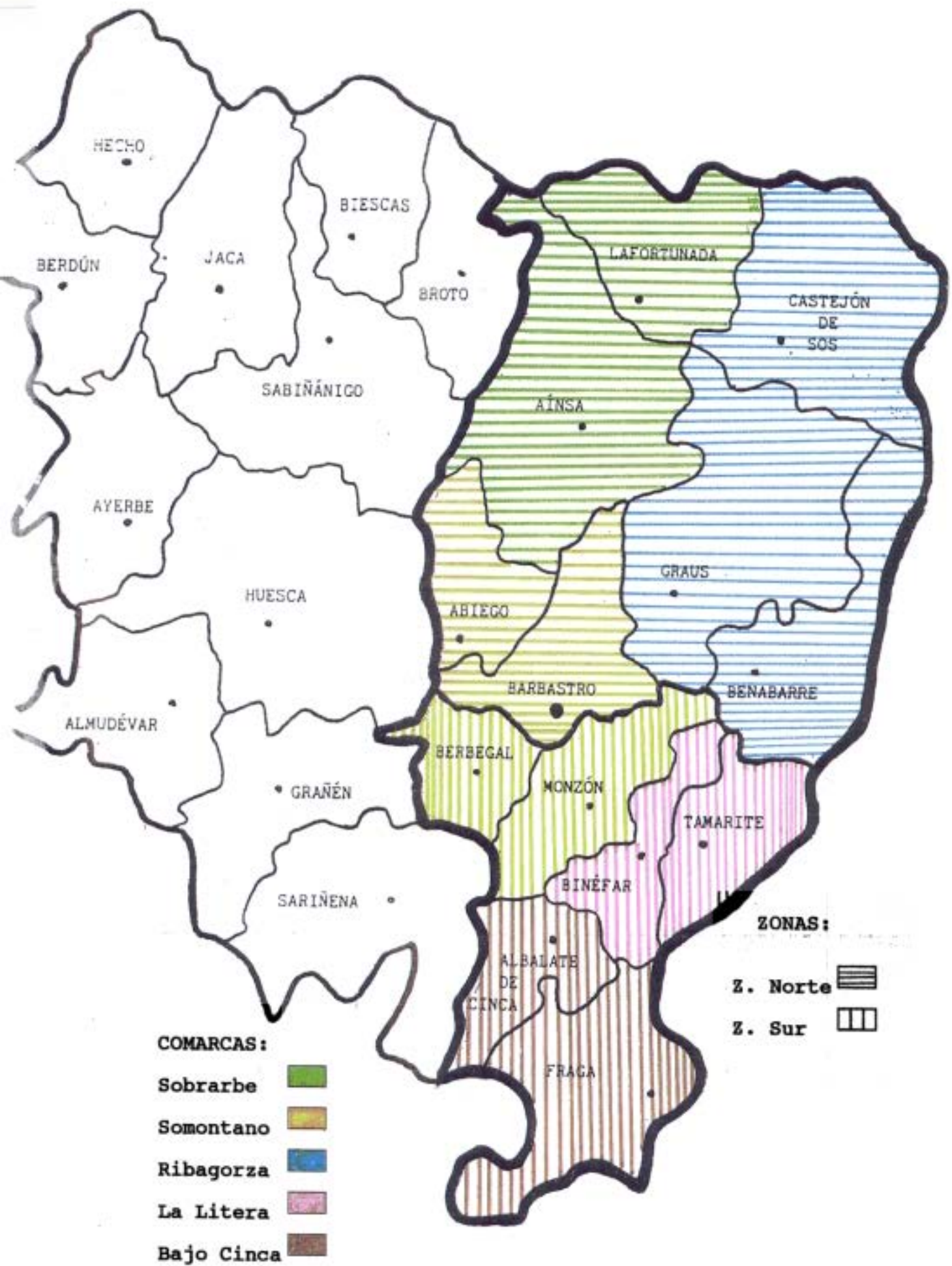


Figura 4.- Sector Sanitario 1 de la Diputación General de Aragón: Zonas Geográficas, Comarcas y Zonas de Salud.

Esas comarcas presentan características socio-demográficas muy distintas como se puede ver en la tabla I.

COMARCA	Sobrarbe	Somontano	Ribagorza	La Litera	Bajo Cinca
Habitantes	6.575 h.	44.596 h.	12.828 h.	20.860 h.	23.042 h.
Superficie	2.077km ²	1.733km ²	2.372km ²	860km ²	2.394km ²
Densidad Población	3,1 h/Km ²	25,7 h/Km ²	5,4 h/Km ²	25,3 h, Km ²	16,5 h/Km ²
Zonas de Salud	2	4	3	2	2
Ayuntamiento	16	38	35	12	12
Pueblos	98	73	175	21	17
Actividades	Ganadera	Ganadera Agricultura	Ganadera Agricultur	Ganadera Agricultur	Agricultura
G. Vacuno	3,6/Km ²	2,7/Km ²	4,3/Km ²	17,4/Km ²	1,7/Km ²
G. Ovino y Caprino	8,9/Km ²	17,9/Km ²	28/Km ²	51,6/Km ²	31/Km ²

TABLA I.- Comarcas del estudio y sus características sociodemográficas.

Respecto a sus condiciones naturales, la provincia de Huesca presenta un clima mediterráneo continentalizado con características en la zona Norte de clima de alta montaña (Tabla II).

ZONAS	L/M2/año	T. MEDIA ANUAL	T. MAX MEDIA	T. MIN MEDIA	HUMEDAD REL MED
NORTE	930L/M2	12,01 °C	18,30 °C	6,50 °C	50%
SUR	520 L/M2	14,03 °C	20,40 °C	9,60 °C	68%

TABLA II.- Diferencias climatológicas entre las zonas geográficas del estudio.

1.1.2 Datos demográficos

La población de esta zona presenta un escaso crecimiento y una dinámica poblacional estancada, como vemos por los siguientes datos:

Indice de envejecimiento (I.Env).....	1,06
Indice de natalidad (I.Nat).....	9,80
Indice de mortalidad (I. Mor)	9,65
Tasa de dependencia (I.Dep).....	54,02%
Indice de masculinidadI (Mas).....	97,05%
Indice de crecimiento demográfico (I.Cre Dem).....	-0.06

Estos índices globales varían de forma considerable si comparamos las distintas zonas de Salud, como se puede ver en la Tabla III.

Z. SALUD	I. ENV	I. NAT	I. MORT	T. DEP	I. MASC	I. CREC. DEM
SOBRARBE:						
Lafortunada	1.70	7.03	10.02	59 %	99.04 %	-0.10 %
Ainsa	1.35	7.60	9.70	53 %	99.02 %	-0.08 %
SOMONTANO:						
Abiego	1.55	8.45	9.05	64 %	98.05 %	-0.25 %
Barbastro	0.70	10.07	9.03	46 %	96.03 %	+0.50 %
Berbegal	1.10	9.35	9.15	49 %	98.01 %	+0.25 %
Monzón	0.65	10.90	8.30	42 %	95.00 %	+0.55 %
RIBAGORZA:						
Castejón	0.98	8.45	8.60	51 %	93.00 %	+0.05 %
Graus	1.05	7.20	10.51	56 %	99.40 %	-0.13 %
Benabarre	1.45	7.25	9.80	61 %	99.00 %	+0.55 %
LA LITERA:						
Tamarite	0.55	11.35	9.45	38 %	95.00 %	+0.60 %
Binéfar	0.63	9.10	7.60	43 %	94.00 %	+0.70 %
BAJO CINCA:						
Albalate	0.96	9.30	9.80	51.1%	97.00 %	+0.08 %
Fraga	0.70	10.00	9.30	46.5%	98.00 %	+0.34 %

TABLA III.- Indices demográficos de las 13 Zonas de Salud

1.1.3 Actividad laboral

Por las características de nuestro estudio, nos interesa especialmente conocer el porcentaje de la población activa que se dedica a las labores agropecuarias, predominante en la provincia de Huesca. Únicamente destaca la actividad industrial en las localidades de Monzón, Barbastro y Fraga.

Los porcentajes de población activa que se dedican al sector primario en las distintas zonas de Salud son los siguientes:

SOBRARBE:	Lafortunada.....	40,05%
	Ainsa	38.03%
SOMONTANO:	Abiego	47.07%
	Barbastro.....	30.06%
	Berbegal.....	63.01%
	Monzón	26.03%
RIBAGORZA:	Castejón	36.04%
	Graus	43.02%
	Benabarre	57.05%
LA LITERA:	Tamarite	53.10%
	Binéfar	26.30%
FRAGA:	Albalate	34.13%
	Fraga.....	37.03%

1.2 MATERIAL

1.2.1. Estudio en animales: Ganado

a) Obtención de la muestra.

La muestra de sangre del ganado vacuno, se consiguió gracias a la colaboración de la Campaña Sanitaria realizada por la Diputación General de Aragón

(DGA) en el ganado vacuno de la provincia de Huesca, en el año 1989.

La muestra del ganado ovino se obtuvo al azar, con la colaboración de los veterinarios titulares de las comarcas del Sobrarbe y del Somontano.

Desde Diciembre de 1.989 hasta Junio de 1.990, se recogieron 768 muestras de sangre de ganado de las comarcas de Somontano y Sobrarbe. El estudio serológico sólo se pudo realizar a 698 muestras (362 del ganado vacuno y 336 del ganado ovino), porque las otras 60 (7,8%) se hemolizaron durante el transporte. El 8,3% de los sueros testados (58) resultaron anticomplementarios, por lo que sólo se pueden valorar los resultados obtenidos en 640 sueros.

b) Descripción de la muestra

La muestra corresponde a un total de 362 vacas y 278 ovejas, de las comarcas de Huesca, Sobrarbe y Somontano.

En las tablas IV y V y en la figura 5 se refleja la procedencia de los sueros de los animales estudiados por Comarcas.

Pueblos	Vacas	Ovejas
Ainsa	33	28
Boltaña	43	32
Lafortunada		29
San Juan de Plan	50	
Sobrarbe	126	89

Tabla IV.- N° de muestras y procedencia del ganado estudiado en el Sobrarbe.

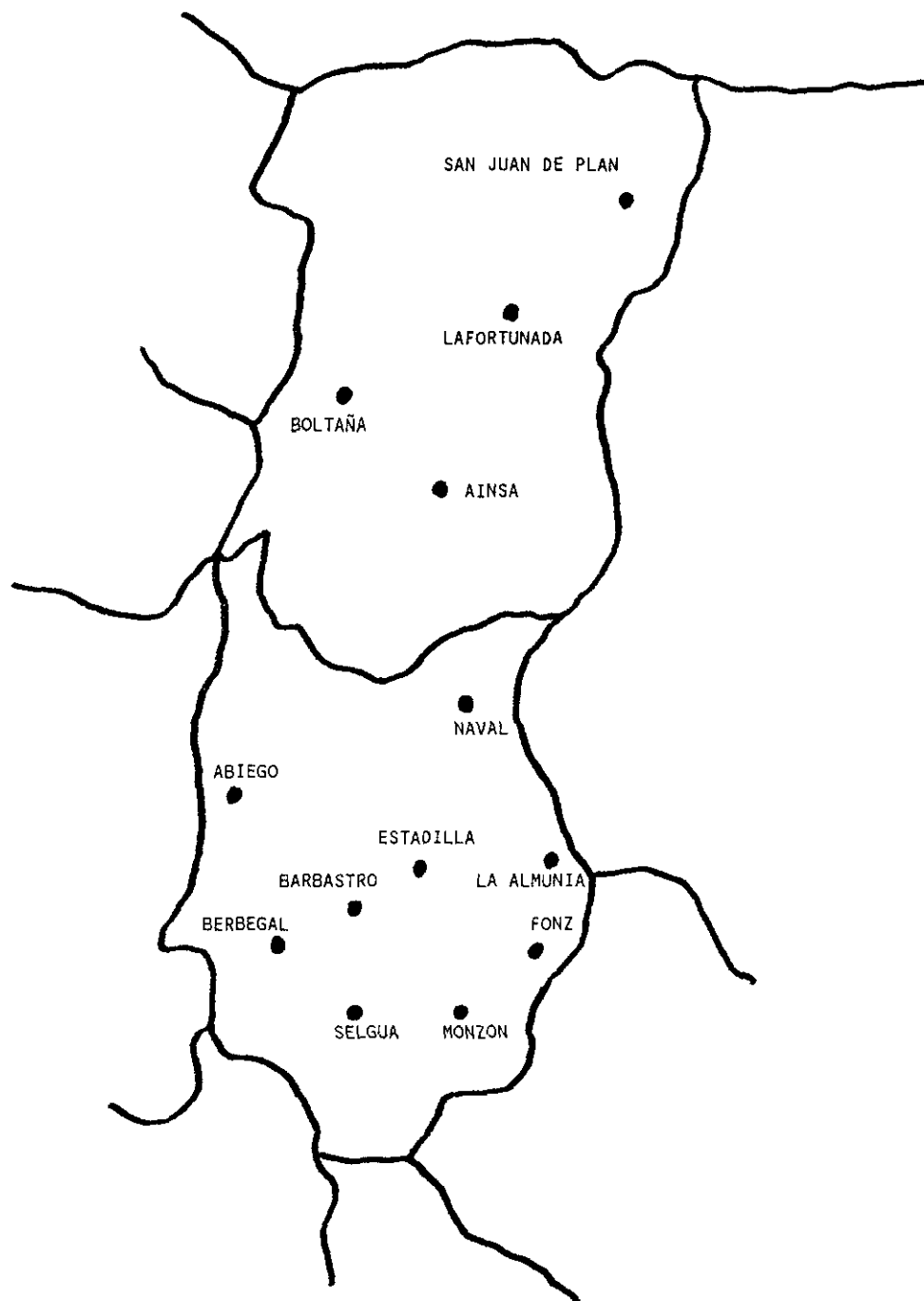


Figura 5.- Comarcas del Sobrarbe y Somontano: procedencia de las muestras del ganado.

Pueblos	Vacas	Ovejas
Abiego	81	27
Barbastro	32	33
Berbegal		27
Estadilla	54	22
Fonz		24
La Almunia	21	
Monzón	50	
Naval		29
Selgua		27
Somontano	236	189

Tabla V.- Nº de muestras y procedencia del ganado estudiado en el Somontano.

1.2.2. Estudio en humanos:

1.2.2.1 Grupo control

a) Planteamiento y Selección del grupo control.

Consideramos como criterio de inclusión a toda persona mayor de 14 años, sin sintomatología compatible con enfermedad infecciosa en el momento de la extracción de la sangre.

Elegimos a personas mayores de 14 años porque en el Hospital de Barbastro no se hacían extracciones sistemáticas en pediatría a los niños con fiebre, y porque al ser un estudio voluntario creímos muy difícil que los padres aceptaran una extracción de sangre, por debajo de esas edades.

Nos desplazamos personalmente a cada uno de los 114 ayuntamientos de la zona de estudio con objeto de conocer el número de personas con edad igual o superior a los 14 años, directamente del padrón del año 1991. Encontramos que esta población era de 89.379 habitantes.

b) Elección del tamaño de la muestra.

Para una población de aproximadamente 100.000 habitantes, y para un nivel de confianza de un 99% y con una fiabilidad de +/- 3%, el tamaño de la muestra es de 1810.

Elegimos una muestra al azar utilizando un programa de ordenador de números aleatorios (Allenum).

c) Procedimiento de obtención de la muestra.

Por segunda vez, nos desplazamos personalmente a cada uno de los ayuntamientos, para recoger el nombre y la dirección de las personas a las que les correspondía el número elegido en el estudio.

Después, concertamos con el médico y/o el ATS del partido médico correspondiente, la fecha y el lugar de extracción de la sangre.

Con estos datos, citamos por carta a cada persona elegida, ofreciendo, además del estudio de una enfermedad relacionada con el ganado (Fiebre Q), una analítica de sangre general de forma voluntaria, lo que además nos permitió detectar otras patologías desconocidas por estas personas (anemias ferropénicas, diabetes mellitus y una leucemia mieloide crónica).

De Octubre de 1991 a Abril de 1992, recogimos la muestra del presente estudio, unas veces en Centros de Salud y otras en consultas rurales, en colaboración con los médicos y los ATS de estos pueblos.

A todos los sujetos del estudio, junto con la extracción de sangre, se les realizaba una encuesta epidemiológica para valorar los posibles factores de riesgo relacionados con la infección por *Coxiella burnetii* como son:

- profesión
- beber leche fresca
- contacto con ganado (vacas, ovejas o cabras)
- presencia en los partos del ganado
- contacto con ganado con abortos
- trabajo con pieles de animales o derivados
- picadura de garrapata

d) Respuesta de la población.

De las 1979 personas seleccionadas, accedieron a la extracción de sangre 1028. Esta muestra corresponde a un nivel de confianza del 99% una fiabilidad de $\pm 4\%$.

La respuesta de la población queda reflejada en la tabla VI y su distribución por zonas y sexo se puede ver en la Figura 6

ZONAS	MUJERES		HOMBRES		TOTAL	
	MUESTRAS	%	MUESTRAS	%	MUESTRAS	%
Norte	187/383	48.8%	206/374	55.0%	395/757	51.9%
Sur	323/626	51.6%	312/597	52.2%	625/1223	51.1%
TOTAL	510/1009	50.5%	518/971	53.5%	1028/1980	51.9%

Tabla VI.- Respuesta de la población.

Convocatoria para extracción de sangre.

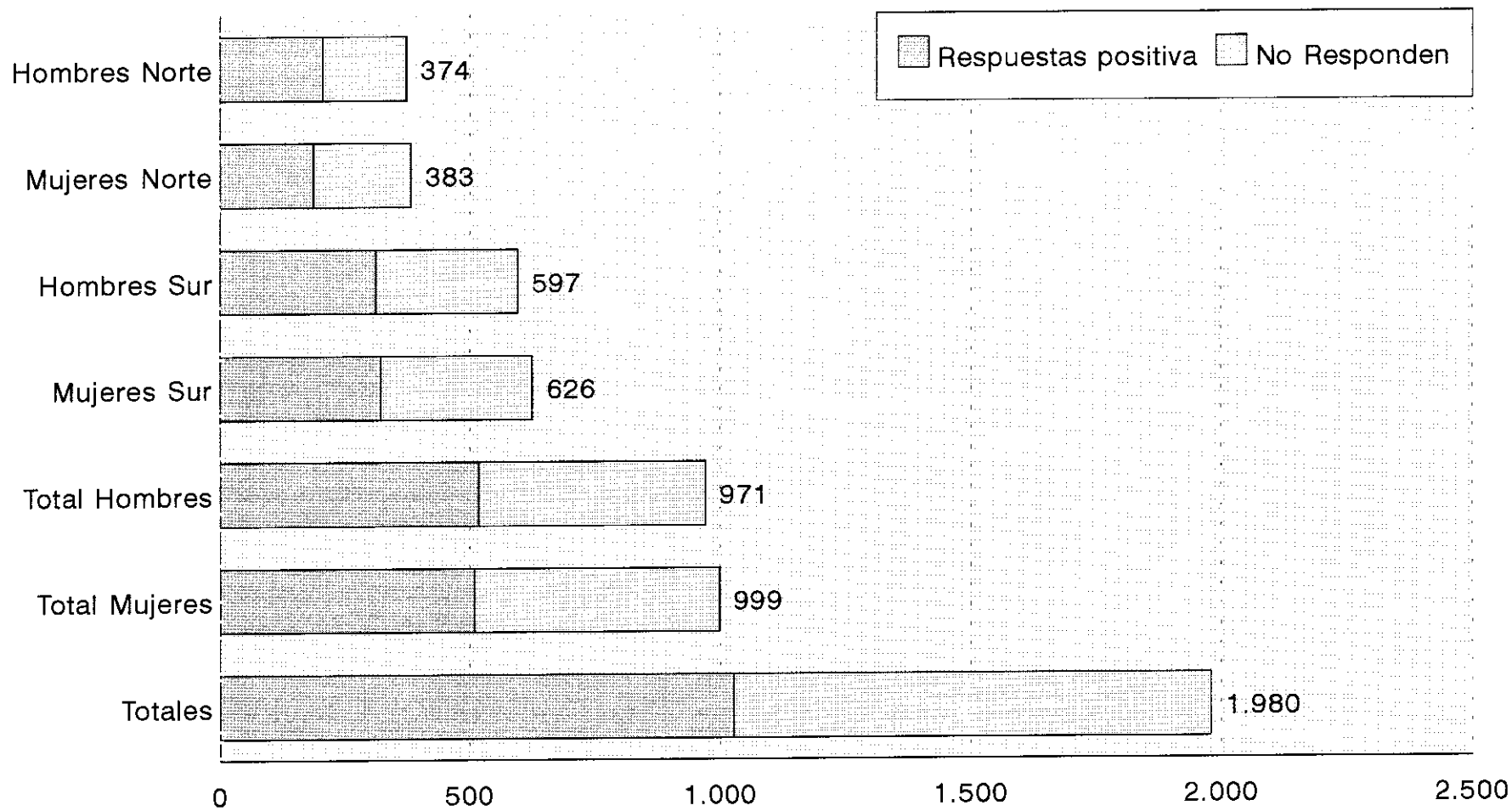


FIGURA 6: Respuesta de la población. Distribución por zonas y sexo.

e) Descripción de la muestra.

La muestra obtenida corresponde a 1.028 personas, 518 hombres y 510 mujeres, con edades comprendidas entre los 14 y los 99 años, con una edad media de 51 años y con una desviación estandar de 18,93.

La distribución de la muestra por comarcas y zonas de Salud fue la siguiente:

SOBRARBE: 68

Lafortunada..... 21

Ainsa..... 47

SOMONTANO:400

Abiego 19

Barbastro..... 173

Berbegal..... 25

Monzón 183

RIBAGORZA:133

Castejón 27

Graus 75

Benabarre 31

LA LITERA:228

Tamarite 93

Binéfar 135

FRAGA:199

Albalate 69

Fraga..... 130

1.2.2.2 Grupo Patológico.

A los pacientes que ingresaban en el Hospital de Barbastro con fiebre o neumonía, durante el año 1992, se les realizaba la extracción de dos muestras de sangre, una al ingreso y la otra a los 15 días, para la determinación serológica de

anticuerpos frente a Coxiella.

Se han estudiado un total de 235 muestras de suero pertenecientes a 156 pacientes que ingresaron en el Hospital de Barbastro durante el periodo de un año (1992), con neumonía o síndrome febril no focalizado.

Sólo en 79 pacientes se pudo obtener una segunda muestra, a las 2 ó 3 semanas de la primera para su evaluación serológica.

2 METODO

2.1 ESTUDIO DE LABORATORIO

La sangre, una vez extraída, fue centrifugada y posteriormente se separó el suero que fue congelado a -20°C hasta el momento de su utilización.

2.1.1 Ganado

Para la determinación de Ac frente a Coxiella burnetii en el ganado se realizó la técnica de fijación de complemento, utilizando antígenos comerciales en fase II de Coxiella burnetii de la cepa Nine Mile de la casa Virión.

2.1.2 Población Humana

La técnica utilizada ha sido Inmunofluorescencia Indirecta (IFI), de la casa Bio-Mérieux, considerándose títulos superiores o iguales a 1/80 como indicativos de infección presente o pasada por Coxiella burnetii.

Utilizamos como suero de referencia un suero positivo cedido por la Dra Téllez del Centro Nacional de Majadahonda.

A todos los sueros se les estudiaba la presencia de Ac IgG frente a Coxiella burnetii en fase II y sólo a los positivos se les estudiaba la presencia de Ac IgM.

El criterio para el diagnóstico serológico de infección aguda ha sido la evidencia de seroconversión o aumento de 4 títulos en presencia de Ig M específica por IFI (títulos superiores o iguales a 1/20 después de absorber el factor reumatoide).

2.2 ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO Y ESTADISTICO

El estudio epidemiológico se realizó en un ordenador PC, con el programa epiinfo. Para el estudio estadístico se utilizaron la prueba de chi cuadrado y el test de Fisher para comparación de porcentajes de variables cualitativas, y la t de Student para variables cuantitativas.

Como medida de asociación se utilizo el Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95%.

IV. Resultados

1 GANADO

1.1. Estudio serológico

Los resultados del estudio serológico se han clasificado en:

- *títulos negativos: ausencia de anticuerpos*
- *títulos positivos: títulos iguales o superiores a 1/8*

La seroprevalencia global de fiebre Q en el ganado estudiado es del 1,10% en el ganado bovino y del 19,42% en el ganado ovino (Fig 1).

Los resultados por comarcas quedan reflejados en la Tabla 1. En las tablas II y III se expresan los resultados obtenidos en cada una de las poblaciones estudiadas respectivamente en el Sobrarbe y en el Somontano.

1.2 Estudio estadístico

Comparando los resultados obtenidos en ambas comarcas no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ni entre el ganado bovino ni entre el ganado ovino (Fig. 2).

2 POBLACION SANA

2.1 Estudio serológico

La seroprevalencia de la población sana estudiada fue del 4,5% (47 muestras de 1028). En todos los sueros se investigó la IgM específica con resultado negativo. Todos los pacientes se encontraban asintomáticos.

La distribución por títulos queda reflejada en la tabla IV, y en la figura 10. Los porcentajes obtenidos por zonas de salud y por comarcas se reflejan en la tabla V y en la figura 3.

2.2 Estudio epidemiológico y estadístico

2.2.1 Estudio global. Los varones presentan una tasa de anticuerpos del 5,59% frente al 3,53 % de la población femenina (Fig. 4), no habiéndose encontrado diferencia estadísticamente significativa. La distribución global por sexo queda reflejada en la tabla VI.

La edad media de los seropositivos fue 57,23 años, con una desviación estandar de 17,58 años. El porcentaje de seropositivos distribuidos por edades queda reflejado en la tabla VII y en la figura 5.

2.2.2 Estudio comparativo de Zona Norte y Zona Sur. La seroprevalencia de infección por *Coxiella burnetii* en la zona Norte fue del 4,32% y del 4,72% en la zona Sur (Fig 6), no hallándose diferencia estadísticamente significativa.

En la tabla VI y en la figura 7 se reflejan los porcentajes por sexo en ambas zonas. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

La distribución por edad en ambas zonas queda reflejada en la tabla VIII y en la fig 8. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas entre los mismos grupos de edad al comparar las dos zonas.

2.2.3 Factores de riesgo. Los factores de riesgo presentes entre los seropositivos y los seronegativos se reflejan en la tabla IX y en la figura 9.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación a beber leche fresca o con la picadura de garrapata.

*En la Tabla X, se refleja el estudio estadístico de los factores de riesgo estudiados y podemos comprobar que el riesgo de infección frente a *Coxiella burnetii* en los expuestos a profesión de riesgo (OR=2,86 y límites de confianza 1,47 y 5,53) y en los expuestos a trabajos con pieles y derivados (OR=2,44 con un intervalo de confianza de 95% entre 1,10 y 5,28), fue 2 veces mayor que en los no expuestos.*

*Las personas en contacto con ganado presentan 2 veces el riesgo de los no expuestos (OR=2,26 y límites de confianza 1,08 y 4,67) como se puede comprobar en la Tabla IX. El riesgo de infección por *Coxiella* en las personas en contacto con ganado donde había hembras abortadoras fue tres veces el riesgo de los individuos no expuestos a este factor (OR= 3,26, y sus límites de confianza 1,34 y 7,69).*

*Las personas que habían estado presentes en las pariciones del ganado, mostraban 6 veces más probabilidad de infección por *Coxiella* que en los no expuestos a este factor (OR=6,38 con un intervalo de confianza entre el 2,93 y el 13,71).*

3. GRUPO PATOLOGICO

3.1. Estudio serológico

*De los 156 enfermos estudiados en el Hospital de Barbastro, 19 (12,1%) presentaron anticuerpos frente a *Coxiella burnetii* en la primera muestra obtenida al ingreso.*

En 79 pacientes pudimos obtener una segunda muestra, detectándose una seroconversión en la que los títulos pasaron de negativos en la primera muestra a positivo alto (1/ 1.280) en la segunda.

La distribución por títulos queda reflejada en la fig 10.

En 79 pacientes pudimos obtener una segunda muestra, detectándose una seroconversión en la que los títulos pasaron de negativos en la primera muestra a positivo alto (1/ 1.280) en la segunda.

La distribución por títulos queda reflejada en la fig 10.

3.2 Casos clínicos

Sólo dos pacientes cumplieron los criterios serológicos y clínicos de fiebre Q y ninguno de ellos con factores de riesgo frente a la infección por Coxiella burnetii.

Los 2 enfermos de fiebre Q fueron varones de 28 y 40 años respectivamente y los dos vivían en la zona Norte. Ambos presentaron síndrome febril y hepatitis. En uno de ellos se evidenció seroconversión de IGG e IGM (caso citado anteriormente) y el segundo caso correspondió a una persona que en la determinación analítica realizada al ingresar, presentaba unos títulos de anticuerpos de 1/2560 con IgM específica positiva, títulos que se mantuvieron en la segunda muestra. La IgM se mantuvo en los dos pacientes durante 3 meses.

3.2 Estudio estadístico

El estudio comparativo entre las seroprevalencias encontradas en la población sana y en el grupo patológico presenta diferencias estadísticamente significativa (Fig.11).

V. Tablas y Figuras

Comarcas	Ganado bovino		Ganado ovino	
	Pos / T	%	Pos / T	%
Sobrarbe	2 / 126	1.59%	19 / 89	21.34%
Somontano	2 / 236	0.85%	35 / 189	18.81%
TOTAL	4 / 362	1.10%	54 / 278	19.42%

TABLA I.- Infección por *Coxiella burnetii* en el ganado. Distribución por comarcas de los seropositivos y los porcentajes.

Seroprevalencia de *Coxiella burnetii*.

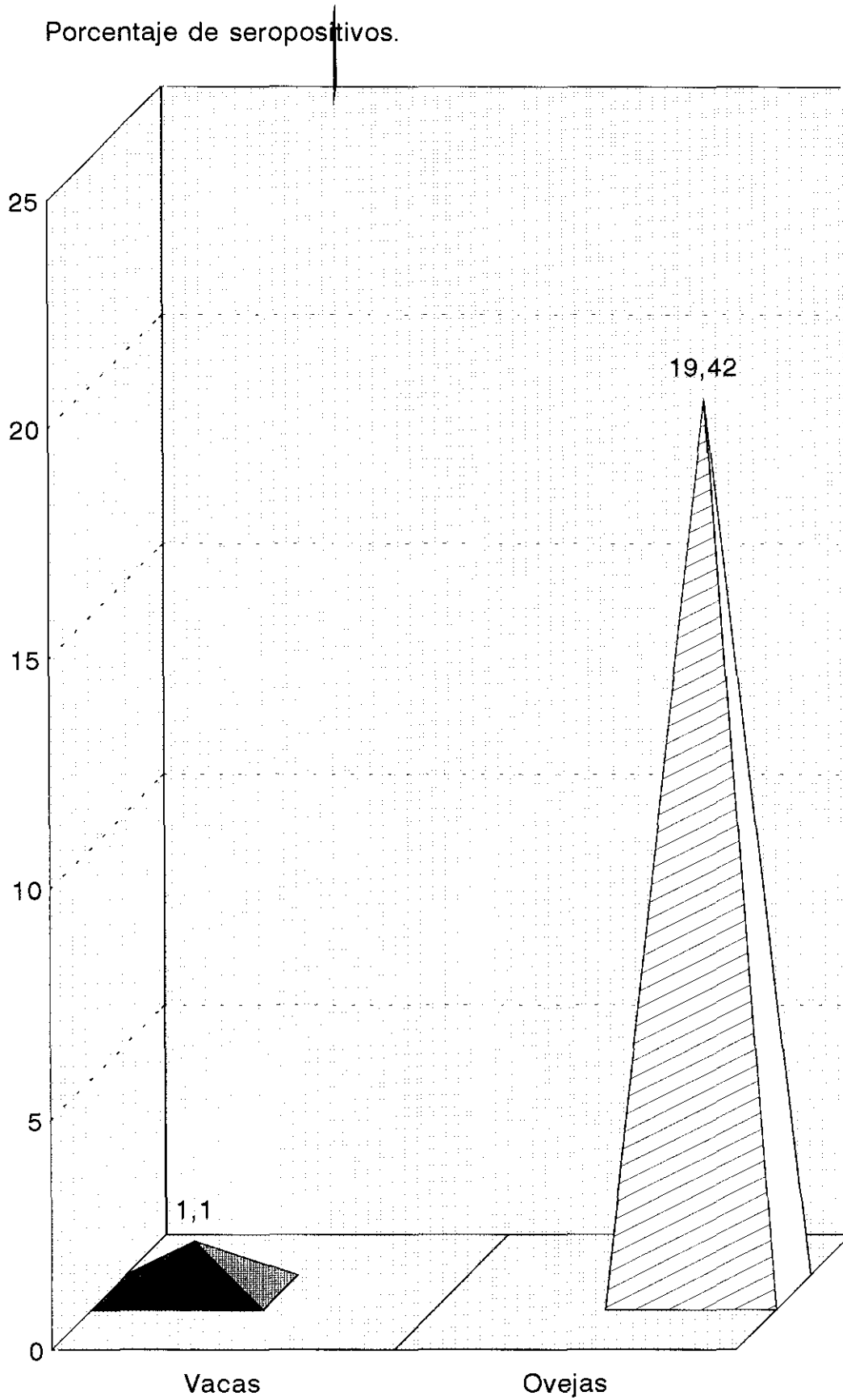


Figura 1.- Tasa global de anticuerpos en el ganado.

Pueblos	Ganado bovino		Ganado ovino	
	Pos / T	%	Pos / T	%
Ainsa	1 / 33	3.03 %	7 / 28	25.00%
Boltaña	1 / 43	2.32%	7 / 32	22.58%
Lafortunada			5 / 29	17.24%
S. Juan de Plan	0 / 50			
SOBRARBE	2 / 126	1.59%	19 / 89	21.34%

TABLA II- Infección por Coxiella burnetii en el ganado. Distribución por pueblos de porcentajes y seropositivos del Sobrarbe.

Pueblos	Ganado bovino		Ganado ovino	
	Pos / T	%	Pos / T	%
Abiego	0 / 81		6 / 27	22,22%
Barbastro	0 / 32		5 / 33	15,15%
Berbegal			3 / 27	11,11%
Estadilla	0 / 54		3 / 22	13,64%
Fonz			1 / 24	4,17%
La Almunia	1 / 21	4,76%		
Monzón	1 / 50	2,00%		
Naval			6 / 29	20.69%
Selgua			11 / 27	40.70%
SOMONTANO	2 / 236	0.85%	35 / 189	18.51%

TABLA III.- Infección por Coxiella burnetii en el ganado. Distribución por pueblos de porcentajes y seropositivos del Somontano.

Seroprevalencia de Coxiella burnetii.

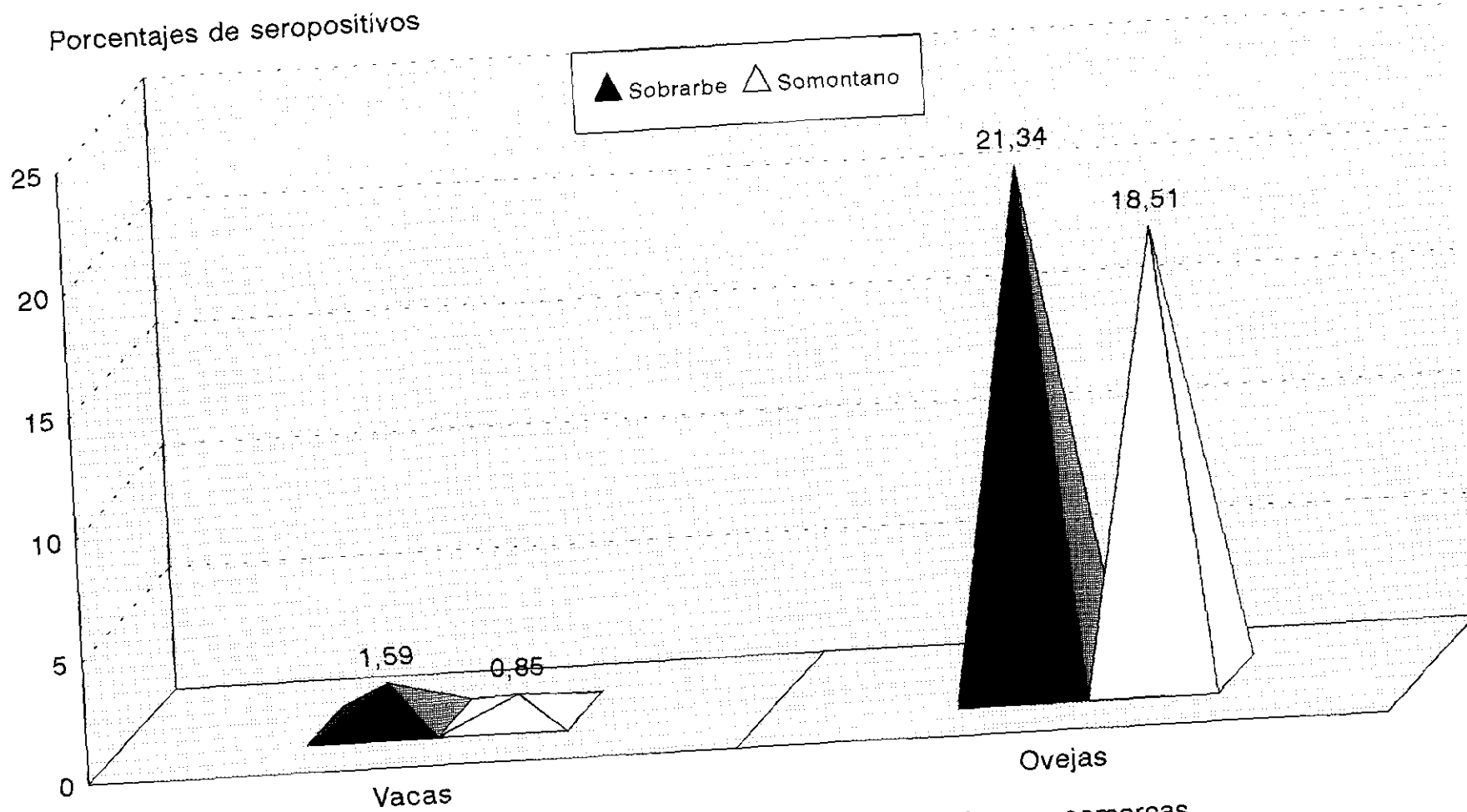


Figura 2.- Porcentaje de Ac en el ganado: distribución por comarcas.

COMARCAS	Neg.	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1028
Sobrarbe	62	2	3	1		
Somontano	385	11	2	1		1
Ribagorza	127	3	3			
La Litera	219	8	1			
Bajo Cinca	188	8	2	1		
Nº TOTAL	981	32	11	3		1
PORCENTAJE	95.43%	3.11%	1.07%	0.29%	-	0.10%

TABLA IV.- Títulos de Ac frente a Coxiella burnetii. Distribución por comarcas y porcentajes globales.

COMARCAS	% Pos.	ZONAS DE SALUD	POS/ T (% Pos.)
SOBRARBE	8,82%	LAFORTUNADA	1/ 21 (4,76%)
		AINSA	5/ 47 (10,64%)
SOMONTANO	3,75%	ABIEGO	1/ 19 (5,26%)
		BARBASTRO	4/173 (2,31%)
		MONZON	9/183 (4,92%)
		BERBEGAL	1/ 25 (4%)
RIBAGORZA	4,51%	CASTEJON DE SOS	0/ 27
		GRAUS	5/ 75 (6,67%)
		BENABARRE	1/ 31 (3,23%)
LA LITERA	3,94%	TAMARITE	5/ 93 (5,38%)
		BINEFAR	4/135 (2,96%)
BAJO CINCA	5,52%	ALBALATE	1/69 (1,45%)
		FRAGA	10/130 (7,69%)
TOTAL			47/1028 (4,57%)

TABLA V.- Seroprevalencia de *Coxiella burnetii* en población sana. Distribución por comarcas y zonas de Salud.

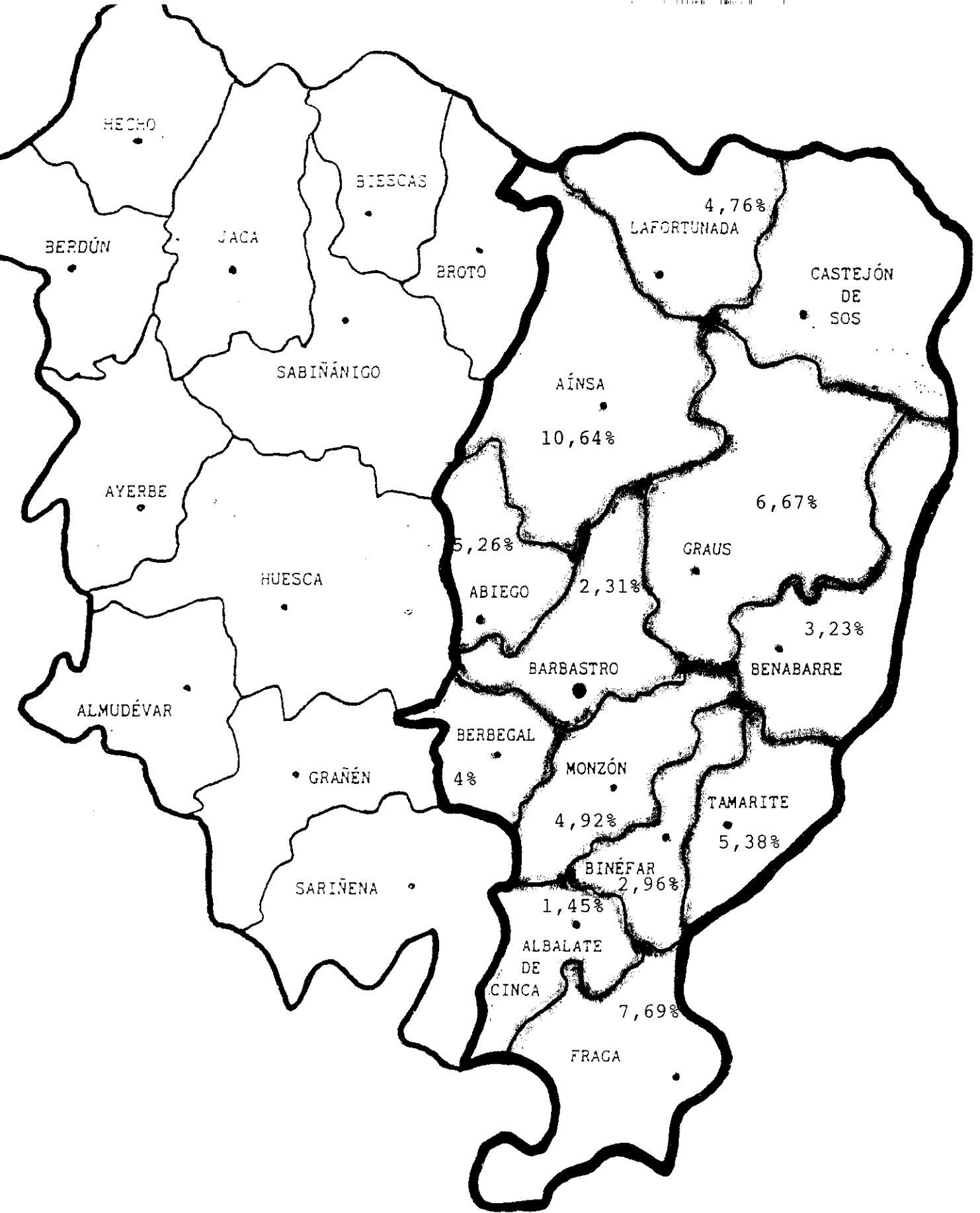


Figura 3.- *Coxiella burnetii*. Porcentaje de Ac. en las 13 Zonas de Salud.

Seroprevalencia de *Coxiella burnetii* .

Porcentajes de seropositivos

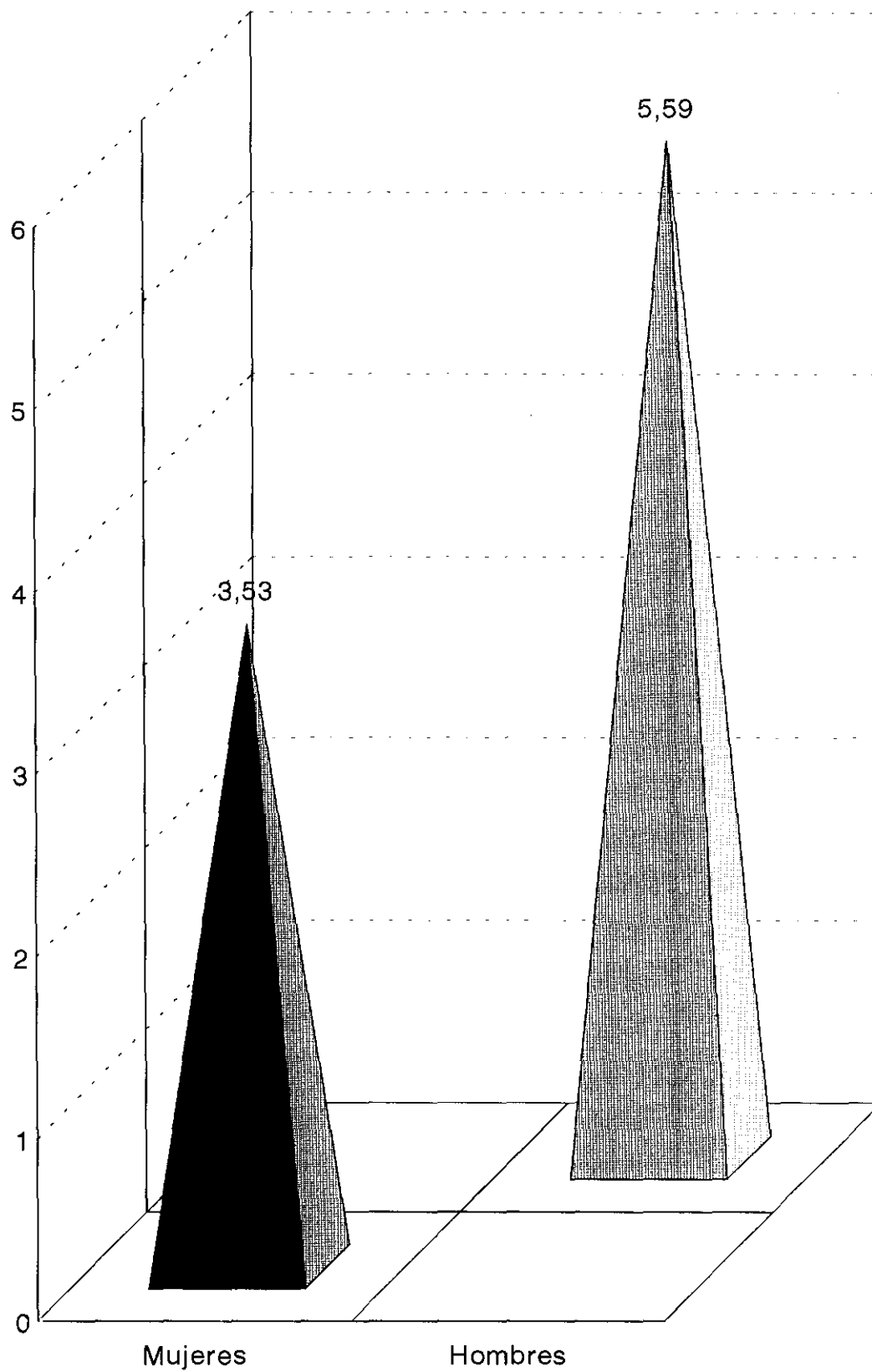


Figura 4.- Tasa de Ac en el grupo control: distribución por Sexos.

ZONAS	MUJERES		HOMBRES	
	Pos / T	%	Pos / T	%
Z. Norte	5 / 187	2.67%	12 / 206	5.82%
Z. Sur	13 / 323	4.02%	17 / 312	5.44%
TOTAL	18 / 510	3.53%	29 / 518	5.59%

TABLA VI.- Seroprevalencia de Coxiella burnetii en población sana: distribución por sexo.

Edad	Pos / T	%
< 20 años	1 / 53	1,89%
≥ 20 < 30 a.	3 / 109	2,75%
≥ 30 < 40 a.	4 / 149	2,68%
≥ 40 < 50 a.	5 / 125	4,00%
≥ 50 < 60 a.	9 / 179	5,03%
≥ 60 < 70 a.	14 / 228	6,14%
≥ 70 < 80 a.	9 / 131	6,87%
≥ 80 años	2 / 54	3,70%

TABLA VII.- Seroprevalencia de *Coxiella burnetii* en población sana: distribución por grupos de edad.

Seroprevalencia de Coxiella burnetii.

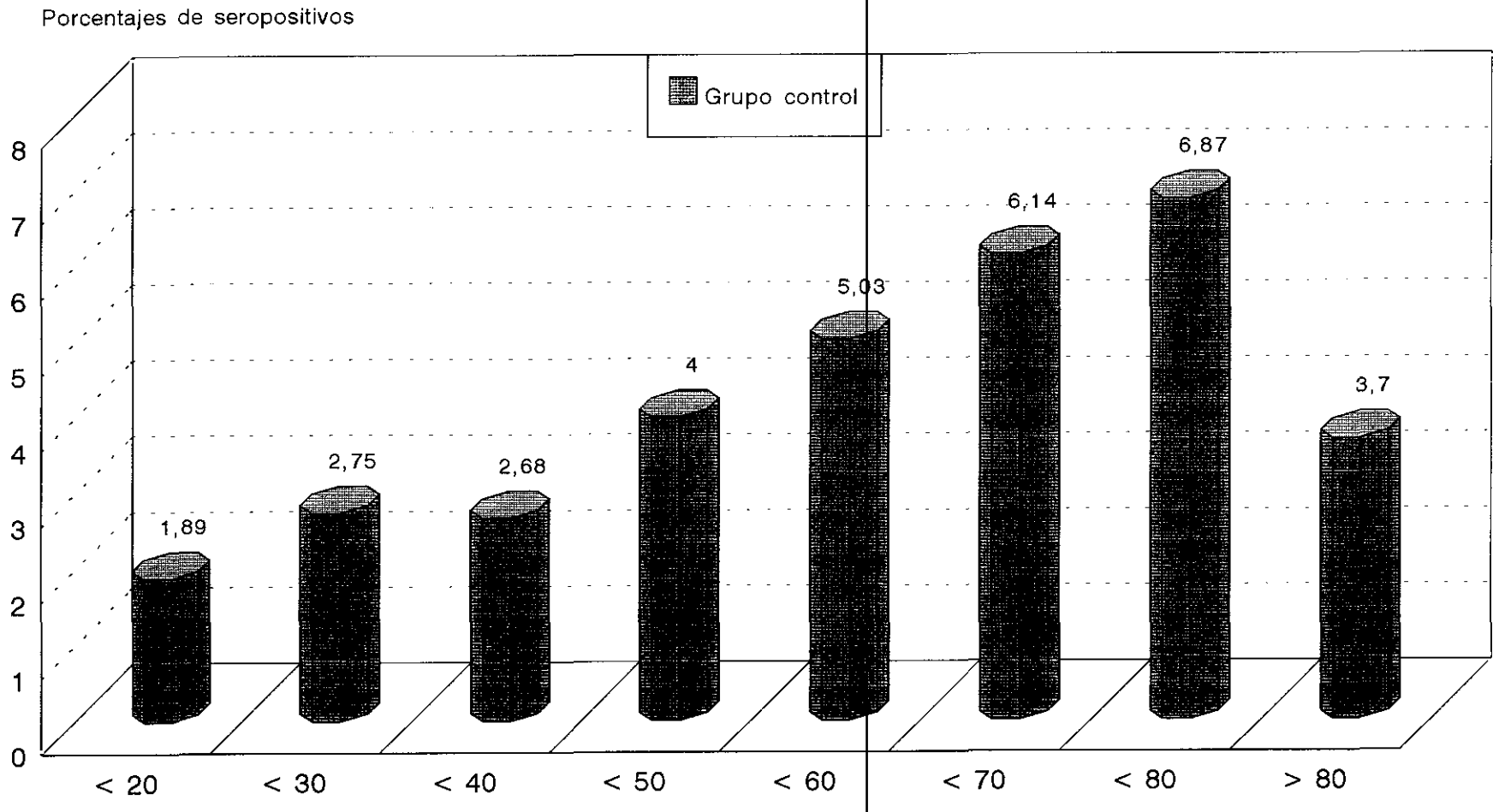


Figura 5.- Tasa de Ac por grupos de edad.

Seroprevalencia de Coxiella burnetii

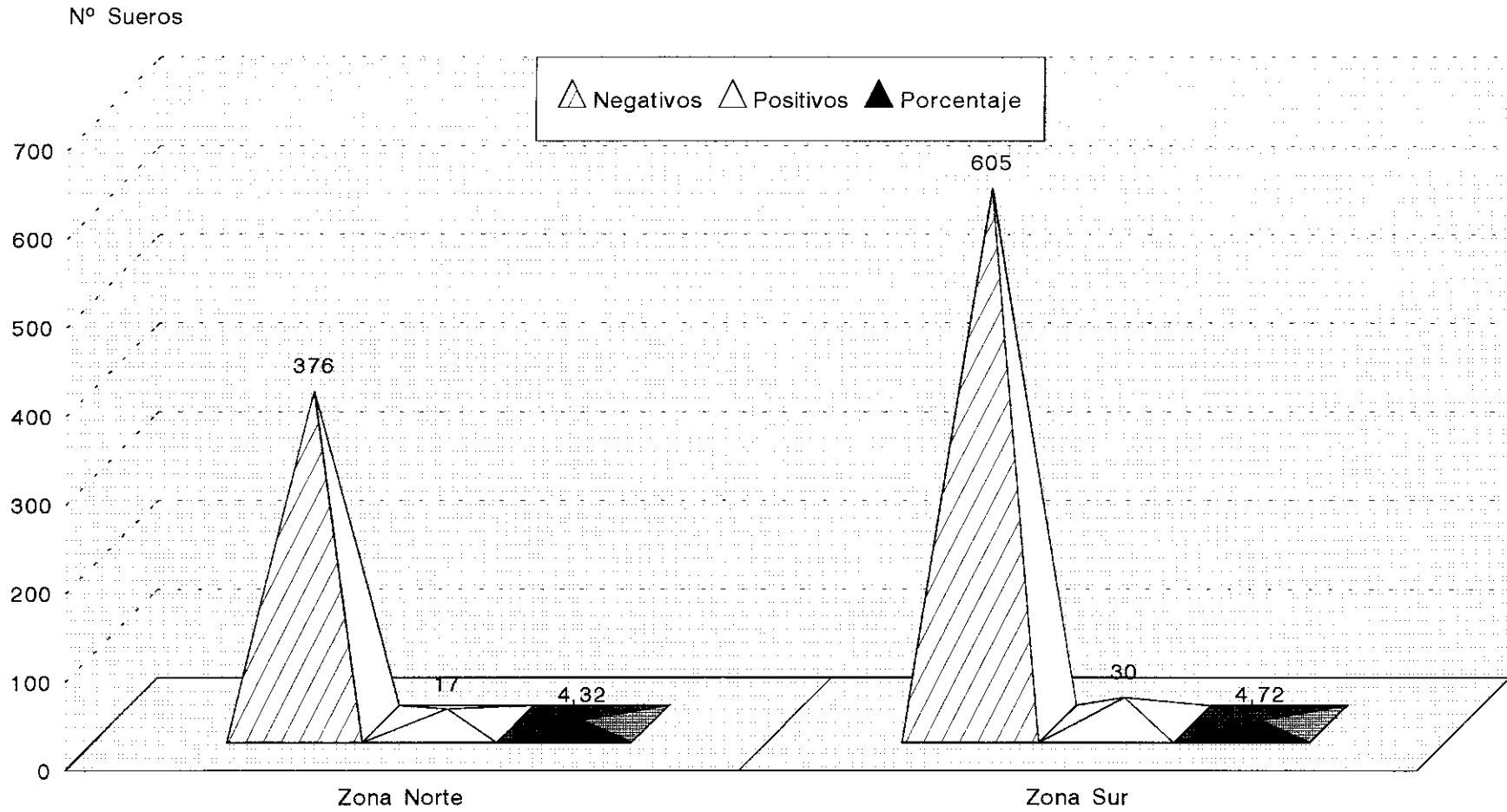


Figura 6.- Número de sueros y porcentaje de Ac obtenidos por zonas.

Seroprevalencia de *Coxiella burnetii*.

Porcentajes de seropositivos.

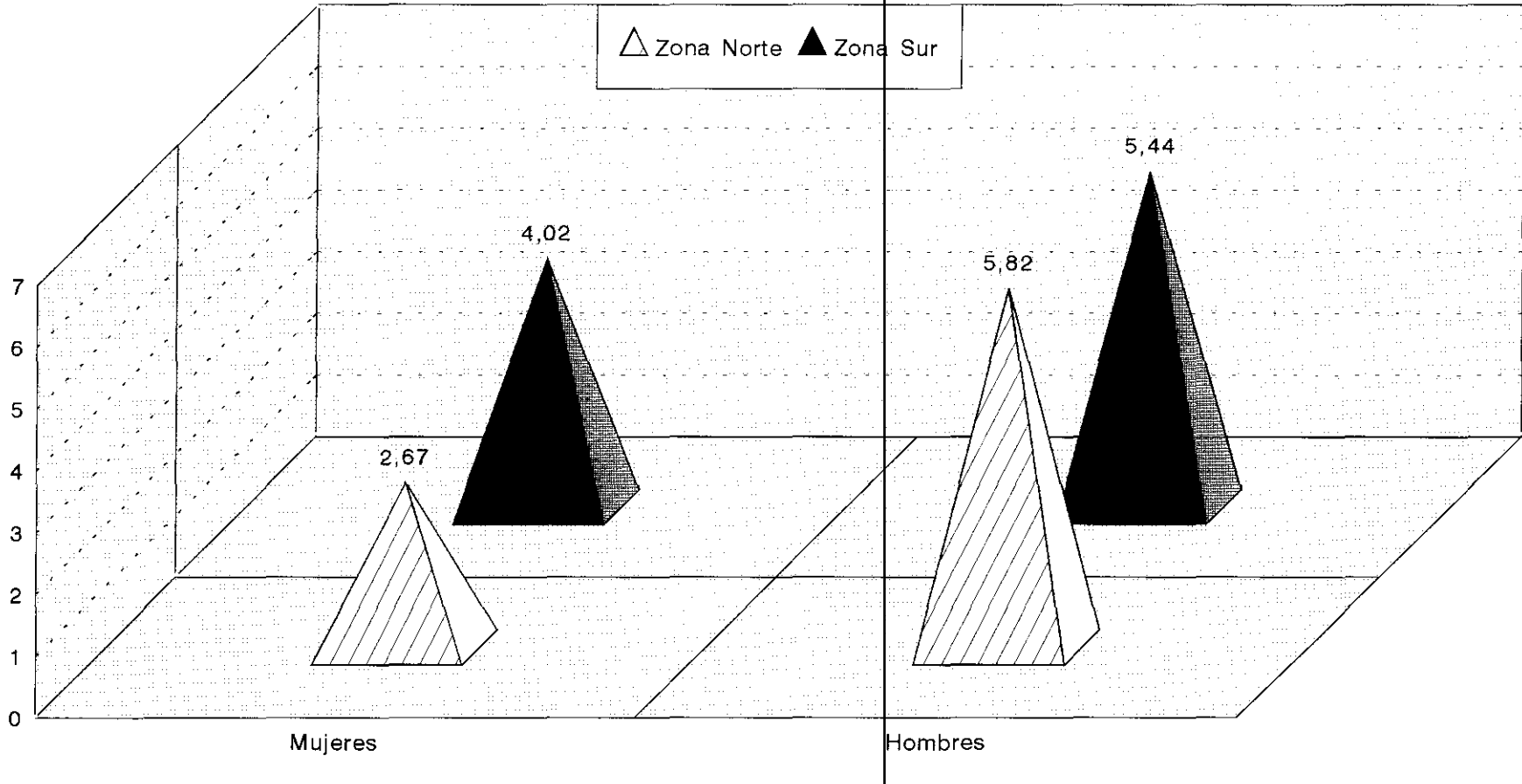


Figura 7.- Zona Norte y zona Sur: distribución de porcentajes por sexo.

Edad	Zona Norte		Zona Sur	
	Pos / T	%	Pos / T	%
< 20 años	1 / 20	5%	0 / 33	-
≥ 20 < 30 a.	2 / 41	4,87%	1 / 68	1,47%
≥ 30 < 40 a.	2 / 60	3,33%	2 / 89	2,25%
≥ 40 < 50 a.	1 / 41	2,44%	4 / 84	4,76%
≥ 50 < 60 a.	4 / 72	5,55%	5 / 107	4,67%
≥ 60 < 70 a.	2 / 78	2,56%	12 / 150	8,00%
≥ 70 < 80 a.	4 / 59	6,78%	5 / 72	6,94%
≥ 80 años	1 / 22	4,54%	1 / 32	3,12%

TABLA VIII.- Seroprevalencia de *Coxiella burnetii* en población sana: distribución por Zonas y grupos de edad.

Seroprevalencia de *Coxiella burnetii*.

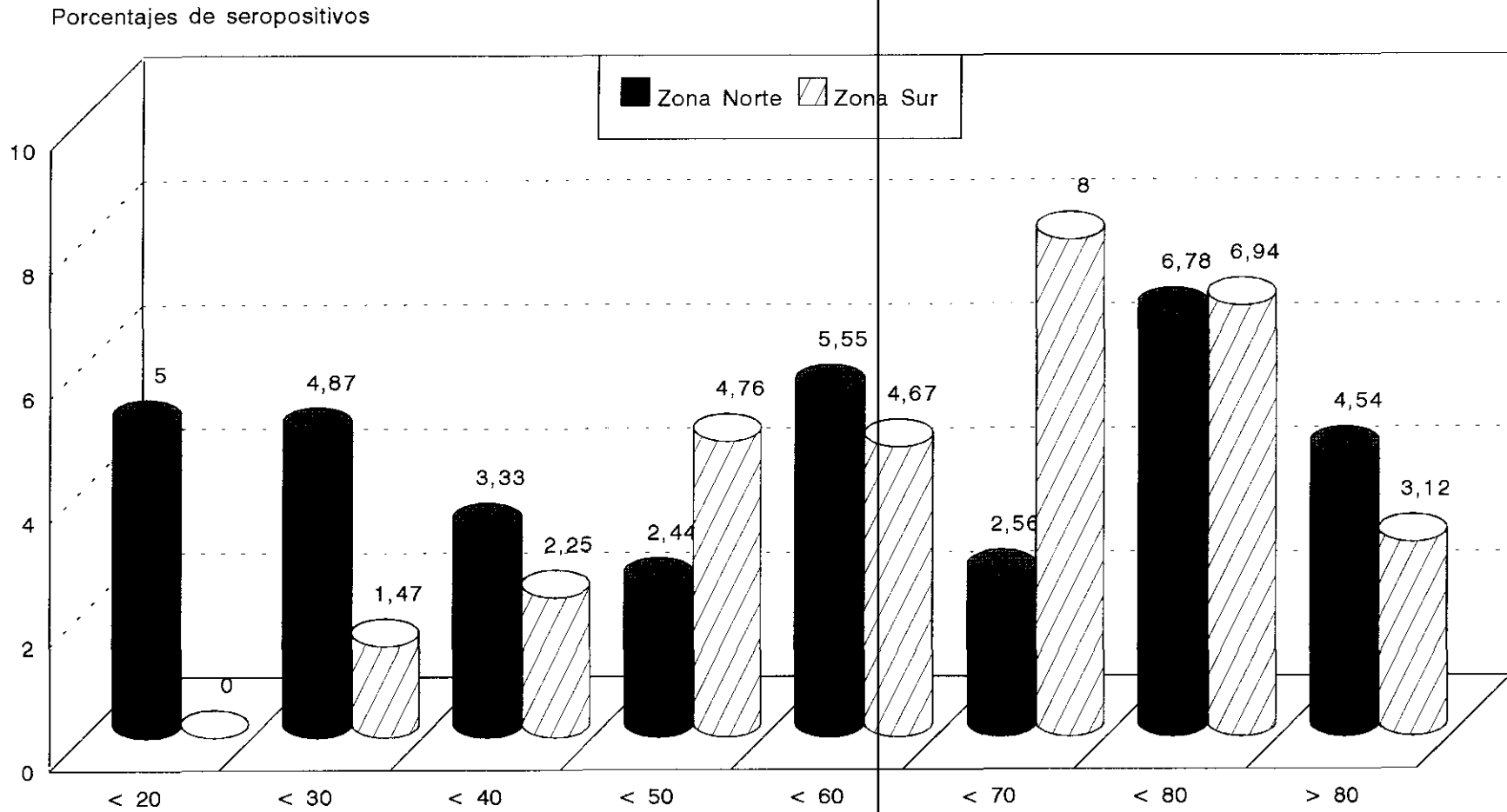


Figura 8.- Zona Norte y Zona Sur: porcentajes de Ac por grupos de edad.

F. DE RIESGO	Seropos (47)		Seroneg (981)	
	nº sueros	%	nº sueros	%
Profesión *	17	36.17%	162	16.51%
Beber leche fresca	11	23.40%	212	21.61%
Contacto ganado *	12	25.53%	129	13.14%
Partos ganado *	12	25.53%	50	5.10%
Abortos ganado *	8	17.02%	58	5.91%
Trabajos con piel *	10	21.27%	98	9.98%
Picadura garrapata	2	4,25%	45	4.58%

Tabla IX.- Grupo Control . N° de sueros y porcentajes de los factores de riesgo entre los seropositivos y los seronegativos frente a Coxiella burnetii. (Significación estadística, p < 0,05).*

Factores de Riesgo	CHI	Valor de p	Sig. Est.	OR	Lim. de conf. al 95%
Profesión	10,72	0,0010584	SI	2,86	1,47 <OR <5,53
Leche cruda	0,01	0,9121651	NO	1,11	0,52 <OR <2,31
Ganado	4,81	0,0282751	SI	2,26	1,08 <OR <4,67
Pariciones	29,54	0,0000001	SI	6,38	2,93 <OR <13,71
Abortos	7,46	0,0063209	SI	3,26	1,34 <OR <7,69
T. Pielés	4,94	0,0263054	SI	2,44	1,10 <OR <5,28
Garrapata	0,06	0,8017859	NO	0,92	-

TABLA X.- *Coxiella burnetii*: estudio estadístico de los factores de riesgo en la población sana.

Porcentaje de positivos.

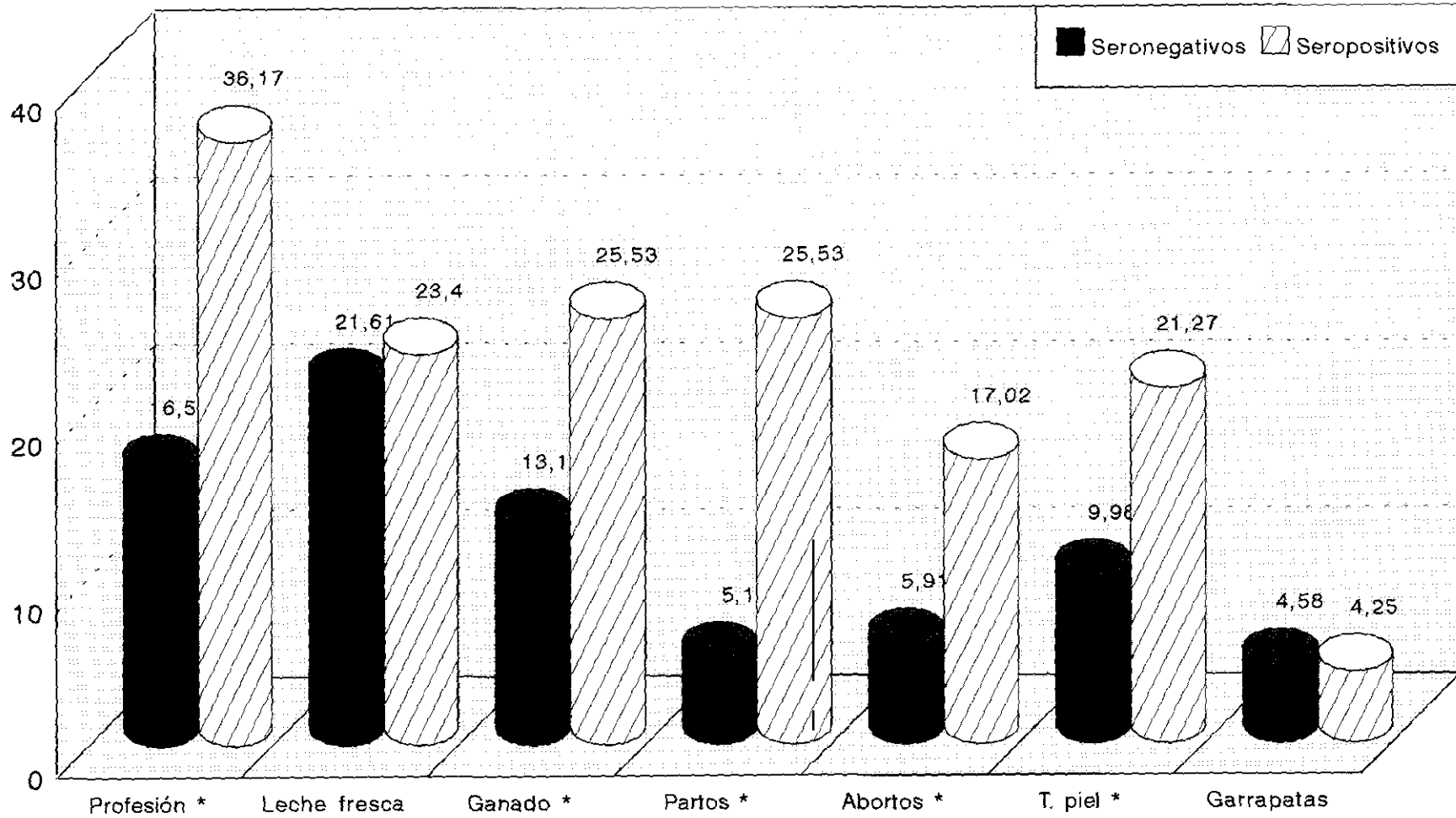


Figura 9.- *Coxiella burnetii* y factores de riesgo en población sana (* $p < 0,05$)

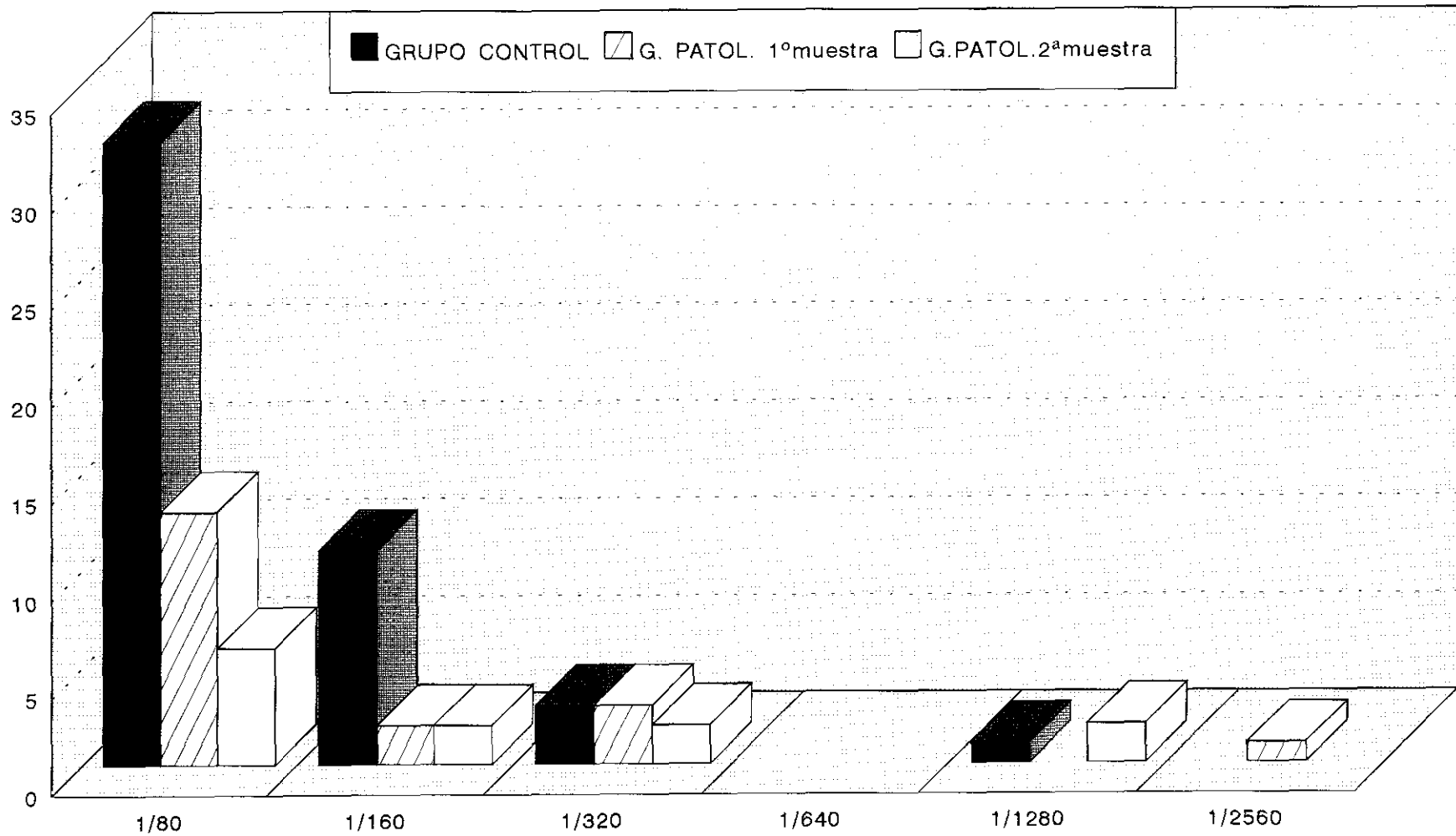


Figura 10: *Coxiella burnetii*. Distribución por títulos.
 G. Control (n=1028) G. Patológico (n=156)

Porcentaje de seropositivos.

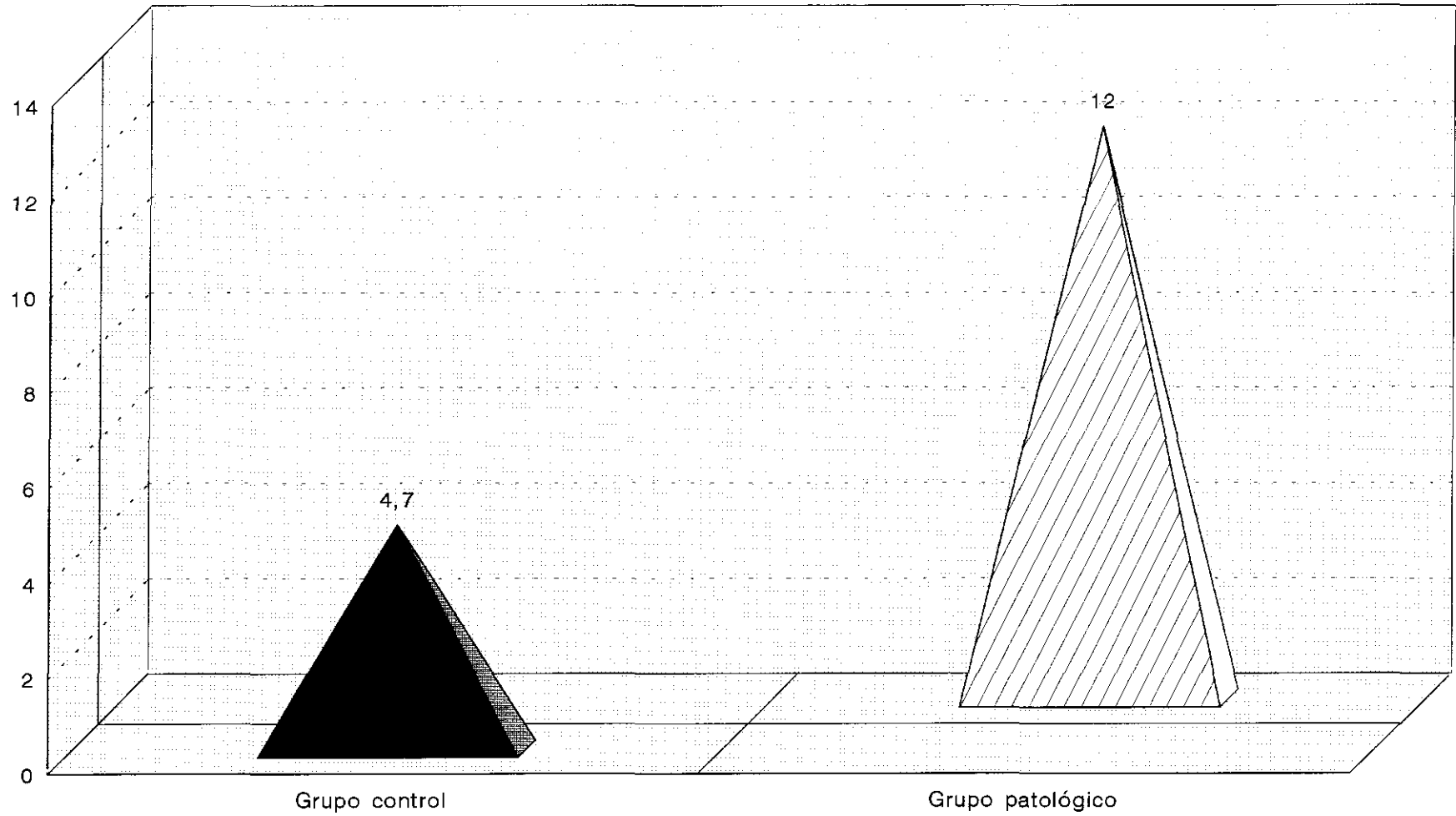


Figura 11.- *Coxiella burnetii*. Resultados obtenidos en población humana.

VI. Discusión

La seroprevalencia frente a Coxiella burnetii detectada en el Sector Sanitario I de la Comunidad Autónoma de Aragón fue el 4,5 % en la población sana y del 12% en la población patológica. En el ganado, las seroprevalencias oscilaron entre el 19,42% en los óvidos y el 1,10% en los bóvidos. No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre los porcentajes de Ac obtenidos en la Zona Norte y en la Zona Sur (4,7% y 4,9% respectivamente).

El interés creciente en nuestro país por la fiebre Q se puede ver en las series tanto retrospectivas como prospectivas realizadas por diversos autores (12,74,90,128,137,141,142,143,210) y en las revisiones publicadas del tema en los últimos años (2,15,67,150,164). Sin embargo aún son pocos los estudios realizados para conocer la seroprevalencia de Coxiella burnetii. En Aragón no se había realizado hasta ahora ningún estudio para conocer la presencia de esta zoonosis ni en personas ni en el ganado.

Las técnicas de laboratorio y la elección del título positivo varían según los trabajos. Esto podría explicar que nuestra tasa de anticuerpos sea más baja en comparación con otros autores, como por ejemplo con la tasa de anticuerpos del 25% obtenida por Sesma en Navarra, ya que en nuestro estudio un suero se consideraba positivo a partir de una dilución de 1/80 frente al 1/40 utilizado por Sesma con la misma técnica (199).

Si miramos el mapa de España (Fig 1), con excepción de Madrid, donde en un estudio realizado por nosotros hace 10 años, detectamos una tasa de anticuerpos del 27,5% en Madrid urbano y del 34,5% en Madrid rural (42), y de Cáceres y Salamanca con tasas del 59,3%, y del 50,2% respectivamente (42,188), la infección por Coxiella presenta una mayor seroprevalencia en el cuadrante Nororiental de nuestra península con tasas de anticuerpos superiores al 15% como son: el 33,3% de Guadalajara, el 20,8% de Soria, el 38,1% de Bilbao, el 25% de Navarra, y el 23,4 al 39% de Gerona (19,42,194,197,199).



FIGURA 1: Seroprevalencia de *Coxiella burnetii* en España.

Es curioso que nuestros resultados son tan bajos como los que se obtienen en estudios de ciudades como Valladolid (154), Sevilla (83) y Barcelona (19) con tasas que oscilan entre 4,2 y 8,8, cifras inferiores a las halladas en la misma provincia (14,7%, 14% y 16% respectivamente). Nos llama la atención que la seroprevalencia de nuestro estudio resulte tan baja, ya que Huesca es una provincia eminentemente agrícola y ganadera, y está ubicada en el Noreste de la península entre Comunidades Autónomas con elevada seroprevalencia e incidencia de fiebre Q. Es posible que factores geográficos y socioeconómicos caracterizados por amplias zonas de orografía montañosa y valles cerrados, con bajas densidades de población, que se concentra en unos pocos núcleos y con tendencia al aislamiento, puedan explicar, en parte, esta baja tasa de anticuerpos, aunque la baja incidencia de casos de fiebre Q en nuestro estudio nos inclina a pensar en diferencias de virulencia de cepa.

También hay mucha variación entre los seropositivos encontrados en otros países, por ejemplo en Francia, entre el 4.03% en el sur de Francia, al 30% obtenido en los Alpes (57). En Irlanda las tasas de anticuerpos oscilan desde el 2,5% de donantes de sangre, al 28.3 % en trabajadores de mataderos(40). En Panamá oscilaban del 1 al 20 % y en la India las seroprevalencias variaban del 6 al 25% (58). Nuestros resultados son similares a los obtenidos en Italia 6,1 % (58), Japón 8,6% (92), y Uruguay 5,5% (205) pero inferiores a los de Alemania (19%) (58) y los de Suiza que oscila desde el 10,9% en zonas urbanas al 31,7% durante un brote epidémico (58).

La seroprevalencia de infección por Coxiella burnetii en la zona Norte (4,32) es muy similar a la hallada en la zona Sur (4,72), y no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ellas, ni en la tasa de anticuerpos globales, ni por sexos ni por grupos de edad.

La edad media de los seropositivos fue 57,23 años con una desviación estandar de 17,58 años, lo que está en relación con el envejecimiento de la población y con el hecho de que las personas de la tercera edad en la población del estudio

siguen cuidando del ganado y trabajando en el campo hasta edades muy avanzadas, lo que pudiera favorecer la infección en edades superiores a las habituales. Curiosamente los dos pacientes de fiebre Q diagnosticados en nuestro estudio presentaban 28 y 40 años respectivamente.

En nuestro país son pocos los estudios de seroprevalencia realizados en el ganado para poder detectar los posibles focos de infección de esta zoonosis. En una encuesta serológica realizada en bóvidos del matadero de Madrid, Aparicio (14) detectó un 40% de seropositividad. Un trabajo más reciente realizado también en Madrid por Palau (156), muestra una seropositividad del 66,8%, frente al 17,6% encontrado por Tellez en ganado bovino (210). Estos porcentajes de seropositividad frente a *Coxiella burnetii*, son superiores a los hallados en el Norte de España, por ejemplo, en Cataluña, la seroprevalencia encontrada por Auxina (19) en el ganado vacuno varía desde un 1,7% al 60% según las zonas y en Navarra (164) y en el País Vasco se detecta una seropositividad del 0 al 5%. Nos llama la atención que nuestros resultados son similares a los del País Vasco, con una seroprevalencia del 1,10%. También la seropositividad del 19,42 % del ganado ovino en nuestro estudio es similar a la encontrada por algunos autores en el País Vasco con tasas del 13 al 29,7% (164,67).

Nuestros resultados en la cabaña ovina se acercan al 20% de anticuerpos obtenidos en Francia (1), pero son inferiores en los bóvidos, que fue del 15% en Francia y del 12 % en Irlanda (40). En Estados Unidos la seroprevalencia de *Coxiella burnetii* en el ganado bovino es muy superior a la encontrada en nuestro estudio con porcentajes que oscilan desde el 24% (1) al 82% (156), la del ganado ovino es del 57% (1) y del ganado caprino del 40% (201). En Canadá la tasa de anticuerpos frente a *Coxiella burnetii* es del 24% en vacas y el 7 % en ovejas y cabras (121,122). En Sudamérica las cifras encontradas en el ganado oscilan desde el 10% en Uruguay (205) al 50 % en Colombia (1). También en Japón las tasas de anticuerpos son superiores a las de nuestro estudio oscilando del 29 al 46,6% en las vacas y del 28,1% en las ovejas (92).

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de anticuerpos encontradas en el ganado de las dos comarcas estudiadas, y las cifras halladas no oscilan tanto como ocurre en otros estudios (19), lo que podría relacionarse también con el estudio en población humana que tampoco presentaba grandes variaciones entre las comarcas estudiadas.

*La fiebre Q se considera una enfermedad profesional habiéndose descrito numerosos brotes epidémicos en relación con trabajos que se realizan con animales o con sus productos (1,89,97,46,136,181,195,202,193). En España se ha descrito sólo un brote en personal que trabajaba en un laboratorio de investigación en 1954 (38). En nuestro estudio, ninguno de los dos pacientes, con fiebre Q aguda, tenían profesiones de riesgo para esta infección (camionero y sacerdote respectivamente). Sin embargo sí hemos encontrado que el riesgo de infección por *Coxiella burnetii* se duplicaba en los individuos con profesión de riesgo (OR de 2,86 con un intervalo de confianza del 95% entre 1,47 y 5,53). El riesgo en las personas que trabajaban con piel también fue dos veces el de las personas que no hacen ese tipo de trabajos (OR de 2,44 con un intervalo de confianza de 95% entre 1,10 y 5,28).*

*Un estudio realizado por Sienko en USA, demostraba que las personas en contacto con ganado caprino presentaban una tasa de anticuerpos superior que la de aquellas que no estaban en contacto con animales (201). En nuestro estudio las personas en contacto con ganado, el riesgo de infección por *Coxiella* fue 2 veces el de las personas sin este contacto (OR de 2,26 con un intervalo de confianza del 95% entre 1,08 y el 4,67). En las personas en contacto con ganado donde había hembras abortadoras el riesgo fue 3 veces el de los no expuestos (OR de 3,26 con un intervalo de confianza del 95% entre el 1,34 y el 7,69).*

*El riesgo más claro de infección por *Coxiella* lo tuvieron las personas que habían estado presentes en las pariciones del ganado con 6 veces más probabilidad de infección que en los no presentes (OR de 6,38 con un intervalo de confianza entre el 2,93 y el 13,71). Ninguno de los pacientes diagnosticados de fiebre Q aguda se*

relacionaban directamente con ganado ni con el parto de algún animal doméstico. Se ha descrito un caso de fiebre Q en Huesca (65) tras la exposición al parto de una gata, siendo el primer caso descrito en nuestro país. También se han descrito casos de fiebre Q relacionados con perros y gatos en Canada,(101,103,121) y en Maine (168). Aunque se han señalado brotes epidémicos con la parición del ganado (1), en España sólo se han descrito en el País Vasco (3,5,12,127,186,190,203). En el resto de las Comunidades Autónomas los pacientes diagnosticados de fiebre Q no presentaban relación directa con el ganado ni otros animales.

Aunque varios estudios realizados en muestras de leche mostraban seropositividad frente a Coxiella burnetii (40,104,120), no parece que este sea un mecanismo de transmisión frecuente en nuestro ámbito pues no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las personas que tomaban leche fresca sin hervir y las que bebían leche empaquetada.

Es posible que la forma de presentación clínica de la fiebre Q sea causa de la ausencia de publicaciones en la mayor parte de nuestras Comunidades Autónomas. Así los brotes epidémicos sólo ocurren en el País Vasco desde el año 1983 (203,190,191,204,127), lo que ha dado lugar a que la fiebre Q sea la segunda causa de neumonía en esta región y por este motivo se tenga en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico por muchos profesionales, incluso en atención primaria (186). También la neumonía es una forma de presentación frecuente en Navarra (146) y Cataluña (35), a diferencia de lo que ocurre en Madrid y Sevilla donde las formas más frecuente son los cuadros febriles (74,90,112,128). Los dos enfermos diagnosticados de fiebre Q correspondieron a cuadros febriles de larga duración con afectación hepática.

Los últimos estudios en relación con Coxiella burnetii apuntan que las manifestaciones clínicas de la fiebre Q están relacionadas con distintas cepas de Coxiella y que las formas crónicas se corresponden con distintas cepas de las que causan la forma aguda, relacionándose incluso con la virulencia y con la resistencia o no de éstas a los antibióticos (228,229).

En España no hay nada publicado en relación a las distintas cepas de Coxiella burnetii, que pueda explicar los contrastes que existen entre los estudios de seroprevalencia y los casos publicados de fiebre Q en las mismas regiones. Un ejemplo de esto es lo que ocurre en Salamanca, provincia donde por primera vez se diagnosticó esta enfermedad en nuestro país (170), que presenta una tasa muy elevada de anticuerpos frente a Coxiella burnetii (188) y sin embargo hay ausencia de casos de fiebre Q. Algo similar ocurre en Extremadura, donde apenas se detectan casos clínicos (17,192) a pesar de que Cáceres resulta ser la provincia con la tasa de anticuerpos más elevada en nuestro país (42). También llama la atención que en el País Vasco, donde la fiebre Q se manifiesta como neumonía en más del 74 % de los casos (67) no se han descrito formas crónicas, al contrario de lo que ocurre en Madrid (145,72,74,230), Cataluña (221,225), y Andalucía (4,9,37) lo que demuestra que las cepas de Coxiella burnetii varían mucho en nuestra geografía.

En nuestro estudio, la seroprevalencia en la población enferma (12%) fue considerablemente superior a la sana (4%), indicando probablemente reacciones de inmunorrefuerzo inespecíficas o reacciones cruzadas. Esto indica la necesidad de la evaluación cuidadosa ante cualquier resultado positivo en un paciente, a pesar de ser baja la prevalencia global de la zona. Pero también nos habla de las posibles infecciones pasadas en las que disminuye la tasa de anticuerpos pero persiste la memoria inmunológica como se ha visto en los estudios realizados con vacunas (80,94).

En cuanto a los títulos de anticuerpos encontramos que, tanto en la población sana como en la patológica, fueron inferiores a 1/320 por IFI. Los dos pacientes con diagnóstico de fiebre Q aguda mostraron títulos iguales o superiores a 1/1280. Por ello el punto de corte lo situamos en títulos de anticuerpos iguales o superiores a 1/640, que consideramos indicativo de infección reciente.

La IgM específica en los dos pacientes se detectó en un periodo inferior a 3 meses, destacando que su aparición puede ser tardía, como ya han comunicado

otros autores. En el estudio de la población sana encontramos un caso con probable infección asintomática de fiebre Q, si bien la IgM fue negativa lo que nos hace sospechar que la infección pudo ocurrir tres meses antes del estudio serológico. Hay autores que ante la persistencia de IgM incluso hasta 6 años, no consideran su presencia como un criterio para el diagnóstico de fiebre Q aguda (123).

VII. Conclusiones

- 1.- *La seroprevalencia de Coxiella burnetii en personas sanas del Sector I de la Zona de Salud 1 de la Comunidad Autónoma de Aragón fue del 4,5%*
- 2.- *No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación con el sexo.*
- 3.- *No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación con la edad.*
- 4.- *La tasa de anticuerpos en la Zona Norte del Sector I de la Comunidad de Aragón fue 4,32%*
- 5.- *La tasa de anticuerpos en la Zona Sur del Sector I de la Comunidad de Aragón fue 4,72%.*
- 6.- *No hemos encontrado diferencias significativas entre las seroprevalencias de ambas zonas.*
- 7.- *Los factores de riesgo para la infección de Coxiella burnetii fueron:*
 - *las profesiones de riesgo.*
 - *trabajar con pieles del ganado y sus derivados.*
 - *el contacto con el ganado.*
 - *la presencia de abortos en el ganado.*
 - *estar presentes en las pariciones del ganado.*
- 8.- *La seroprevalencia en el grupo patológico fue del 12%, más elevada con diferencia estadísticamente significativa que en la población sana.*
- 9.- *Se detectaron 2 casos de fiebre Q aguda que se manifestaron como síndromes febriles con afectación hepática.*
- 10.- *La prevalencia de anticuerpos fue del 1,10 % en el ganado vacuno y del 19,5 % en el ovino.*

VIII. Bibliografía

- 1 Acha PN, Szyfres B. Zoonosis y Enfermedades Transmisibles comunes al hombre y a los animales. Publicación científica n°354. Organización Panamericana de la Salud 1977; 179-183.
- 2 Aguado García JM y Castañeda Sanz S. Endocarditis por Fiebre Q. Rev Clin Esp 1986; 178:234-237.
- 3 Aguirre Errasti C, Montejo Baranda M, Hernández Almaraz JL et al. An outbreak of Q Fever in the Basque Country. Can Med Assoc J 1994;131:61-62.
- 4 Alarcón González A, Canas Garcia-Otero E, Jiménez Mejias MJ, et al. Endocarditis por fiebre Q. Análisis de 6 casos. Med Clin (Barc) 1993; 100(17):664-667.
- 5 Alayo Arrugaeta. Epidemiología de la fiebre Q. Reunión Nacional sobre Rickettsiosis. Barcelona 1989; 67-77.
- 6 Almirante B, Pahissa A, Planes AM, et al. Etiología de las neumonías extrahospitalarias. Med Clin (Barc) 1985; 85:175-178.
- 7 Almirante Gragera B, Martí Ripoll S, Molero Richard X, et al. Fiebre como causa de fiebre de origen desconocido. An Med Intern (Madrid) 1984; 3:78-79.
- 8 Andrews PS, Marmion BP. Chronic Q Fever. Morbid anatomical and bacteriological findings in a patient with endocarditis. Br Med J 1959;2:983-988.
- 9 Anguita M, Ciudad M, Gallardo A, et al. Endocarditis infecciosa por fiebre Q. Descripción de 4 nuevos casos. Rev Esp Cardiol 1993;46:506-508.
- 10 Antolín J, Amérigo MJ, Lafarga B, et al. Pericarditis por fiebre Q. Med Clin 1989;92 (7): 276.
- 11 Antón Aranda E, Altuna Basurto E, García Martín C, et al. Incidencia y características de la fiebre Q en un hábitat comarcal. Enf Infecc Microbiol Clin 1990; 8(6):350-353.
- 12 Antón Aranda E y Martí Cabané J. Hepatitis aguda como forma de presentación de la fiebre Q. Enf Infecc Microbiol Clin 1990; 8(7):466-467.
- 13 Antón Aranda E, Tiberio López G, Uribarrena Echeverría R, et al. Hepatitis granulomatosa por fiebre Q. Rev Clin Esp 1986; 179(5):279-280.
- 14 Aparicio Garrido J, Echeverría V, Salinas V.M. Contribución al estudio de la fiebre Q y de la fiebre botonosa en España. Rev Diag Biol 1970; 19:447-456.
- 15 Arderiu Freixa A. Fiebre Q. Enfermedades Infecciosas. IV 3141-3145
- 16 Arechaga Uriarte S, Martín Peña G, Alonso Gordo JM et al. Paniculitis mesentérica. Rev Cli Esp 1983; 171(5):347-350.
- 17 Arrebola García JD, Magro Ledesma D, Montero Leal C, et al. Granulomatosis hepática por fiebre Q: una causa de falso diagnóstico de tuberculosis. An Med Intern (Madrid) 1993; 10 (12):595-598.
- 18 Arienza P, Ramond MJ, Degott C, et al. Chronic Q Fever hepatitis complicated by extensive fibrosis. Gastroenterology 1988; 95:478-481.
- 19 Ausina V, Sambeat MA, Esteban G, et al. Estudio seroepidemiológico de la fiebre Q en áreas urbanas y rurales de Cataluña. Enf Infecc y Microbiol Clin 1988;6(2):95-101.
- 20 Auvergnat J. La fièvre Q ou maladie de Derrick et Burnet. Enciclopedia Médico Quirúrgica 1977; 8.077(10-11):131-138.
- 21 Bachaud M, Massip P, Boneu B, et al. Anticoagulant Circulant au cours de la fièvre Q. La Presse Medicale 1983; 12(15):963.

- 22 Barraclough O, Popert AJ. Q fever presenting with paroxysmal ventricular taquicardia. *BMJ* 1975; 2:423-424.
- 23 Baumgärtner W, Dettinger H, Schmeer N, Hoffmeister E. Evaluation of different fixatives and treatments for immunohistochemical demonstration of *Coxiella burnetii* in paraffin- embedded tissues. *J Clin Microbiol* 1988; 26 (10):2044-2047.
- 24 Beafort-Krol GCM, Storm CJ. Chronic Q Fever endocarditis. *J Pediatrics* 1987;110:330-331.
- 25 Bella F, Espejo E, Mauri M, Alegre MD. Clinical presentation of acute Australian Q fever. *A J MED.* 1994; 96:397-398.
- 26 Besacenot JF, Cannard JF, Janin-Manificat L, et al. Fièvre Q et anticoagulant circulant. *La Presse Medicale* 1983; 12(35):2188.
- 27 Blanch LI, Estivill X, Puig LI, et al. Artritis reactiva en el curso de una fiebre Q. *A Med Clin* 1983; 81:137.
- 28 Blanch L, Mancebo J, Domingo P, et al. Hepatitis por fiebre Q simulando una colecistitis aguda. *Med Clin* 1985; 84 (20):841-842.
- 29 Bouza. Neumonias atípicas. *MTA. Medicina Interna.* 1984; Vol nº5 256-265.
- 30 Brada M, Bellinghan AJ. Bone marrow necrosis and Q fever. *BMJ* 1989; 281: 1108-1109.
- 31 Briceño Iragorry L, Vogelsang EG. Comprobación de anticuerpos contra *Coxiella burnetii* (Fiebre Q) en suero de bóvidos. *Rev Med Vet y Parasitología.* 954; XIII: 33-35.
- 32 Broocks RG, Licitra CM, Peacock MG. Encephalitis caused by *Coxiella burnetii*. *Ann Neurology* 1986; 20(1):91-94.
- 33 Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, et al. Chronic Q Fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med* 1993; 153:642-648.
- 34 Campos Alvarez RM, Jiménez Mejías ME, Moreno Maqueda I, et al. Fiebre Q y anticuerpo anticardiolipina. *Rev Clin Esp* 1992; 191(8):454-455.
- 35 Capell Font S, Javaloyas de Morlius M, Sánchez Rodríguez C, et al. Etiología de la neumonía extrahospitalaria en un medio urbano. *Med Clin (Barc)* 1985; 84:4-7.
- 36 Cisterna R. Epidemiología de la infección por *Coxiella burnetii*. En: Rodríguez Torres A, ed. *Microbiología-83* 1983; 54-64.
- 37 Ciudad M, Anguita M, Gallardo A, et al. Endocarditis infecciosa por fiebre Q: una enfermedad recurrente. A propósito de un nuevo caso. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47:119-121.
- 38 Clavero G, Pérez Gallardo F, Valle E. Cuatro casos de fiebre Q contraídos en el laboratorio. *Rev Sanid Hig Pública* 1952; 26:199-201.
- 39 Conget I, Mallolas J, Mensa J, et al. Erytema nodosum and Q fever. *Arch Dermatol* 1987; 123 :867.
- 40 Connolly JH. Q fever in Northern Ireland. *Br Med J* 1968; 1:547-552.
- 41 Corcoy M, Gutierrez-Cebollada J, Garcés JM, et al. Neumonía por *Coxiella burnetii* e insuficiencia respiratoria aguda. *Med Clin (Barc)* 1989; 93(18): 717-718.
- 42 Cour Bóveda MI, González Sinde MC, González Cuadrado S, et al. *Coxiella burnetii*. Estudio serológico en distintas poblaciones. *An Med Intern* 1990;

- 7(10):513-516.
- 43 Cowley R, Fernández F, Freemantle W, Rutter D. Enzyme immunoassay for Q fever: Comparison with Complement Fixation and Immunofluorescence tests and dot immunoblotting. *J Clin Microbiol* 1992; 30(9):2451-5.
- 44 Cuenca A, Rodríguez LM, Bilbao JM et al. Arritmia grave en miocarditis por fiebre Q. *Rev Clin Esp* 1991; 188(1):57.
- 45 Cuenca Luque R, Simeón Aznar CP, Mendive Arbeloa JM et al. Fiebre Q y tromboembolismo pulmonar. *Rev Clin Esp* 1990; 187(3):151-152.
- 46 Curet LB, Paust JC. Transmission of Q fever from experimental sheep to laboratory personnel. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 114(4): 566-568.
- 47 Chavanet P, Pechinot A, Lobjoy, et al. Valeur Comparée des réactions de Fixation du complément et d'immunofluorescence indirecte pour le dépistage de la fièvre Q. *Pathol Biol* 1984; 32:53-55.
- 48 Christie AB. En *Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice*. Ed Churchill Livingstone Edimburg 1987. 1098-1115.
- 49 Daza Pérez RM, Castillo Ribera R, García Carbajosa et al. Estudio de la tasa de anticuerpos a *Coxiella burnetii* en la población sana. *Med Clin* 1980; 74:52-54.
- 50 De la Prieta López R, Montejo Baranda M, Barreimilro García G et al. Miositis y rabiomiolisis por fiebre Q. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1989; 7(8):452.
- 51 Delson G, Pellegrin M, Familades J. et al. Bone-marrow lesions in Q fever. *Blood* 1978; 52 (3):637-638.
- 52 Díaz-Ortuño A, Maeztu C, Muñoz JA, et al. Miller Fisher syndrome associated with Q fever. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53(7):615-616.
- 53 Domingo P, Orobitg J, Colomina J, et al. Liver involvement in acute Q fever. *Chest* 1988; 94(4):895-896.
- 54 Domingo P, Orobitg J, Colomina J, et al. Acute Q fever. *Arch Intern Med* 1990; 150:695-696.
- 55 Dronda F, Azofra JA, Fortún J et al. Bronquiolitis aguda del adulto y fiebre Q. *Rev Clin Esp* 1989; 184(8):452-453.
- 56 Dupont HL, Hornick RB, Levin HS, et al. Q Fever Hepatitis. *Ann Intern Med* 1971; 74:198-206.
- 57 Dupont HT, Raoult D, Brouqui P, et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med* 1992; 93:427-434.
- 58 Dupuis G, Peter O, Mottiez AC, et al. Séro-prévalence de la fièvre Q humaine en Suisse. *Schweiz Med Wschr* 1986; 116(16):494-498.
- 59 Duval X, Debord T, Fournier B, et al. Q fever with cutaneous and encephalitic involvement. *Lancet* 1993; 341(8852):1094-1095.
- 60 Echániz A, Míguez E, Llinares P, et al. Pericarditis recidivante por fiebre Q. *Rev Clin Esp* 1992; 191(3):170-171.
- 61 Ellis ME, Dumbar EM. In vivo response of acute Q fever to erythromycin. *Thorax* 1982; 37: 867-868.
- 62 Ellis ME, Smith CC, Moffat AJ. Chronic or fatal Q-fever infection: a review of 16 patients seen in North-east Scotland (1967-80). *Q J MED* 1983; 205:54-66.
- 63 *Enciclopedia Aragonesa. Ediciones Moncayo Tomo 5.*

- 64 Enzenauer RJ, Arend WP, Emlen JW. Mixed cryoglobulinemia associated with chronic Q fever. *J Rheum* 1991; 18(1):76-78.
- 65 Escobedo Palau JA, Rubio-Felix SA, Borderias Clau L, et al. Insuficiencia respiratoria aguda secundaria a neumonía por *Coxiella burnetii*: una complicación excepcional. *Arch Bronconeumol* 1994; 30:219-221.
- 66 Espauella J, Elías J, Bella F, et al. Fiebre Q: forma febril y hepática. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1988; 6(2):105-106
- 67 Espauella Panicot J, Segura Porta F. La fiebre Q. *Medicina Integral* 1989; 13(7):323-329.
- 68 Etard JF, Gayet CH, Woerhle R, et al. L'endocardite infectieuse de la fièvre Q. *La Presse Medicale* 1987; 16(18):902-905.
- 69 Etienne J, Delahaye F, Raoult D, et al. Acute heart failure due to Q fever endocarditis. *Eur Heart J* 1988;9:923-926.
- 70 Evans AD, Powell DEB, Burrell CD. Fatal endocarditis associated with Q fever. *Lancet* 1959; 1:864-865.
- 71 Fergusson RJ, Shaw TRD, Kitchin AH, et al. Subclinical chronic Q fever. *Q J Med* 1985; 57: 669-676.
- 72 Fernández Guerrero ML, Muelas MM, Aguado JM, et al. Q fever endocarditis on porcine bioprosthetic valves. *Ann Intern Med* 1988; 108: 209-213.
- 73 Fernández Martín J, Raoult D, Normand JP, Lepout C. Endocarditis por fiebre Q. *Med Clin (Barc)* 1993; 101(16):639.
- 74 Fernández Roblas R, Wilhelm I, Díaz Curiel M, et al. Fiebre Q aguda y crónica: clínica, epidemiología, aislamiento del agente y datos serológicos. *Rev Clin Esp* 1985; 177:62-69.
- 75 Ferrante MA, Dolan MJ. Q Fever meningoencephalitis in a soldier returning from the Persian Gulf War. *Clin Infec Dis* 1993; 19:489-496.
- 76 Field PR, Hunt JG, Murphy AM. Detection and persistence of specific IGM antibody to *Coxiella burnetii* by enzyme linked immunosorbent assay: a comparison with immunofluorescence and complement fixation tests. *J Inf Dis* 1983;148(3):477-487.
- 77 Fiset P and Woodward TE. Q Fever. En: *Bacterial infectious of humans. Epidemiology and control*. Evans and Feldman. Plenum Publishing Corporation 233 Spring Street, New York 1982 p:435-448.
- 78 Fortún J, Querada C, González Sainz J y G de Blas. Polineuropatía y fiebre Q. *Med Clin (Barc)* 1992; 89:314-315.
- 79 Friedland JS, Jeffrey I, Griffin GE, et al. Q fever and intrauterine death. *Lancet* 1994; 343:288.
- 80 Fries LF, Waag DM, Williams JC. Safety and immunogenicity in human volunteers of a chloroform methanol residue vaccine for Q fever. *Infec Immun* 1993;61(4):1251-1258.
- 81 Gallaher WH. Q Fever. *JAMA* 1961; 3:1887-1889.
- 82 García Castaño J, García Roman JM, Fernández López P, et al. Fiebre Q asociada a paniculitis lobulillar y gammapatía monoclonal transitoria. *Med Clin* 1989; 92(17):678.
- 83 García Curiel A, Najera Morrondo E. Estudio epidemiológico de las rickettsiosis en la provincia de Sevilla, basado en las reacciones serológicas de inmunofluorescencia indirecta. *San Hig Pub* 1984; 58:83-98.

- 84 García Alfranca F, Clemente-Rodríguez C, Pignau-Serrallach C, et al. *Q* Fever associated with persistent fever: an immunologic disorder? *Clin Infect Dis* 1994;18:122-123.
- 85 Gómez Aranda F, Pachón García, Romero Acebal M, et al. Computed Tomographic brain scan findings in *Q* fever encephalitis. *Neuroradiology* 1984;26:329-332.
- 86 Gómez Castella JF, Merino Angulo A, Díaz de Otazu R, et al. Fiebre *Q* con dilatación de sinusoides hepáticos y larga evolución. *Rev Clin Esp* 1990; 180(2):100-101.
- 87 Grau Junyent JM, Urbano Márquez A. Endocarditis por fiebre *Q* y nefropatía. *Rev Clin Esp* 1988; 182(5):288.
- 88 Gutiérrez J, Azor E, Sánchez M, et al. Infección respiratoria baja por *Coxiella burnetii* en niños. *Enf Infect y Microbiol Clin* 1992; 10(8):82-85.
- 89 Hall CJ, Richmond SJ, Caul EO et al. Laboratory outbreak of *Q* fever acquired from sheep. *Lancet* 1982; 1:1004-1006.
- 90 Hellin T, Bouza E, Casimir L, et al. Fiebre *Q* aguda: experiencia en 23 casos. *Med Clin (Barc)* 1981; 77:1-7.
- 91 Herrero F, Campillo J, Torrlaba M et al. Vasculitis dérmica como manifestación exclusiva de fiebre *Q*. *Enf Infect y Microbiol Clin* 1991; 9(6):380.
- 92 Htw KK, Yoshida T, Hayashy S et al. Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* in Japan *J Clin Microbiol* 1993; 31(3):722-723.
- 93 Hwang YM, Lee MC, Such DC, Lee WY. *Coxiella (Q fever)*-associated myelopathy. *Neurology* 1993 ; 43:338-342.
- 94 Izzo AA, Marmion BP, Worswick DA. Markers of cell-mediated immunity after vaccination with an inactivated, whole-cell *Q* fever vaccine. *J Infect Dis* 1988; 157(4):781-789.
- 95 Jambón F, Raoult D, Reynes J, Bertrand A. Concomitant human infection due to *Rickettsia Conorii* and *Coxiella burnetii*. *J Inf Dis* 1989; 160(2):354-355.
- 96 Jones RWA, Pitcher DW. *Q* fever endocarditis in a 6 years old child. *Arch Dis Child* 1980; 55: 312-315.
- 97 Jonshon JE, Kadull PJ. Laboratory acquire *Q* fever. *Am J Med* 1966; 41:391-403.
- 98 Kahn HA, Sempos CT. *Métodos estadísticos en epidemiología*. Nueva York: Oxford University Press. 1989.
- 99 Kazár J, Brezina R, Palanová A et al. Immunogenicity and reactogenicity of a *Q* fever chemovaccine in persons professionally exposed to *Q* fever in Czechoslovakia. *Bull WHO* 1982 ; 60(3):389-394.
- 100 Kruszewska D, Tylewska-Wierzbanowska SK. *Coxiella burnetii* penetration into the reproductive system of male mice, promoting sexual transmission of infection. *Infect Immun* 1993; 61(10):4188-4195.
- 101 Langley JM, Marrie TJ, Covert A et al. Poker players' pneumonia. An urban outbreak of *Q* fever following exposure to a parturient cat. *N Engl J Med* 1988;319(6): 354-356.
- 102 Laufer D, Lew D, Obershansli I, et al. Chronic *Q* fever endocarditis with massive splenomegaly in childhood. *J Pediatr* 1986; 108:535-539.
- 103 Lauglin T, Waag D, Williams J, Marrie T. *Q* fever: from deer to dog to man. *Lancet* 1991; 337: 676-677.

- 104 Leedom JM. *Q fever: an update*. En Remington JS, Swartz MN (eds). *Current clinical topics in infectious diseases*. New York, Mac Graw Hill Book, Co. 1980; Vol I; 304-331.
- 105 Lev BI, Shachar A, Segev S et al. *Quiescent Q fever endocarditis exacerbated by cardiac surgery and corticosteroid therapy*. *Arch Intern Med* 1988;148(7): 1531-1532.
- 106 Lev PY, Drancourt M, Etienne J et al. *Comparison of different antibiotic regimens for therapy of 32 cases of Q fever endocarditis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(3): 533- 537.
- 107 Liliensfeld AM. *Fundamentos de epidemiología*. Méjico. Fondo Educativo Iberoamericano. 1983.
- 108 Lipton JH, Fong TC, Gill MJ, et al. *Q fever inflammatory pseudotumor of the lung*. *Chest* 1987; 92(4):756-757.
- 109 Lobdell DHD. *'Ring' granulomas in Cytomegalovirus hepatitis*. *Arch pathol Lab Med* 1987; 11 (9): 881-882.
- 110 López Cortés LF, Pachón Díaz J. *Pericarditis por Coxiella burnetii*. *Med Clin (Barc)* 1989; 9(11): 438.
- 111 López LF, Torronteras R, Alcántara JD, et al. *Fiebre Q como causa frecuente de síndrome febril no focalizado y utilidad de la inmunofluorescencia indirecta en su diagnóstico*. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1985; 3(6):279-280.
- 112 López Lancis A, Velilla Marco J, García-Aranda A. *Rabdomiolisis y fiebre Q*. *An Med Intern* 1991; 8(6):78-81.
- 113 Loudom MM, Thompson EN. *Severe combined immunodeficiency syndrome, tissue transplant, leukemia and Q fever*. *Arch Dis Child* 1988; 63(2):207-209.
- 114 Lozano de León F, Gea A, Gómez Mateos JM, Grilo A. *Miocarditis por fiebre Q*. *Med Clin* 1987 89(20):886-887.
- 115 Lozano de León F, Gómez Mateos JM, Trujillo G, et al. *Forma hepática y febril autolimitada de la fiebre Q*. *Med Clin (Barc)* 1986; 87(13):565.
- 116 Mann JS, Douglas JG, Inglis JM , Leith AG. *Q fever: person to person transmission within a family*. *Thorax* 1986; 41:974-975.
- 117 Marazuela M, Moreno A, Yebra M, ET AL. *Hepatic fibrin-ring granulomas: a clinicopatologic study of 23 patients*. *Human Pathology* 1991; 22(6):607-613.
- 118 Marmion BP, Higgins FE, Briggles JB, Edwards AT. *A case of subacute rickettsial endocarditis with a survey of cardiac patients for this infection*. *BMJ* 1960;1264-1267.
- 119 Marmion BP, Ormsbee RA, Kyrkou M et al. *Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever*. *Lancet* 1984;2:1411-1413.
- 120 Marrie TJ. *Q fever-A review*. *Can Vet J* 1990; 31:555-563.
- 121 Marrie TJ, Durant H, Williams JC, et al. *Exposure to parturient cats: a risk factor for acquisition of Q fever in Maritime Canada*. *J Infect Dis* 1988; 158(1):101-108.
- 122 Marrie TJ, Williams JC, Schlesh WF, Yates L. *Q fever pneumonia associated with exposure to wild rabbits*. *Lancet* 1986; 1:427-429.
- 123 Marrie T. *Coxiella burnetii*. GL Mandell, RG Douglas and JE Bennett (ed). *Principles and practices of infectious diseases*. Churchill, Livingstone, New York. 1995. p.1727-1735.

- 124 Martí Cabané J, Bustillo Gutiérrez JM, García Martín C et al. Ictericia colostática como manifestación de la forma hepática de la fiebre Q. *An Med Intern (Madr)* 1989; 6:162.
- 125 Martí J, García C, Bustillo JM. Infección simultánea por *Legionella pneumófila* y *Coxiella burnetii*. *An Med Intern* 1990; 7(1):52-53.
- 126 Martí J, Martínez Gil A, Antón E y García C. Miositis necrotizante por *Coxiella burnetii*. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1990; 8(7):467-468.
- 127 Martínez Eizaguirre JM, Pérez Rizo M, Olivella Pedregal A et al. Fiebre Q: brote epidémico de la forma febril pura. *Atención Primaria* 1992; 9(8):425-427.
- 128 Martínez Luengas F, Borobio MV, León de López M et al. Fiebre Q en Sevilla. Comparación con otras entidades. Descripción de 34 casos y revisión. *Rev Clin Esp* 1985; 176:400-405.
- 129 Martínez Quintanilla M, Castro MP, Noya MS y García Martín JC. Hepatitis granulomatosa y pericarditis por fiebre Q. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1992; 10(9):564-565.
- 130 Martínez Sande JL, Casariego Rosón JR, Cimadevilla Suárez R et al. Endocarditis por *Coxiella burnetii* sobre prótesis aórtica. Presentación de un caso de evolución fatal. *Rev Esp Cardiol* 1990; 43:127-129.
- 131 Martos JA, Navarro M, García Pagán JC et al. Pericarditis por *Coxiella burnetii*, una afección excepcional. *Med Clin (BARC)* 1988; 90:460.
- 132 Maurin M, Raoult D. In vitro susceptibilities of Spotted fever group *Rickettsiae* and *Coxiella burnetii* to clarithromycin. *Microb Agents Chemother* 1993; 37(12):2633-2637.
- 133 Mayol Belda MJ, Sánchez Ramos MA, van der Hofstadt Alberola C et al. Fiebre Q: patología hepática. *Rev Esp Enferm Ap Digest* 1988; 74:462-464.
- 134 Mc Caull TF, Williams JC. Developmental cycle of *Coxiella burnetii*: structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. *J Bacteriol* 1981; 147:1063-1076.
- 135 Mc Dade JE. *Rickettsiae*. En A. Balows, WJ Hausler, JI Hermann, HD enberg y HJ Sandony (ed), *Manual of Clinical Microbiology*, 5ª ed. American Society for Microbiology, Washington Dc, 1991; 1036-1044.
- 136 Meiklejohn G, Reimer L, Graves PS, et al. Cryptic epidemic of Q fever in a Medical school. *J Inf Dis* 1981; 144:107-113.
- 137 Mensa J, Tella A, Moreno A et al. Five-Day treatment of non severe community-acquired pneumonia with josamycin. *J Antimicrob Chem* 1993; 31:749-754.
- 138 Mensa J, Pumarola A, García San Miguel J et al. Fiebre Q a propósito de 13 observaciones. *Med Clin* 1983; 80:249-253.
- 139 Mensa J, Trilla A, Tarrero I et al. Tratamiento de la neumonía atípica con josamicina. *Med Clin (Barc)* 1989; 92:285-287.
- 140 Micoud M, Boulard JC, Brion JP et al. Infection of aortic aneurysm with *Coxiella burnetii*. *Lancet* 1991; 338:584.
- 141 Millán Mon A, Argany Fajardo A, Febles Bethencourt J et al. Fiebre Q en la isla de la Palma. Revisión de 35 pacientes. *An Med Intern (Madrid)* 1989; 6:527-530.
- 142 Montejo Baranda M, Corral Carranceja, Aguirre Erasti C. Q fever in the Basque Country: 1981-1984. *Rev Infect Dis* 1985; 7:700-701.

- 143 Montejo M, Aguirrebengoa L, Senosiain JM, et al. Fiebre Q aguda, estudio de 25 casos. *Enf Inf y Micro Clin* 1985; 3:13-15.
- 144 Moreno A, Marazuela M, Yebra M et al. Hepatic fibrin-ring granulomas in visceral leishmaniasis. *Gastroenterology* 1988; 95:1123-1126.
- 145 Moya Mir MS, Orte Martínez L, de Teresa Galvan E et al. Endocarditis por fiebre Q postcomisurotomía mitral. Presentación de un caso. *Rev Esp Cardiol* 1976; 29:453-458.
- 146 Murie Carrillo de Albornoz M, Hueto Pérez de Heredia J, Sánchez Alvarez J, et al. Epidemiología de las neumonías adquiridas en la Comunidad del Area de Salud I de Navarra. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 50-52.
- 147 Murphy PP. Q Fever Pneumonia presenting as an eosinophilic pleural effusion. *Thorax* 1989; 44: 228-229.
- 148 Murray H, Tuazon C. Neumonías atípicas. N Putman JS, Tuazan C *Clinicas Medicas Teamerica. Interamerica* (1980) 522-527
- 149 Musher DM. Q fever. *Arch Intern Med* 1988; 148(11):2508.
- 150 Nistal de Paz F y Nistal de Paz C. Fiebre Q. *Med Clin (BARC)* 1994; 103:667-675.
- 151 Nosedá A, Liesnard C, Goffin Y, Thys JP. Q Fever endocarditis: relapse five years after succesful valve replacement for a first unrecognized episode. *J Cardiovasc Surg* 1988; 29:360- 363.
- 152 Ordi-Ros J, Selva-O'Callaghan A, Monegal-Ferran F et al. Prevalence, significance, and specificity of antibodies to phospholipids in a Q fever. *Clin Infect Dis* 1994; 18(2):213- 218.
- 153 Orta C, More J, Llobet M. Brucelosis subaguda con seroconversión simultánea frente a *Coxiella burnetii*. *Med Clin* 1985;77
- 154 Ortiz de Lejarazu R, Tornel J, Onrubia C, Useros JL. Anticuerpos fijadores de complemento frente a *Coxiella burnetii* en diversos grupos de población. Estudio en 290 sueros seleccionados clínicamente. En Rodríguez Torres A (ed), *Microbiología* 1983; 83:393-394.
- 155 Oteo Revuelta JA, Estrada-Pea A, Ortega Pérea C, et al. Prevalencia de *Coxiella burnetii* (Fiebre Q) en 3.154 garrapatas (*Ixodea*) del Valle del Ebro. IV Reunión Nacional. Santiago de Compostela 1991; 663-665.
- 156 Palau L, López O, Cour MI et al. *Coxiella burnetii*: un estudio serológico en bóvidos de la Comunidad de Madrid. *Rev San Hig Pub* 1989; 63:46.
- 157 Palmer SR, Young SE. Q fever endocarditis in England and Wales. *Lancet* 1982;1448-1449.
- 158 Parra E, Dominguez A, del Arco A et al. Hepatitis aguda como presentación de una fiebre Q. *Enf Infec Microbiol Clin* 1989; 7(8):452-453.
- 159 Pascual Velasco F, Otero Ferrio I, Borobio Enciso MV. Estudio de la prevalencia de anticuerpos frente a *Coxiella burnetii* en la población sana de Lanzarote (Islas Canarias). *An Med Intern (Madrid)* 1991; 8(5):233-234.
- 160 Pascual Velasco F, Rodríguez Pérez JC, Otero Ferrio I, et al. Seroprevalencia de la fiebre Q en la población adulta de Lanzarote (Islas Canarias). *An Med Int* 1992;9(9):428-432.
- 161 Pellegrin M, Delsol G, Auvernat JC, et al. Granulomatous hepatitis in Q fever. *Human Path* PATHOLOGY* 1980; 11(1):51-57.

- 162 Pérez Gallardo F, Clavero G, Hernández Fernández S. Hallazgo en España de la *Rickettsia burnetii*, agente etiológico de la fiebre Q. *San Hig Public* 1949; 23:489-496.
- 163 Pérez Ortola R, Fernández Peñalba G, Cía Ruiz J et al. Osteoartritis por *Coxiella burnetii*. *Rev Clin Esp* 1992; 191(1):25-26.
- 164 Pérez Trallero E. La fiebre Q y la necesidad de seguir investigando. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1988;6(2):66-69.
- 165 Peter O, Dupuis G, Beed D et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of chronic Q fever. *J Clin Microbiol* 1988; 26(10):1978-1982.
- 166 Peter O, Dupuis G, Burgdorfer W, Peacock M. A Evaluation of the complement fixation and indirect immunofluorescence tests in the early diagnosis of primary Q fever. *Eur J Microbiol* 1985; 4(4):394-396.
- 167 Pinilla Moraza J, Leoz Ipazaguirre A, Labarga Echeverria P et al. Síndrome febril prolongado como manifestación de infección por *Coxiella burnetii*. Presentación de casos poco frecuentes. *An Med Intern (Madrid)* 1992; 9(9):439-441.
- 168 Pinsky RL, Fishbein DB, Greene CR and Gensheimer KF. An outbreak of cat associated Q fever in the United States. *J Infect Dis* 1991; 164:202-204.
- 169 Piquet P, Raoult D, Tranier P, Mercier C. *Coxiella burnetii* infection of pseudoaneurysm of an aortic bypass graft with contiguous vertebral osteomyelitis. *J Vasc Surg* 1994; 19(1): 165-168.
- 170 Prada J, Gay B, Llorente A. Primer caso de fiebre Q en España. *Rev Med Colonial* 1959; 15: 131-136.
- 171 Prats G, Gurgui M, Ausina V et al. Infección por *Coxiella burnetii*. A propósito de 10 casos. *Med Clin* 1982; 79:155-159.
- 172 Puras Tellaeche A, Alguacil Muñoz A, Colin Ruiz Delgado F. Fiebre Q. Presentación de 8 casos. *Rev Clin Esp* 1984; 174:163-167.
- 173 Ramos Diaz M, Creagh Cerquera R, Martín Herrera C et al. Glomerulonefritis mesangiocapilar asociada a endocarditis por fiebre Q. *Rev Clin Esp* 1987; 180(6):314-316.
- 174 Raoult D. Treatment of Q fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(9):1733-1736.
- 175 Raoult D, Etienne J, Massip P et al. Q Fever endocarditis in the south of France. *J Infect Dis* 1987; 155(3):570-573.
- 176 Raoult D, Yeaman MR, Baca OG. Susceptibility of *Coxiella burnetii* to perfloxacin and ofloxacin in ovo and in persistently infected L929 Cells. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 33(5):621-623.
- 177 Raoult D, Bollini G, Gallais H. Osteoarticular infection due to *Coxiella burnetii*. *J Infect Dis* 1989; 159(6):1159-1160.
- 178 Raoult D, Brouqui P, Marchou B et al. Acute and chronic Q fever in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1992; 14:127-130.
- 179 Raoult D, Stein A. Q fever during pregnancy- a risk for women, fetuses and obstetricians. *N Engl J Med* 1994; 330(5):371.
- 180 Raoult D, Vestris G, Enea M. Isolation of 16 strains of *Coxiella burnetii* from patients by using a sensitive centrifugation cell culture system and establishment of the strains in hell cells. *J Clin Microbiol* 1990; 28(11):2482-2484.

- 181 Rauch AM, Tanner M, Pacer RE et al. Sheep-associated outbreak of Q fever, Idaho. *Arch Intern Med* 1987; 147(2):341-344.
- 182 Reimao Pinto J. Pleuropericardial lesion in Q fever. *BMJ* 1977; 1542
- 183 Richardus Jh, Donkers A, Dumas AM, et al. Q fever in the Netherlands: A seroepidemiological survey among human population groups from 1968 to 1983. *Epidem Inf* 1987; 98:211-219.
- 184 Riechman N, Raz R, Keysary A et al. Chronic Q fever and severe thrombocytopenia in a pregnant woman. *Am J Med* 1988; 85:253-254.
- 185 Robson AO, Shimmin C. Clinical aspect of a patients with endocarditis. *BMJ* 1959; 2:980-983.
- 186 Rotaeche del Campo R y Anta Unanue JL. Fiebre Q. Brote familiar de 5 casos. *Atención Primaria* 1990; 7(3):211-215.
- 187 Rubies Prat J, Marti S, Cuxart A et al. Forma hepática y febril autolimitada de la fiebre Q. *Med Clin (Barc)* 1986; 86(6):261.
- 188 Ruiz Beltran R, Herrero Herrero JI, Martín Sánchez AM et al. Prevalence of antibodies to Rickettsia conorii, Coxiella burnetii and Rickettsia typhi in Salamanca province (Spain). Serosurvey in the human population. *Eur J Epidemiol* 1990; 6:293-299.
- 189 Ruiz Contreras J, González Montero R, Ramos Amador J et al. Q fever in children. *Am J Dis Child* 1993; 147:300-302.
- 190 Ruiz Tellez A, Muñiz Saitua J, Agud Aparicio JM et al. Fiebre Q en Alava: estudio epidemiológico de un brote. *An Med Intern (Madrid)* 1985; 11(5):217-223.
- 191 Ruiz Tellez A, Muñiz Saitua J, Agud Aparicio JM et al. Fiebre Q en Alava: estudio clínico de un brote epidémico. *An Med Intern (Madrid)* 1985; 3:104-108.
- 192 Saenz de Santamaría J, Morales J, García de la Llana F et al. Fiebre Q, características clínicas, disproteínicas e histopatológicas en dos nuevas observaciones. *Rev Clin Esp* 1983; 168:411-414.
- 193 Salmon MM, Howells B, Glengross EJG et al. Q fever in an urban area. *Lancet* 1982; 1:1002-1004.
- 194 Sanzo JM, Garcia Calabuig Ma, Audicana A, Dehesa V. Q fever: prevalence of antibodies to Coxiella burnetii in the Basque country. *Int J Epidemiol* 1993; 22(6):1183-1188.
- 195 Sawyer LA, Fishbein DB, McDade JE. Q fever: current concepts. *Rev Infect Dis* 1987; 9(5): 935-946.
- 196 Sawyer L, Fishbein DB, McDade JE. Q fever in patients with hepatitis and neumonia: results of laboratory based surveillance in the United States. *J Infect Dis* 1988; 158(2):497-498.
- 197 Saz Jv, Bacellar F, Merino FJ et al. Seroprevalence of Coxiella burnetii and Rickettsia conorii infection in the province of Soria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993; 11(9):469-473.
- 198 Sempere AP, Elizaga J, Duarte J et al. Q fever mimicking herpetic encephalitis. *Neurology* 1993; 43:2713-2714.
- 199 Sesma B, Reparaz C, Altamira M, Eguaras JL. Contribución al estudio del riesgo de fiebre Q en Navarra. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Microbiología. Pamplona 1989.

- 200 Sheridan P, Mac Caig JN, Hart RJC. Myocarditis complicating Q fever. *BMJ* 1984; 2:155-156.
- 201 Sienko D, Bartlett PC, McGee HB et al. Q fever. A call to heighten our index of suspicion. *Arch Intern Med* 1988; 148:609-612.
- 202 Smith G. Q fever outbreak in Birmingham, UK. *Lancet* 1989; 2(8662):557.
- 203 Sobradillo Pea V, Aguirre Errasti C, Villate Navarro JL et al. Fiebre Q: brote epidémico en el País Vasco. Descripción de 10 casos *Med Clin* 1983; 80:3-6.
- 204 Sobradillo V, Andola P, Baranda F, Corral C. Q fever pneumonia: a review of 164 community acquired cases in the Basque Country. *Eur Resp J* 1989; 2:263-266.
- 205 Somma Moreira RE, Caffarena RM, Somma S et al. Analysis of Q fever in Uruguay. *Rev Infect Dis* 1987; 9(2):386-387.
- 206 Soriano T, Camacho MT, Ponte C, Gómez P. Serological differentiation between acute (late control) and endocarditis Q fever 1993; 46:411-414.
- 207 Spring WJC, Hampsom J. Chronic Q fever endocarditis causing massive splenomegaly and hypersplenism. *BMJ* 1982; 285: 1244.
- 208 Stein A, Raoult D. Detection of *Coxiella burnetii* by DNA amplification using polymerase reaction. *J Clin Microbiol* 1992; 30 (9):2.462-2.466.
- 209 Turk WPG. Fiebre Q. En Braude AI, Davis CE, Fieres J eds. *Enfermedades Infecciosas. Médica Panamericana*. 1984.p:136-142.
- 210 Turk WPG. Em Braude AI et al. *Enfermedades Infecciosas. Médica Panamericana* 1984; 1:759- 764.
- 211 Téllez A, Sainz C, Echevarría C et al. Q fever in Spain: acute and chronic cases, 1981 -1985. *Rev Infect Dis* 1988; 10(1):198-202.
- 212 Téllez A, Martin A, Anda P et al. Study of *C. burnetii* human and animal seroprevalence in a rural population in Madrid. *Eur J Epidemiol* 1989; 5(4):444-446.
- 213 Téllez A, Pérez-Breña P, Fernández-Patiño MV et al. Acute respiratory disease in Spain: seven years of experience. *Rev Infect Dis* 1990; 12(5):745-753.
- 214 Téllez A, Romero JM, León P. Pericarditis por fiebre Q. Presentación de un caso. *Rev Clin Esp* 1987; 181:340.
- 215 Tissot Dupont H, Raoult D, Brouqui PH et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients:323 french cases. *Am J Med* 1992; 93:427-434
- 216 Torres Salinas M, Bruguera M, Cabrera J et al. Hepatitis por fiebre Q. *Gastroenterología y Hepatología* 1978; 1:230-232.
- 217 Travis LB, Travis WD, Chin-Yang LI et al. Q fever. A Clinicopathologic study of five cases. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110:1017-1020.
- 218 Tundstall Pedoe HD. Apparent recurrence of Q fever endocarditis following homograft replacement of aortic valve. *BMJ* 1970;568-570.
- 219 Tylenka-wierzbanowska SK, Kruszezwska D. Q fever-sexually transmitted infection?. *J Infec Dis* 1990; 161:368.
- 220 Urbano Márquez A, Cardellach F, Bruguera M et al. Forma hepática de fiebre Q, manifestación poco conocida de *Coxiella burnetii*. *Med Clin* 1978; 71:81-85.
- 221 Urbano Márquez A, Grau JM, Valls Arara V et al. Endocarditis por *Coxiella burnetii*. Forma crónica de la fiebre Q. A propósito de un caso. *Med Clin* 1979; 73:242-246.

- 222 Urrutia A, Garcia Pérez J, Collazos J, et al. Miopericarditis aguda como presentación de fiebre Q. *Med Clin (Barc)* 1991; 96(8):319.
- 223 Varma MPS, Adgey AAJ, Conolly JH. Chronic Q fever endocarditis. *BMJ* 1980; 43:695-699.
- 224 Veiga de Cabo J. *La medición en epidemiología*. Madrid 1981.
- 225 Villalta J, Ingelmo M, Coca A, et al. Endocarditis por fiebre Q. Aspectos epidemiológicos, serológicos, clínicos y terapéuticos. A propósito de 2 casos. *Med Clin* 1981; 77:294-297.
- 226 Weis E and Houlder JW. *The Rickettsias and Chlamydiae*. En *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 1984 VOL 1. W Baltimore(ed) Baltimore (USA)
- 227 Wilson HG, Nelson GH, Galea EG et al. Q fever endocarditis in Queensland. *Circulation* 1976 ;53:640-684.
- 228 Yeaman MR, Baca OG. Mechanism that may account for differential antibiotic susceptibilities among *Coxiella burnetii* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(5):54.
- 229 Yeaman MR, Roman MJ, Baca OG. Antibiotic susceptibilities of 10 *Coxiella burnetii* isolates implicated in distinct clinical syndromes. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(7):1052- 1057.
- 230 Yebra M, Marazuela M, Albarrabán F, Moreno A. Chronic Q fever hepatitis. *rev Infec Dis* 1988; 10(6):1229-1230.
- 231 Yebra M, Ortigossa J, Albarraban F et al. Ciprofloxacin in a case of Q fever endocarditis. *New Eng J Med* 1990; 323(9):614.
- 232 Young SEJ. Aetiology and epidemiology of infective endocarditis in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20:7-14.
- 233 Zarzuelo E. Fiebre Q. En: *Abortos infecciosos ovinos*. Ed Sobrino SA. Olot, Gerona, 1977.
- 234 Zúñiga MC, García J, Rodríguez J. Seroprevalencia a *Rickettsia Conorii* y *Coxiella burnetii* en la provincia de Orense durante 6 años. V Reunión Nacional. Santiago de Compostela 1989.