

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA
Y PARASITOLOGIA CLINICA**

TESIS DOCTORAL

BASEL YACUB KAWAR

**DIR.: PROF. D. MANUEL DOMINGUEZ CARMONA
PROF. D^a ISABEL COURT BOVEDA**

MADRID, JUNIO 1994

FIEBRE Q

***Detección de anticuerpos IgG frente a Coxiella Burnetii
en Población Sana del Medio Rural.***

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

D. MANUEL DOMINGUEZ CARMONA, Catedrático Emérito de Medicina Preventiva y Salud Pública y DÑA. ISABEL COURT BOVEDA, Profesora Titular de Microbiología, ambos de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid:

INFORMAN: Que el Licenciado D. BASEL YACUB KAWAR ha realizado bajo nuestra dirección un trabajo de Investigación titulado "FIEBRE Q, DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgG FRENTE A COXIELLA BURNETTI EN POBLACION SANA DEL MEDIO RURAL", el cual presenta para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

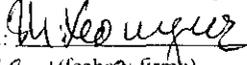
Y para que así conste a los efectos oportunos, firmamos en Madrid el presente Informe.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(fecha y firma)
D.N.I.:



Fdo.: I. Court B.
Fdo.: 
19-11 (fecha y firma)
D.N.I.: 1.341.949.

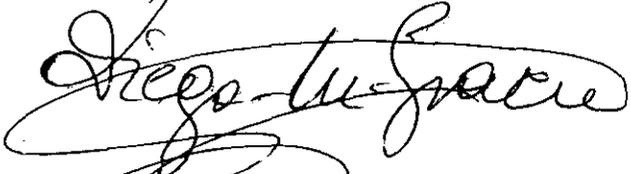
INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

Reunida la Comisión de Doctorado del Departamento de MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PUBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA, y una vez examinados los contenidos y metodología del trabajo de investigación realizado por D. BASEL YACUB KAWAR, para la obtención del grado de Doctor, se acepta su "admisión a trámite"

Fecha reunión
Consejo Departamento

El Director del Departamento

12 de Septiembre de 1994


Fdo.: _____
(fecha y firma)

INDICE

1. INTRODUCCION	1
1.1 DEFINICION	1
1.2 JUSTIFICACION	1
1.2.1 Diagnóstico Frecuente de Enfermedad Febril de Origen Desconocido en Consulta Rural de Atención Primaria	1
1.2.2 Técnica Diagnóstica. Inmunofluorescencia Indirecta	3
1.2.3 Riesgo para la Población. Riesgo Laboral	3
1.2.4 Factor Ambiental	3
1.2.5 Importancia para los Organismos Nacionales e Internacionales	
Estado Actual en el Mundo	4
1.2.6 Importancia para Otros Profesionales e Investigadores	5
1.2.7 Conclusión	6
1.2.8 Reseña Histórica	7
1.2.8.1 Fiebre Q en España.	7
1.2.8.2 Fiebre Q en el Mundo	8
1.3. GENERALIDADES	9
1.3.1 Clasificación: Orden y Familia	9
1.3.2 Morfología	9
1.3.3 Estructura Antigénica y Clasificación	9
1.3.3.1 Grupos específico	9
1.3.3.2 Tipos específico	10
1.3.4 Géneros	10
1.3.4.1 Género Rickettsia	10
1.3.4.2 Género Rochalimaea	10
1.3.4.3 Género Coxiella	10
1.3.5 Vectores y Agentes de Transmisión	10
1.4. EPIDEMIOLOGIA	12
1.4.1. Distribución Geográfica	12

1.4.2	Reservorio	12
1.4.3	Mecanismos de Transmisión	12
1.4.4	Fuente de Infección. Modo de Transmisión	13
1.4.4.1	Fiebre Q: Ciclo Silvestre de Transmisión	13
1.4.4.2	Fiebre Q: Ciclo Doméstico de Transmisión	14
1.4.5	Tipos de Vectores	15
1.4.6	Población Susceptible	15
1.4.6.1	Enfermedades por Transmisión o Forésicas	15
1.4.6.1.1	Transmisión Pasiva, Mecánica o Forésica	16
1.4.6.1.2	Transmisión a través del Aparato Bucal Contaminado	16
1.4.6.1.3	Contaminación Pasiva a través de las Heces	16
1.4.6.2	Enfermedades Metaxénicas	16
1.4.7	Tablas	18
1.4.8	Brotos Epidémicos y Prevalencia en el Mundo	22
1.4.8.1	Brotos Epidémicos	22
1.4.8.2	La Enfermedad en el Hombre	22
1.4.8.3	La Enfermedad en los Animales	24
1.5 APORTACIONES ANATOMOPATOLOGICAS Y ETIOPATOGENICAS AL ESTUDIO DE LA FIEBRE Q		26
1.5.1	Reacción Local	26
1.5.2	Afectación Sistémica	26
1.5.2.1	La Vasculitis	26
1.5.2.2	Lesiones Locales	26
1.5.2.3	A Nivel Pulmonar	26
1.5.2.4	Afectación Hepática	27
1.5.2.5	Lesiones Cardíacas	27
1.5.2.6	Fiebre Q y SIDA	27
1.6.	ETIOPATOGENIA	28
1.7 APORTACIONES AL DIAGNOSTICO DE LA FIEBRE Q		29
1.7.1	Generalidades	29
1.7.2	Diagnóstico Microbiológico	29
1.7.2.1	Diagnóstico Directo	29
1.7.2.2	Aislamiento	30

1.7.3 Diagnóstico Serológico	31
1.7.3.1 Diagnóstico Indirecto	31
1.7.3.2 Inmunofluorescencia Indirecta	31
1.7.4 Estudios comparativos entre Técnicas de Detección de Anticuerpos de la Coxiella Burnetii	32
1.8 TABLAS	34
1.9 ESTUDIOS INMUNOLOGICOS: ASPECTOS CLINICOS Y TECNICOS RECIENTES	36
1.9.1 Respuesta Inmunológica	36
1.9.2 Estudios Serológicos. Aportaciones Recientes	37
1.9.3 Características Antigénicas de Coxiella Burnetii	39
1.9.4 Endemias. Encuestas Serológicas	39
1.9.5 Estudios Comparados de Otros Investigadores	40
1.9.6 Aspectos Inmunológicos de los Brotes Epidémicos de la Fiebre Q	42
1.10 TABLAS Y GRAFICAS	44
1.11 CUADROS CLINICOS DE LA FIEBRE Q	49
1.11.1 Clasificación de las Rickettsias	49
1.11.2 Clínica de la Fiebre Q	49
1.11.3 <i>Sintomatología y Cuadros Clínicos</i>	49
1.11.3.1 Forma Aguda	50
1.11.3.2 Forma Crónica	51
1.11.3.3 Formas Clínicas Sintomáticas. Afectación Visceral y Complicaciones	52
1.11.3.4 Aspectos Clínicos. Diagnóstico Diferencial	54
1.12 PROFILAXIS	56
1.12.1 Generalidades. Vacunas	56
1.12.2 Aspectos Históricos	56
1.12.3 Vacuna de la Fiebre Q	56
1.12.3.1 Disponibilidad	56
1.12.3.2 Tipos	57
1.12.4 Medidas Profilácticas	57
1.12.4.1 Prevención de la Infección	57

1.12.4.2 Hombre Enfermo	57
1.12.4.3 Roedores	57
1.12.4.4 Mecanismo de Transmisión	57
1.12.4.5 Población Susceptible	57
1.12.4.6 Medidas Protectoras	58
1.12.4.7 Tratamiento Antibiótico Profiláctico	58
1.12.5 Profilaxis de los Grupos de Riesgo	58
1.12.6 Reacciones Adversas a la Vacunación	58
1.12.7 Medidas Generales	59
1.13 RESUMEN	59
2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS	61
2.1 OBJETIVO GENERAL	61
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	62
3. MATERIAL Y METODOS	63
3.1 ESTUDIO DE PREVALENCIA	65
3.1.1 Sujetos de Estudio	65
3.1.2 Variables de Estudio	66
3.1.3 Recogida de Datos	66
3.1.3.1 Reclutamiento de Sujetos	66
3.2 FASE DE LA RECOGIDA DE DATOS	66
3.3 ANALISIS DE DATOS	67
3.4 SITUACION GEOGRAFICA DE LA ZONA	68
3.5 DEMOGRAFIA POBLACION	68
3.5.1 Densidad Poblacional	68
3.5.2 Estructura Poblacional	69
3.5.3 Distribución y Perfil Poblacional	69

3.5.3.1 Perfil Poblacional Objeto del Estudio	70
3.6 ESTRUCTURA LABORAL	71
3.6.1 Sector Laboral	71
3.7 FAUNA	71
3.7.1 Animales Salvajes	71
3.7.2 Animales Domésticos	72
3.7.3 Animales de Producción	72
3.8 CENSO DE EXPLOTACIONES	74
3.9 CONDICIONES HIGIENICO-SANITARIAS	74
3.10 TABLAS Y GRAFICAS	75
3.11 TECNICA DE INMUNOFLUORESCENCIA	87
3.11.1 Reacción Antígeno-Anticuerpo en la Inmunofluorescencia Indirecta	87
3.11.2 Serodiagnóstico de la Fiebre Q por Inmunofluorescencia Indirecta	87
3.11.2.1 Preparación de los Reactivos	88
3.11.2.2 Técnica	88
4. RESULTADOS	91
4.1 DESCRIPCION DE LA POBLACION	91
4.2 ESTUDIO DE PREVALENCIA	91
4.3 ESTUDIO DE OTRAS VARIABLES	92
4.4 LA REACCION DE INMUNOFLUORESCENCIA	92
4.5 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS SEROLOGICAS	93
4.5.1 Resultados Serológicos según las Variables	93
4.6 RESUMEN	94

4.7 TABLAS Y GRAFICAS	96
5. PROCESO ESTADISTICO	108
5.1 EXPOSICION	108
5.1.1 Variables de Estudio	108
5.1.2 Metodología	108
5.1.3 Procedimiento Estadístico. Varianza	109
5.1.4 Perfil Poblacional. Valores Observados y Valores Esperados	111
5.2 INTERPRETACION DEL MODELO ESTADISTICO	112
5.2.1 Factor de Riesgo	112
5.2.2 Estimación de Riesgo Relativo	112
5.2.3 Análisis de Parámetros Individuales	113
6. DISCUSION	114
7. CONCLUSIONES	118
8. BIBLIOGRAFIA	120

1. INTRODUCCION

1.1 DEFINICION

La Fiebre Q, una antropozoonosis del grupo de las rickettsiosis, es una afección que ocupa un lugar que no se puede ignorar dentro de la patología infecciosa cotidiana(182). La coxiella burnetii, además de presentarse como neumonía atípica, da lugar a afecciones cardíacas, vasculares, neurológicas, oftalmológicas, a veces de forma aislada.

Auvergnat (10), la define en 4 puntos:

- La fiebre Q parte de un grupo de afecciones agrupados bajo el término de Rickettsiosis.
- El agente responsable es la coxiella burnetii (ex rickettsia burnetii).
- La denominación de fiebre Q se debe a Derrick (60,61) que describió en Australia una entidad clínica febril no conocida hasta entonces y la calificó de "Query Fever" (fiebre curiosa o no conocida) de donde viene la abreviatura Fiebre Q.
- Es mal llamada fiebre de Queensland aunque en esta provincia de Australia fué donde ha sido comunicado el primer caso de la enfermedad.

Hoy en día, nos vemos obligados, como profesionales de la medicina, a actualizar nuestros conocimientos técnicos y científicos continuamente. Es obvio destacar la gran evolución que experimenta día a día el desarrollo tecnológico, que es el mayor soporte para la medicina moderna.

1.2 JUSTIFICACION

1.2.1 DIAGNOSTICO FRECUENTE DE ENFERMEDAD FEBRIL DE ORIGEN DESCONOCIDO Y POSIBLE RIESGO EN CONSULTA RURAL DE ATENCION PRIMARIA

En la evolución de la salud pública y de la medicina social se ha dado un gran paso al aparecer la salud comunitaria(65,188), por lo cual los integrantes de la comunidad intervienen en la planificación, administración, gestión y control de las acciones que llevan al óptimo estado de salud de sus integrantes y la comunidad, con responsabilidad y participando activamente, siente y administra como propias sus expectativas y energías para aumentar su salud (62,138).

Nuestra misión como médicos en el medio rural, nos ha hecho reflexionar

en muchas ocasiones sobre cuales son las actuaciones objetivas y subjetivas que debemos tomar frente a la realidad del enfermar o el estar sano en el ambiente social en el que actuamos a diario. De todos son conocidas las limitaciones científico-técnicas con las que se enfrenta el médico del medio rural para afrontar diagnósticos y actuaciones terapéuticas que van dirigidas al individuo como a la comunidad. Hoy en día, nos agrupamos como *profesionales multidisciplinarios* para desarrollar trabajos en equipo dentro de una nueva organización y distribución de mapas sanitarios a nivel autonómico tratando de mejorar con valentía la nueva concepción de nuestro cometido. Kretschmer asegura que "la salud pública no es ante todo un problema de bacterias, sino un problema de ética" (117).

La *coxiella burnetii*, es un tema importante de trabajo experimental, máxime si el trabajo se efectúa en el medio rural donde en la actualidad se han desarrollado pocas experiencias en este campo; por lo tanto, nos interesa como médicos que trabajan en este medio, y respecto a las dificultades que encontramos a la hora de diagnosticar o tratar una fiebre (7), que en muchas ocasiones la registramos como *no filiada* o de origen desconocido.

Los criterios que hemos seguido para el desarrollo de nuestro trabajo, lo hemos contemplado y enfocado desde el prisma de nuestra vocación como sanitarios sumergidos en los avatares de la salud pública donde convergen gran cantidad de factores como concepto de salud y enfermedad, epidemiología con toda su amplitud, problemas demográficos, morbilidad y mortalidad, ecología y medio ambiente, factores de riesgo que influyen en ellos, lo hemos analizado como criterios básicos a la hora de plantear el trabajo y su repercusión que incide de manera directa sobre la población rural (92).

En los últimos años los casos de fiebre Q experimentan un dramático aumento. Hasta el momento actual, la mayoría de los estudios hacen hincapié en los aspectos clínicos, serológicos y epidemiológicos más conocidos (83). Algunos aportan nuevos datos o formas de afección o evolución menos comunes y quizá más graves y son pocos los que están orientados hacia el estudio epidemilógico (144,194); por lo tanto debemos orientar nuestros esfuerzos hacia la investigación de los factores epidemiológicos que pudieran influir en el mismo, para poder llevar a cabo una lucha sanitaria coherente contra la enfermedad.

Así, pues, para el desarrollo de nuestro trabajo, a parte de las medidas generales antes apuntadas, hemos recurrido a los medios de tecnología avanzada para el desarrollo de nuestro estudio experimental (82), utilizando técnicas diagnósticas de vanguardia.

1.2.2 TECNICA DIAGNOSTICA. INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

A pesar de las recientes técnicas de laboratorio, el diagnóstico de las rickettsiosis sigue siendo fundamentalmente clínico. Sin embargo, en la actualidad, es importante su confirmación serológica.

Según muchos estudios se acepta plenamente que la mejor (especificidad, precocidad y sensibilidad) es la IFI (inmunofluorescencia indirecta) (94,141).

1.2.3 RIESGO PARA LA POBLACION. RIESGO LABORAL

Los estudios experimentales tienen un asentamiento comunitario. La comunidad propuesta para participar como grupo de intervención debe ser representativa de la población en que se aplicarán los resultados obtenidos (232). La comunidad o mejor dicho la población que es objeto de nuestro experimento ha sido organizada y diseñada para mejor definir los objetivos y la metodología (82). Es una población rural de la provincia de Segovia dedicada plenamente a los labores de agricultura y ganadería, y dónde, como bien se sabe, abundan las enfermedades transmisibles por insectos y vectores artrópodos y por muchas zoonosis como la hidatidosis y la brucelosis.

1.2.4 FACTOR AMBIENTAL

Uno de los factores más importantes de nuestro estudio, fué el factor ambiental. Cortina Greus y Llopis González lo llaman Tríada Ecológica (92) y apuntan: "Se ha concedido siempre una gran importancia al conjunto de factores ambientales que denominamos clima en el estado de salud de individuos y poblaciones, y así podemos considerar enfermedades que son más frecuentes o incluso exclusivas de determinados climas (enfermedades tropicales, etc.) (1), si bien, en ocasiones, esta preponderancia se debe a mecanismos indirectos (p. ej., posibilidad de existencia en esos climas de artrópodos vectores de determinadas enfermedades)".

Agente:

Físico:	Mecánicos Térmicos Radiaciones	Huésped
Químico:	Tóxicos Cáusticos	Edad, sexo, raza Herencia y constitución Resistencia (Inmunidad)

Biológico:	Virus Rickettsias Bacterias Hongos Parásitos Gradiente de salud o enfermedad	Hábitos individuales
------------	---	----------------------

Ambiente:

Físico	Clima Grado de urbanización Condiciones físicas en el hogar Condiciones físicas en el trabajo Condiciones físicas en la recreación
Biológico:	Disponibilidad de alimento Flora Fauna (vectores)
Social:	Influencias económicas Influencias culturales Influencias emocionales

Modificación de Morris

Ambiente (ambiente + agente)	Huésped o individuo receptivo
---------------------------------	----------------------------------

Gradiente de salud o enfermedad

Factores individuales y colectivos
de actitud y conducta

TRIADA ECOLOGICA

1.2.5 IMPORTANCIA PARA LOS ORGANISMOS NACIONALES E INTERNACIONALES. ESTADO ACTUAL EN EL MUNDO

Nos referiremos exclusivamente a la *coxiella burnetii*, agente etiológico de la Fiebre Q, dentro del apartado de la extensa patología infecciosa del medio rural, como una infección por zoonosis, ya que en nuestro medio abundan las garrapatas por ser una zona frestal de alta montaña y con gran cabaña ganadera. Siendo la Fiebre Q una zoonosis de distribución mundial (133), y a pesar del tiempo transcurrido desde su primera descripción, la Fiebre Q constituye todavía una incógnita. A la dificultad de diagnóstico, ya que la *coxiella burnetii* no se aísla por métodos convencionales, se une la poca especificidad del cuadro clínico y el

carácter aparentemente benigno y autolimitado de la enfermedad.

Todas las rickettsias tienen una morfología similar y son transmitidas por artrópodos. Sin embargo, cada tipo de infección presenta distintas manifestaciones clínicas, así como respuestas inmunológicas diferentes. Los progresos más importantes en el estudio de estas enfermedades se sitúan alrededor del año 1906, en que Ricketts (203,204) señaló la garrapata como transmisor de la "fiebre de las Montañas Rocosas" y en 1909 observó el germen causante de dicha enfermedad. De forma paralela, en 1910, Connor y Bruch, en Túnez, observaron enfermos con un cuadro clínico peculiar, caracterizado por fiebre, artromialgias y exantema que confería al paciente un aspecto grave. Diez años después, Carducci, en Roma, recopiló 16 casos semejantes a los descritos por los autores tunecinos. En 1917, en Cannes, se desarrolla una epidemia de esta enfermedad que en 1923, en el I Congreso Internacional de Medicina Mediterránea (167) recibe el nombre de "fiebre botonosa mediterránea". Hubo que esperar hasta 1948 para lograr otro hito en la historia de las rickettsiosis, al demostrarse la efectividad de ciertos quimioterápicos como el azul de metileno y el PABA (ácido paraaminobenzoico) y más tarde la terapia antibiótica, en especial con la introducción del cloramfenicol.

1.2.6 IMPORTANCIA PARA OTROS PROFESIONALES E INVESTIGADORES.

El interés de la clase médica por el estudio y conocimiento de la patología infecciosa se ha renovado de forma evidente en los últimos años (106). El gran desarrollo de la Microbiología Clínica y la creación de Unidades de Enfermedades Infecciosas en algunos centros hospitalarios son el resultado de este interés, a la vez que colaboran en mantenerlo. El tema preocupa no sólo a los especialistas, sino también a postgraduados y médicos generales.

Las rickettsiosis, han causado gran morbilidad y mortalidad durante muchos años, y estimularon la investigación médica, dirigida a determinar su etiología, modo de transmisión, patogenia, manifestaciones clínicas, terapéutica y medios de control.

¿Qué factores pueden influir en el resurgir de la enfermedad? Además de una mayor concienciación por parte del médico en estos últimos años, deben haber otros factores que expliquen dicho fenómeno, y sin duda debemos buscarlos en la epidemiología de la enfermedad.

Las rickettsiosis son una realidad cuyo diagnóstico debe estar en la mente de cualquier médico. Creemos que una parte importante de nuestros esfuerzos debería encauzarse no solo a diagnosticarlas y tratarlas, sino a prevenirlas. Esto supone un trabajo integral entre clínicos, epidemiólogos y veterinarios con el fin de establecer programas de control que puedan ser asumidos por parte de las autoridades sanitarias. Solo así influiremos de manera eficaz en la disminución de

su incidencia, al mismo tiempo que elevamos el nivel sanitario del país (168,169,170,171).

Dada esta gran problemática tanto de diagnóstico como de interés epidemiológico y científico, hemos apostado para desarrollar esta tesis con una avanzada técnica diagnóstica y de gran fiabilidad que es la IFI (inmunofluorescencia indirecta), ya que en la zona que nos interesa detectamos muchos cuadros febriles autolimitados, siendo una zona endémica de garrapatas y otros artrópodos y ácaros, y por consiguiente vectores, productores de enfermedad.

1.2.7 CONCLUSION

1. Delimitar ciertos procesos febriles autolimitados o de origen desconocido, averiguando si son o no por *coxiella burnetii*.

2. Demostrar la importancia de esta infección para que sea tomada en cuenta en el diagnóstico diferencial de las neumonías.

3. Recomendar la lucha y la educación sanitaria de la población contra la picadura por garrapatas y evitar la inhalación de polvo y material posiblemente contaminado, con la obligación de usar máscaras y la limpieza de los lugares de trabajo, tratando de reducir la pérdida de horas de trabajo de la gente del medio rural (173).

1.2.8 RESEÑA HISTORICA

1.2.8.1 FIEBRE Q EN ESPAÑA

La fiebre Q fue descrita en Australia (60) en los matarifes, y el agente causal se comprobó que era una rickettsia. Davis en Estados Unidos aisló de las garrapatas lo que resultó ser una rickettsia muy parecida, quizá idéntica, y la enfermedad que producía en el cobaya se denominó fiebre de las nueve millas. Cuando se comprobó que las cepas australiana y norteamericana eran prácticamente idénticas se llamó fiebre Q norteamericana, en Estados Unidos, pero como el microorganismo se ha descubierto en el mundo entero, se han abandonado las denominaciones geográficas (223,224).

La idea de que Q se refiere a "fiebre de Queensland" es errónea; en los informes originales se refiere a la "Query Fever".

De 1932 a 1936 (192), varios médicos de Salamanca, dirigidos por el Jefe de Sanidad hicieron una investigación con objeto de averiguar el germen etiológico de una enfermedad observada por ellos, que se daba en la primavera, en estrecha relación con presencia de garrapatas entre los que trabajaban con ovejas, toros y sus productos.

Posteriormente, con la ayuda y en unión del doctor R. R. Parker, Director del Rocky Mountain Laboratory, Estados Unidos, se descubrió que la garrapata *hyalomma savignyi* era portadora de la coxiella *burnetii*.

G. Clavero, P. Gallardo y S. Hernández, en animales del matadero de Madrid, han descubierto la coxiella *burnetii* (49), en dos variedades de *rhicephalus sanguineus* y *bursa*, muy comunes en España. por uno de ellos, ha sido descubierta otra garrapata en la "Calzada de la Plata", Fuentesfrío (Salamanca), portadora de coxiellas, habiendo sido confirmado su hallazgo por el Laboratorio Federal de los Estados Unidos en Montana, estando en prensa la descripción del *hyalomma excavatum*, como una de las garrapatas vectoras de esta enfermedad en España (41,113,26,43), habiendo sido clasificada por Gil Collado, y las experiencias de confirmación han sido hechas por R. R. Parker.

Había sido elegido este caso por ser uno de los más típicos por lo que fué presentado ante el Colegio Médico de Salamanca y los médicos rurales, repitiéndose ante ellos las demostraciones adecuadas confirmadas por los colaboradores norteamericanos.

1.2.8.2 FIEBRE Q EN EL MUNDO

La fiebre Q es una enfermedad de distribución mundial. Se puede decir de ella que es una enfermedad de importancia para el futuro (38). El germen de esta fiebre curiosa (Query Fever) ha sido identificado por F. M. Burnet y por M. Freeman (85,86) en 1937 y ha sido catalogada como una rickettsia.

Después de esta época se la encuentra en Estados Unidos (54), donde el germen se le llama rickettsia diapórica.

En 1939, Derrick (60), propone la denominación de rickettsia burnetii. En 1943, debido a los caracteres peculiares de esta rickettsia, Philip, propone el término genérico de coxiella .

La rickettsia era peculiar, muy diferente en su constitución de otras rickettsias. Sugiere esencialmente una zoonosis que ataca sobre todo los animales domésticos, así que por sus excreciones, por su misma leche pueden llevar la enfermedad que secundariamente afecta a los ganaderos en contacto con animales (26,45).

La 2ª Guerra Mundial pone en evidencia la universalidad de esta enfermedad, donde se la encuentra en Grecia, Italia, en el Este de Europa (Gripe de los Balcanes), después en Marruecos, Túnez y Argelia (38,100). Después de muchos trabajos bacteriológicos y clínicos se la consagra con el nombre de FIEBRE Q.

1.3 GENERALIDADES

1.3.1 CLASIFICACION: ORDEN Y FAMILIA

Según la 8ª edición del Bergey's, Manual of Diterminative Bacteriology, las rickettsias, reconsiderada su situación taxonómica, se incluyen en la parte 18 que comprende dos órdenes: Rickettsiales y Chlamydiales (23,31,35,36).

El orden Rickettsiales engloba tres familias:

Familia I: Rickettsiaceae

Familia II: Bartonellaceae: Bartonella Bacilliformis

Familia III: Anaplasmataceae, no son patógenos para el hombre.

Se estudian las Rickettsieae, Erlichieae y Wolbachieae. La primera de ellas es la de mayor importancia médica: Rickettsieae(85,86):

1.- GENERO RICKETTSIA: Se trata de cocos o cocobacilos, parásitos celulares obligados. Crecen sin formar vacuolas en el citoplasma celular de ciertos vertebrados y artrópodos. Se inactivan rápidamente a 56°C.

2.- GENERO ROCHALIMAEA: Las especies de este género pueden multiplicarse en el artrópodo vector en ambiente extracelular y, además, cultivarse en ciertos medios bacteriológicos.

3.- GENERO COXIELLA Sus especies se desarrollan formando vacuolas en la célula huésped y son microorganismos que presentan en ambiente extracelular una considerable resistencia a diferentes agentes físicos y químicos.

1.3.2 MORFOLOGIA

En el medio extracelular son extremadamente sensibles, lo que explica las características de la transmisión. Incluso intracelularmente son muy lábiles a la acción de los antisépticos habituales, radiaciones ultravioletas, temperatura, etc., con una excepción, coxiella, que es considerablemente más resistente que las demás rickettsias.

1.3.3 ESTRUCTURA ANTIGENICA Y CLASIFICACION

Por extracción con éter se han logrado diferenciar dos tipos de antígenos:

1.3.3.1 Grupos específico, soluble, que se secreta al exterior y permite

mediante la reacción de fijación del complemento la separación en cuatro grupos, designados con números romanos:

- I: *R. Prowazeckii* y *R. Typhi*.
- II: *R. Rickettsii*, *R. Conorii* y *R. Akarii*.
- III: *R. Tsutsugamushi*.
- IV: *Coxiella*.

1.3.3.2 Tipoespecífico, insoluble, que facilita la separación en especies y cepas.

Los anticuerpos inducidos por estos antígenos, se pueden demostrar por aglutinación, neutralización, test de protección e inmunofluorescencia (239).

1.3.4 GENEROS

Atendiendo a muchas características y a propiedades antigénicas, se han separado los siguientes géneros (174):

1.3.4.1 Género *Rickettsia*

1.3.4.2 Género *Rochalimaea*

1.3.4.3 Género *Coxiella*: El género *Coxiella* sólo comprende una especie, *coxiella burnetii*, el agente etiológico de la Fiebre Q (54).

Cepa tipo: ATCC VR-615, cepa Nine Mile en fase I.

Cepa de referencia:

ATCC VR-145 cepa, Henzerling, (223); esencialmente en fase II.

ATCC VR-616 cepa, Nine Miles Q, (54); esencialmente en fase III.

Cada una de estas especies tiene un sólo inmutipo excepto *r. tsutsugamushi* que tiene ocho, *r. quintana* (no se conoce) y *coxiella burentii* que tiene tres fases.

1.3.5 VECTORES Y AGENTES DE TRANSMISION

Desde un punto de vista epidemiológico y atendiendo al agente vector se pueden dividir en:

1.- Agentes transmitidos por piojos: *R. Prowazeckii* (tifus exantemático epidémico y enfermedad de Brill-Zinser) y *Rochalimaea Quintana* (fiebre de las trincheras).

2.- Agentes transmitidos por pulgas: R. Typhi (tifus murino o tabardillo mejicano).

3.- Agentes transmitidos por garrapatas: R. Rickettsii (fiebres manchadas de las Montañas Rocosas) y R. Conorii (fiebre botonosa mediterránea).

4.- Agentes transmitidos por ácaros: R. Tsutsugamushi (tifus de los matorrales) y R. Akari (tifus pustuloso).

5.- Que no necesita agente vector: coxiella burnetii.

1.4 EPIDEMIOLOGIA

1.4.1 DISTRIBUCION GEOGRAFICA

La distribución geográfica de fiebre Q es mundial. La infección es endémica en muchas áreas y se comprobó por lo menos en 50 países. Se sostiene que los países nórdicos de Europa están libres de fiebre Q y que los casos diagnosticados corresponden a pacientes que han adquirido la infección fuera de su país (143).

Salvo el tifus exantemático epidémico, que en un momento determinado puede extenderse a cualquier punto del mundo, las demás rickettsiosis tienen una localización geográfica bastante delimitada y aparecen en forma endémica preferentemente. En Europa, se pueden aislar *r. conorii*, *r. akari*, *rochalimaea quintana* y *coxiella burnetii*. En España es endémica la fiebre botonosa mediterránea (*r. conorii*).

1.4.2 RESERVORIO

En el tifus exantemático epidémico y en la fiebre de las trincheras, el reservorio es el hombre enfermo, sobre todo en la fase febril que suele coincidir con la rickettsiemia. En las demás rickettsiosis, los reservorios, además, del hombre enfermo, pueden ser muy variados: la rata negra y rata gris (*r. typhi*), el perro (*r. conorii*), los roedores salvajes, los conejos e incluso los propios artrópodos vectores. Las garrapatas pueden transmitir a su herencia el agente causal (*r. rickettsii*). El ratón doméstico y el ácaro transmisor son reservorios de *r. akari*, los roedores y el ácaro transmisor pueden ser fuente de infección de *r. tsutsugamushi*, y animales de abasto, aves, otros animales domésticos y salvajes garrapatas, etc., pueden serlo de *coxiella burnetii*. Los estados interepidémicos se explican por el conocimiento de la enfermedad de Brill-Zinsser, la afectación de animales salvajes y los propios vectores, que como reservorios mantienen las rickettsiosis indefinidamente (95).

1.4.3 MECANISMOS DE TRANSMISION

La transmisión de las rickettsias de un huésped a otro se efectúa a través de mecanismos que, como los artrópodos, las colocan al abrigo de cualquier agente externo que pueda inactivarlas. Por esto, con la excepción de la *coxiella burnetii*, de mayor resistencia y estabilidad en el medio ambiente y que se puede transmitir por numerosos mecanismos, las demás rickettsiosis precisan un artrópodo vector, en el que se multiplican activamente. Actúa como reservorio, pues en general es capaz de mantener las rickettsias en su organismo durante todo su ciclo vital y transmitir las a sus descendientes por vía transovárica y, además, a animales

superiores huéspedes y al hombre.

1.4.4 FUENTE DE INFECCION. MODO DE TRANSMISION

Se pueden distinguir dos ciclos de la infección en la naturaleza: uno en animales domésticos (principalmente bovinos, ovinos y caprinos) y otro constituido por focos naturales, donde el agente circula entre animales silvestres y sus ectoparásitos, sobre todo garrapatas.

Se han encontrado infectadas muchas especies de animales silvestres, entre ellos marsupiales, roedores y lagomorfos. Asimismo se ha comprobado la infección natural en más de 40 especies de garrapatas (de las familias ixodidae y argasidae), como también en otros artrópodos que se alimentan sobre animales. No todas las especies de garrapatas, aunque estén infectadas, pueden funcionar como vectores y transmitir la infección a los vertebrados.

La relación entre los dos ciclos (el de los focos naturales y el de los animales domésticos) no está bien estudiada. Hay indicaciones de que los animales domésticos pueden contraer la infección a través de garrapatas infectadas procedentes de esos focos. Sin embargo, la infección de los animales domésticos no depende de ese mecanismo, ya que puede perpetuarse con independencia de los focos naturales. El modo más común en que se transmite la infección entre los animales domésticos es la vía aerógena, por aerosoles formados de materiales de placenta y líquido amniótico. El agente puede ser transportado a cierta distancia con el polvo.

1.4.4.1 FIEBRE Q.: CICLO SILVESTRE DE TRANSMISION

**RATON
LIEBRE
MAPACHE**
(animales silvestres)

GARRAPTA
(Ixodidae, Argasidae)

**RATON
LIEBRE
MAPACHE**

ocasionalmente al penetrar
en focos naturales

HOMBRE

Debido a su gran resistencia, el agente puede aislarse del suelo hasta 6 meses después de extraer los animales infectados del área. Al introducir un animal infectado a un rebaño indemne se originan nuevos focos de infección.

La principal fuente de infección para el hombre son los animales domésticos o sus productos contaminados. El modo preponderante de transmisión es por aerosoles. Las personas más afectadas son las que por su ocupación o residencia están cerca de animales infectados (o de sus productos, tales como cueros y lanas). Si bien el agente se elimina en la leche (la pasteurización a las temperaturas usuales es poco eficaz para su inactivación), se han registrado pocos casos de infección humana por ingestión de este producto. Parece que el hombre puede infectarse por vía digestiva, pero rara vez la infección es clínicamente aparente, debido quizás al alto título de anticuerpos de la leche.

El agente causal, por su alta resistencia, puede ser transportado a grandes distancias en material inerte. En Suiza se registró un brote con 19 casos en obreros de un taller que desempaquetaron una máquina procedente de los Estados Unidos con paja contaminada (27).

El hombre puede adquirir la infección al penetrar en un foco natural y ser picado por una garrapata infectada, pero estos casos son raros. La transmisión interhumana es rara. Se conoce, sin embargo, un brote que ocurrió en un hospital de Frankfurt, Alemania, con 38 casos, debido a un miembro del personal que trabajaba con *coxiella burnetii* y de cuyo esputo se pudo aislar el microorganismo. Otro episodio similar se registró en una sala de autopsias.

Por regla general, el hombre adquiere la infección de los animales domésticos. La fiebre Q es una zoonosis.

1.4.4.2 FIEBRE Q.: CICLO DOMESTICO DE TRANSMISION

VACA

VACA

aerosoles (líquido amniótico, placenta)

OVEJA

OVEJA

productos contaminados
de origen animal

HOMBRE

1.4.5 TIPOS DE VECTORES

1.- El piojo (*pediculus humanus*): transmite *r. prowazecki* (*r. typhi* entre hombre enfermo y sano), mediante las heces que contaminan la picadura y las erosiones del rascado. En una a tres semanas, el piojo muere por la enfermedad que él padece, por lo que su actuación como reservorio es muy limitada.

2.- Las pulgas (*xenopsylla cheopis*): transmiten *r. typhi* entre ratas y de las ratas al hombre; también de hombre enfermo a sano puede actuar la pulga común (*pules irritans*).

3.- Las garrapatas y ácaros, son los reservorios y agentes vectores más importantes:

Rhipicephalus sanguineus o garrapata del perro (vector más importante de *r. conorii* en España): *ornithodoros*, *dermatocentor* y *amblyomma*.

Acaros: *allodermanyssus*; *leptotrombidium*.

1.4.6 POBLACION SUSCEPTIBLE

La población susceptible de enfermar está condicionada por factores geográficos, profesión (trabajos que se desarrollan en el campo y zonas rurales) y *excursiones campestres*. El caso del *tifus exantemático epidémico* suele estar ligado a guerras, catástrofes naturales, hacinamiento, promiscuidad y miseria, que facilitan el empiojamiento en definitiva.

La fiebre Q es una antropozoonosis de distribución mundial.

El artrópodo vector fué considerado en tiempos como indispensable para la transmisión de la enfermedad al hombre. Los estudios epidemiológicos efectuados en ocasión de cada caso clínico demuestran que el hombre se contamina directamente al estar en contacto con ganado bovino, caprino y ovino y al ingerir leche contaminada o por inhalación dada la gran resistencia de la *coxiella burnetii* en el medio exterior. El contagio interhumano parece excepcional.

Parece ser que la fiebre Q es contraída más fácilmente por profesionales como agricultores, veterinarios, personal de laboratorio, etc.

1.4.6.1 ENFERMEDADES POR TRANSMISION O FORESICAS

El principal papel, que en la génesis de enfermedades ejercen los artrópodos es la transmisión de procesos infecciosos, es decir, como vectores,

vehículos anómalos que transportan el agente. Clásicamente se clasifican los posibles modos de transmisión de enfermedades por artrópodos del modo siguiente:

1.4.6.1.1 Transmisión pasiva, mecánica o forésica: Es la transmisión de microorganismos por artrópodos contaminados al posarse en el pus, heces, suelo, esputos, secreciones humanas, etc. Los agentes quedan adheridos en las patas, en los empodios, en las antenas y en general en cualquier superficie rugosa. Los artrópodos llevan luego los gérmenes a manos y otras zonas de la piel o mucosa o bien a alimentos que les apetecen como leche, soluciones azucaradas, etc.

1.4.6.1.2 Transmisión a través del aparato bucal contaminado: A través del aparato bucal contaminado, la mosca del ciervo puede transmitir la tularemia, y la mosca tse-tsé, la tripanosomiasis africana. Una variante es la transmisión por regurgitación; así, se pueden transmitir las enfermedades hidrofecales.

1.4.6.1.3 Contaminación pasiva a través de las heces: Las moscas pueden ingerir productos contaminados por microorganismos patógenos y transmitirlos por medio de sus heces.

1.4.6.2 ENFERMEDADES METAXENICAS

Ross denominó metaxénicas a las enfermedades que necesariamente deben transmitirse por artrópodos hematófagos andadores o voladores, pues en ellos el agente se reproduce, o incluso realiza alguna fase de su ciclo biológico. En las enfermedades metaxénicas existe mayor especificidad:

- 1.- Por picadura.
- 2.- Transmisión por picadura interrumpida o interrupted feeding.
- 3.- Por picadura previa, multiplicación, obstrucción de trompa e introducción por vómito.
- 4.- Eliminación del agente por las heces de los artrópodos. En el caso del tifusexantemático, el piojo elimina las rickettsias por las heces, pues infecta las células intestinales que se rompen liberando grandes cantidades del agente. La picadura sirve de puerta de entrada, que se contamina fácilmente con la mano del hombre que intenta matar al artrópodo o ahuyentarlo.
- 5.- Un tipo especial de transmisión tiene lugar en las garrapatas o en otros ácaros. El agente (borrelias, rickettsias o virus) pasan por vía transovárica a los nuevos ácaros, manteniéndose así la infección y constituyéndose no sólo en vector, sino en reservorio. Las larvas de ornithodoros pueden transmitir la

borreliosis, y las de trombinela, la enfermedad tsutsugamushi.

6.- Ciclo evolutivo: El agente sufre cambios cíclicos en el interior del artrópodo. Puede ser también de eliminación oral o fecal, como, por ejemplo, los cisticercoides del *d. caninum* en la pulga.

7.- Ciclo propagativo: Además de una fase del ciclo, se produce la multiplicación del agente, por ejemplo, paludismo y tripanosomiasis.

Especies de dermatocentor mantienen viva la rickettsia siberica durante cinco años.

En la epidemiología de las enfermedades metaxénicas intervienen los siguientes factores:

1.- Densidad de los artrópodos: Depende de la capacidad reproductora o potencial biótico, es decir, el número máximo posible de descendiente en un período dado, que suele ser un año, partiendo de una hembra, por ejemplo de una hembra invernante o de la que acaba de emerger de una ninfa.

Cada fase tiene, o puede tener, su hábitat específico. Los hábitats, donde se desarrolla la vida larvaria o de ninfa de los artrópodos, son muy diversos.

2.- Nivel de infección del artrópodo: De acuerdo con la teoría matemática de las epidemias, un proceso transmisible se extingue espontáneamente si el origen o el transmisor, en este caso, tiene pocas ocasiones de contactar con la persona susceptible.

La duración del período prepatente en el artrópodo equivale al período de incubación. Es el tiempo durante el cual se produce la suficiente multiplicación del agente o tiene lugar la parte del ciclo biológico en el invertebrado. En general es muy dependiente de la temperatura.

La dispersión de los vectores es muy importante; unos se dispersan por medio del vuelo y otros se desplazan por medio de sus patas o son llevados por los vertebrados, en los que descansan o de los que se nutren.

La resistencia de los artrópodos al ayuno es muy importante. Las pulgas resisten 45 días sin alimentarse y, por ejemplo, las garrapatas mucho más.

1.4.7 TABLAS

Tabla 1
Ejemplos de enfermedades metaxénicas humanas.

Enfermedades	
Por insectos voladores	
Mosquitos	Paludismo, fiebre amarilla, encefalitis, dengue, filariasis oncocerciasis
Flebótomos (<i>sand fly</i>)	Leishmaniasis, fiebre de la mosca de arena
Mosca tse-tsé	Tripanosomiasis africana
Mosca del ciervo	Tularemia
Por artrópodos no voladores	
Piojo	Tifus exantemático, tifus de las trincheras, fiebre recurrente cosmopolita
Pulga	Peste, tifus murino
Garrapatas	Fiebre recurrente española, fiebre de las Montañas Rocosas
Redúvidos	Enfermedad de Chagas
Larvas de ácaros	Enfermedad tsutsugamushi

Tabla 2
Períodos de Incubación

Período incubación intrínseco (hombre - días)		Período incubación extrínseco (artrópodos - días)	
Paludismo (<i>P. vivax</i>)	10-14	Anopheles (20°C)	10-14
Enf. de Chagas (<i>Trip. cruzi</i>)	7-14	Triatoma	6-15
Peste bubónica (<i>P. pestis</i>)	2- 6	X. Cheopis	15-45
Tifus exantemático epidémico (<i>R. prowazeki</i>)	6-15	Pediculus	5- 9
Fiebre amarilla	3- 6	Aedes aegypti	8-12
Encefalitis (San Luis)	5-15	Culex quinquefasciatus	14-21

Tabla 3
Ciclo vital a 22,2° C

Artrópodo	Fase	Duración del ciclo en días
Mosca doméstica	Huevo	0,41 (10 horas)
	Larva	5
	Ninfa	5
	Adulto	30
Culícidos	Huevo	4
	Larva	10
	Ninfa	2
	Adulto	14
X. cheopis	Huevo	7
	Larva	15
	Ninfa	8
	Adulto	365
P. capitis	Huevo	7
	Ninfa	16
	Adulto	30
Blatta germánica	Huevo	30
	Ninfa	60
	Adulto	200
Garrapatas	Todo el ciclo	6 semanas a varios años

Tabla 4

Características de los cuatro grupos principales de rickettsiosis

Enfermedad	Distribución Geográfica	Micro-Organismos	Mortalidad_%		Huésped		Via de Transmisión Al Hombre
			Sin T°	Con T°	Vector	Vertebrado	
Grupo de F.Exantemáticas							
F. Maculosa de las Montañas Rocosas	América del N., del S. y Central.	R. Rickettsii	20-25	5	Garrapatas	Roedores	Picadura de Garrapatas
F. Botonosa	Africa, Asia y Mediterráneo.	R. Conorii	0	0	D. Variabilis		Picadura de Garrapatas
R. Pustulosa o Varioliforme		R. Akari	0	0	Acaros	Ratón	Ratón, ácaro, hombre
Grupo de Tifus							
T. Epidémico	Todo el mundo.	R. Prowazeckii	15-30	0	Piojo	Hombre	Hombre, piojo
T. Murino	Todo el mundo.	R. Typhi (mooseri)	0	0	Pulga	Rata	Rata, pulga
T. de los Matorrales	Asia, I.Pacífico, Australia.	R. Tsutsugamushi	5	1	Larvas de ácaros	Rata	Acaro, roedores salvajes, hombre
Coxiella Burnetii							
Fiebre Q	Todo el mundo.	Coxiella Burnetii	5	0	Garrapatas	Ganado vacuno Cabras	Ganado, hombre.

En los Estados Unidos, la fiebre de las Montañas Rocosas es la rickettsiosis de máxima incidencia, seguida, a muy considerable distancia, por el tifus murino y la fiebre Q, que se diagnostican con una frecuencia mucho menor (33). Se han observado casos esporádicos de tifus murino y fiebre Q ampliamente repartidos por todo el mundo.

Todas las rickettsias son zoonosis. Su transmisión al hombre por vectores artrópodos es accidental, ya que, salvo en el caso del tifus epidémico, al ser humano no interviene en el ciclo evolutivo natural de estos microorganismos (ver tabla 4). Es probable que los mamíferos actúen como reservorio o determinen un aumento del número de garrapatas infectadas, siendo el factor epidemiológico fundamental para la introducción de *r. rickettsii* en el organismo humano es la garrapata infectada; se ha comprobado que todas las actividades humanas que favorecen el contacto con artrópodos aumentan la incidencia de la enfermedad (114). La introducción de los microorganismos en la sangre de la piel humana tiene lugar por picadura de garrapatas adultas de las especies *dermatocentor variabilis* (garrapata del perro), *d. andersoni* (garrapata de la madera) o *rhhipicephalus sanguineus*. Se ha comprobado que las personas que viven o trabajan al aire libre en zonas en las que abundan las garrapatas infectadas tienen una probabilidad mayor de contraer la enfermedad; es, por tanto, una enfermedad más frecuente en los varones, en los estados atlánticos y centrales del sur de Estados Unidos y entre los meses de Abril y Septiembre.

Un ensayo seroepidemiológico usando IFI, ha sido llevado a cabo en muestras de suero obtenidas de donantes de sangre de New Brunswick y Manitoba durante el año 1986. Los antígenos eran *coxiella burnetii* de fase I y II de la cepa Nueve Millas. 80 de los 503 (15,9 %) donantes de sangre de Manitoba tenían un título de anticuerpos de fase II mayor o igual a 1: 8, mientras que 41 (4,2 %) de los 966 donantes de New Brunswick tenían estos anticuerpos. Se habían diagnosticado recientemente 3 casos de fiebre Q en New Brunswick pero ninguno había sido diagnosticado en Manitoba. Estos datos sugieren que la fiebre Q podría estar aumentando y más estudios seroepidemiológicos están indicados. Es probable que casos no detectados de fiebre Q están ocurriendo en Manitoba (148).

Los resultados de los MAR-test incluyendo niveles de títulos de 1: 4 y mayores demuestran reacciones positivas del 92 % en el distrito de Santa Cruz (Santiago) y el 77 % de reacciones positivas en 6 pueblos del distrito de Santo Antao en las Islas de Cabo Verde. Los exámenes demuestran que la existencia del agente *coxiella burnetii* es responsable de los distintos cuadros clínicos observados en dichas islas (30,72).

1.4.8 BROTES EPIDEMICOS Y PREVALENCIA EN EL MUNDO

1.4.8.1 BROTES EPIDEMICOS

En un estudio de prevalencia de infección por coxiella burnetii en el país vasco, la tasa en la población en un muestreo estratificado era del 38,5%, más alta aún en hombres (36,5%) que en mujeres (29%). La prevalencia en las Islas Canarias de anticuerpos anti-coxiella, aún siendo mucho más baja que en otras áreas en España es de un 3%, por lo que se puede considerar como una nueva zona endémica de fiebre Q (178,212).

La prevalencia de la infección de la fiebre Q es probablemente subestimada. En Michigan (221), los 2 primeros casos en humanos han sido comunicados en 1984. Los pacientes con fiebre Q vivían en comarcas rurales vecinas y tenían múltiples contactos con cabras. Se ha ensayado un estudio serológico de propietarios de ganado caprino comparándolo con población de referencia para estudiar la prevalencia de la fiebre Q en las dos demarcaciones comarcales. Los propietarios de ganado caprino eran seropositivos casi tres veces con anticuerpos de fiebre Q más que la población de referencia (43 % vs 45 %). Entre estos ganaderos la seropositividad era correlativa al número de cabras seropositivas y al número de partos de éstas en la granja.

Un estudio piloto llevado a cabo en Suecia en una zona ganadera ha demostrado una seropositividad de un 30% de los sueros sometidos a prueba, por lo que hay que considerar a este área sueca como endémica (2).

La fiebre Q debería ser tomada en cuenta más a menudo en el diagnóstico diferencial de pacientes con enfermedad parecida o compatible, especialmente en aquéllos con contacto frecuente con animales (221).

El primer brote de fiebre Q en Uruguay ocurrió en 1956. La infección fué detectada en los corderos, ganado, cerdos y caballos. La mayoría de los casos estudiados han sido efectuados en el ganado. Entre 1975-1985 han sido estudiados 14 brotes de la enfermedad. de los 1358 casos clínicamente sospechosos (814 confirmados por estudios serológicos) registrados en Uruguay ocurrían en trabajadores de industrias cárnicas. El diagnóstico y los estudios serológicos se efectuaron por el método de fijación del complemento, aglutinación capilar y técnicas de microaglutinación (227).

1.4.8.2 LA ENFERMEDAD EN EL HOMBRE

La fiebre Q se presenta en forma de casos esporádicos o de brotes. La

infección humana es muchas veces asintomática y cuando se manifiesta clínicamente puede confundirse con otras enfermedades febriles. Por esta razón, los casos esporádicos escapan muchas veces al diagnóstico y se desconoce la verdadera incidencia de la enfermedad. El uso indiscriminado de antibióticos en pacientes febriles compromete la identificación clínica, tanto de la fiebre Q como de otras rickettsiosis y bacteriosis. En Australia, considerada como área endémica, se presentaron cerca de 2000 casos comprobados entre 1979 y 1980 (119). Han ocurrido brotes epidémicos en mataderos y en plantas de procesamiento de lana. En Uruguay, en 1976, se produjo un importante brote epidémico en una planta frigorífica y en el transcurso de un mes enfermaron 310 personas de un total de 630 operarios y personal de inspección veterinaria. La mayor concentración de casos se produjo en el sector de la molienda de huesos y recolección de desechos tales como placentas, fetos y vísceras. El brote se atribuyó a aerosoles originados probablemente por la manipulación de placentas y líquidos amnióticos. En diferentes partes del mundo continúan ocurriendo brotes epidémicos entre obreros de mataderos. Tales episodios se han descrito en Australia, con 110 obreros afectados de un matadero rural, donde se faenaban cabras (32), o en Rumania con 149 operarios que contrajeron la infección de un matadero municipal (24). Otro grupo ocupacional expuesto es el de obreros pecuarios y habitantes de fincas dedicadas a la cría de ganado (bovino, ovino y caprino). En una cooperativa de explotación lechera en Rumania, durante la época de pariciones se produjo un brote explosivo que afectó a 45 personas. La fuente de infección se atribuyó a vacas adquiridas en diferentes lugares para fundar una nueva unidad lechera. Un hecho epidemiológico relativamente nuevo son los brotes de fiebre Q en institutos científicos que usan ovinos como modelos para el estudio de enfermedades humanas. Si bien en 1969 y 1971 ocurrieron brotes en dos universidades, últimamente se conocieron brotes con muchas personas afectadas, y gran parte de ellas no trabajaban directamente con los animales (112,151, 231). También se registró un brote en un instituto de patología humana de una universidad alemana, a raíz de practicarse la autopsia de un paciente. Todos los que tomaron parte en la autopsia resultaron enfermos, como también otras 7 personas más que trabajan en diferentes edificios (98). Durante la Segunda Guerra Mundial se registraron numerosas epidemias de mayor o menor extensión en el sur y el sudeste de Europa, entre las tropas alemanas y aliadas (14).

La enfermedad en el hombre se caracteriza por un trastorno respiratorio febril con período de incubación de 14 a 26 días; la infección suele adquirirse inhalando material infeccioso. Característicamente adopta la forma de neumonía atípica, y le corresponde una proporción apreciable de cuadros clínicamente diagnosticados como neumonía atípica primaria con participación neumónica demostrable por radiología (140), incluso en casos leves. Frecuentemente hay signos de participación hepática.

La enfermedad humana está muy difundida, como lo demuestra la enfermedad diagnosticada y la frecuencia de anticuerpo sérico, descubiertas en las encuestas.

1.4.8.3 LA ENFERMEDAD EN LOS ANIMALES

Por regla general, la infección en los animales domésticos pasa clínicamente desapercibida. En los ruminantes, después de invadir el torrente sanguíneo, *coxiella burnetii* se localiza en las glándulas mamarias, el ganglio supramamario y la placenta. Muchas veces se liberan de la infección después de algunos meses; otras, en cambio, se constituyen en portadoras, con localización mamaria, y eliminan el agente durante muchas lactancias. Durante las pariciones se elimina un enorme número de rickettsias con la placenta y, en menor cantidad, con el líquido amniótico, heces y orina. La gran resistencia del agente a los factores ambientales asegura su persistencia en el medio, como también la infección de nuevos animales susceptibles y del hombre. La activación de la infección durante las pariciones, con una eliminación copiosa del agente por varias secreciones y excreciones, explica por qué muchos brotes esporádicos en el hombre coinciden con esa época.

Generalmente, ni la producción de leche ni el desarrollo del feto o del animal recién nacido resultan afectados por la infección.

Una epizootia de abortos relacionada con fiebre Q ocurrió entre ovejas y cabras de Chipre, durante el conflicto que azotó la isla en 1974. Se registraron 21 brotes de abortos entre estos animales, todos en el sudeste del país, y como resultado de la infección animal hubo 78 casos de fiebre Q entre soldados británicos. Es muy probable que la gran aglomeración del ganado en esa parte de la isla y la falta de una alimentación adecuada, hayan sido las causas coadyuvantes de los abortos (34). En los Estados Unidos raramente se asocian los abortos de animales domésticos con la infección por *coxiella burnetii* y se ha observado que vacas lecheras con placentas muy infectadas parieron terneros normales. En Europa, en cambio, especialmente en Francia, se considera a este agente como responsable de 2 a 7% de los abortos en bovinos y de una proporción similar en los ovinos. Hasta ahora, no se ha podido explicar esa diferencia entre Norteamérica y Europa.

Los estudios efectuados en Australia demostraron la existencia de la relación de un huésped-parásito bastante compleja. Allí *coxiella burnetii* se conserva en animales del campo, especialmente el bandicot, y es transmitida por las garrapatas *haemophysalis humerosa* e *ioxodeso holocyclus*. El ganado bovino puede infectarse por estas garrapatas y, a su vez, pueden infectarse las garrapatas del ganado bovino.

Las rickettsias se han encontrado en gran número en las heces de garrapatas infectadas y sobreviven largo tiempo en forma seca. La contaminación del polvo, se considera el mecanismo probable de infección de los matarifes y trabajadores de rastros en Australia.

La infección en ganado vacuno está muy difundida en Estado Unidos, con una proporción de rebaños afectados entre 10 y 65%. La *coxiella burnetii* se halla

constantemente en la leche de tales rebaños y se extiende por el medio a base de placentas infectadas durante el parto. Es frecuente la infección asintomática en personas que manipulan leche, según se comprueba serológicamente; es paralela a la frecuencia de infección en el ganado bovino.

También hay la comprobación serológica de la existencia de reservorios de infección en pájaros domésticos y silvestres, y en sus ectoparásitos.

La infección se ha comprobado en casi todas las especies de animales domésticos y en muchas especies de animales silvestres, incluidas las aves. En la India, el agente fue aislado también de anfibios (130), y de un pitón. Desde el punto de vista de la salud pública, las especies más importantes, que sirven de fuente de infección para el hombre, son los bovinos, ovinos y caprinos.

1.5 APORTACIONES ANATOMOPATOLOGICAS Y ETIOPATOGENICAS AL ESTUDIO DE LA FIEBRE Q

1.5.1 REACCION LOCAL

La puerta de entrada es siempre (con la única posible excepción de coxiella) la piel a través de su efracción por picaduras de un artrópodo vector. A consecuencia de la infección, las células endoteliales aumentan de tamaño y se dividen. Esta hiperplasia origina una obstrucción de la corriente sanguínea con extravasación de eritrocitos a zonas vecinas. En torno a los segmentos capilares afectados por la angeítis, se acumulan células inflamatorias, lo que da lugar a un manguito inflamatorio perivascular (nódulo de Fraenkel), típico de las rickettsiosis.

1.5.2 AFECTACION SISTEMICA

1.5.2.1 LA VASCULITIS no es una manifestación característica de la infección por coxiella burnetii (fiebre Q). Esta especie del género Rickettsia, que contiene un lipopolisacárido tóxico, puede originar la aparición de fiebre de origen desconocido, neumonía, hepatitis granulomatosa (183) y, en ocasiones, endocarditis vegetantes. La fiebre Q puede transmitirse por picadura de garrapata, pero con mayor frecuencia la adquieren trabajadores del campo y personas que manipulan productos cárnicos al inhalar coxiella burnetii esparcidas en el aire por los animales infectados o sus desechos (70).

1.5.2.2 LESIONES LOCALES: en ciertas enfermedades sólo aparecen con gran regularidad, a saber: las lesiones cutáneas iniciales del tifus rural, de la fiebre botonosa, de la rickettsiosis varioloide y de la neumonitis que se observa aproximadamente en la mitad de las personas infectadas por fiebre Q (245). También se han observado algunos casos de eritema anular en la cuenca mediterránea (20).

1.5.2.3 A NIVEL PULMONAR, las lesiones son aquéllas de una neumonía intersticial similar a la ornitosis. La neumonitis por rickettsias se presenta, cuando menos en forma limitada, en muchos enfermos con fiebre manchada o tifus y constituye la alteración anatomopatológica característica en los pacientes con fiebre Q. El proceso es en placas y macroscópicamente consiste en áreas de congestión y edema. En las áreas consolidadas, los alveolos se encuentran llenos de exudado fibrinocelular compacto que contiene linfocitos, células plasmáticas, grandes mononucleares y eritrocitos, pero muy escasos leucocitos, polimorfonucleares (158,76).

1.5.2.4 AFECTACION HEPATICA: Sáenz de Santa María Morales y otros (210), en sus observaciones describen las características histológicas en la biopsia hepática de la fiebre Q, donde destacan la aparición de granulomas de diferenciación epitelioides, rodeados de un halo eosinófilo periférico, siendo este granuloma una lesión tan típica que el patólogo debe reconocerla como lesión que le induzca a la presunción diagnóstica.

La lesión histológica característica de la fiebre Q se encuentra en hígado y médula ósea. El examen microscópico de estos tejidos pone de manifiesto unos granulomas constituidos por polimorfonucleares, monocitos, eosinófilos y en ocasiones células gigantes, con una zona central clara y un halo de fibrina, que se considera casi patognomónico de esta enfermedad (198). La zona central clara corresponde a material lipídico probablemente secundario a degeneración celular. Estos granulomas se conocen como granulomas en *doughnut* y su hallazgo permite el diagnóstico de fiebre Q (211). A pesar del empleo de tinciones específicas y de microscopía electrónica no se ha observado el germen en los granulomas.

Respecto a la duración de esos granulomas se estima que persisten durante 2 o 3 meses (39). El estudio de la biopsia hepática aporta la observación de otras lesiones inespecíficas (17):

- Infiltrado inflamatorio mixto portal, con abundantes eosinófilos, que es autolimitado.
- Esteatosis moderada unilocular, de distribución preferentemente paraportal y *granulomatosa con ocasionales núcleos vesiculares de distribución periportal*.
- El escaso grado de necrosis parénquimatosa lo que refleja la discreta elevación de las transaminasas (96,97).
- Ocasionales imágenes de mitosis hepatocelular.
- Los sinusoides se caracterizan por moderadas ectasias difusas, con intensa hipertrofia e hiperplasia del sistema mononuclear fagocítico.

1.5.2.5 LESIONES CARDIACAS: no hay datos histológicos propios que permitan diferenciar la endocarditis por *coxiella burnetii* de la endocarditis producida por otras bacterias.

1.5.2.6 FIEBRE Q y S.I.D.A.: Existe un alto grado de riesgo para aquellos pacientes con títulos de HIV, que podrían estar favorecidos por la inmunosupresión celular, por lo que el médico clínico debe tomarlo en cuenta. Asimismo se han descrito casos de falta de respuesta de seropositividad a la *coxiella burnetii* en pacientes que padecen el S.I.D.A. Por lo tanto, la fiebre Q debe ser añadida al conjunto de enfermedades que ocurren frecuentemente durante la infección por HIV (19,122,18,200).

1.6 ETIOPATOGENIA

La fiebre Q es una enfermedad multisistémica con predilección por el hígado, el pulmón y las válvulas cardíacas. Al ser una enfermedad benigna y autolimitada, se dispone de pocos estudios histológicos que hayan demostrado también lesiones en otros órganos, como médula ósea, bazo, ganglios linfáticos, placenta y riñones (233,118).

La coxiella burnetii aparece en el torrente sanguíneo y en la orina, coincidiendo con el inicio de la sintomatología. La evolución natural de la enfermedad es hacia la desaparición del germen y la curación de las lesiones histológicas, aunque la coxiella burnetii puede quedar acantonada en riñón y corazón y posteriormente ser responsable de la forma crónica de la Fiebre Q.

La coxiella burnetii, se diferencia de otras rickettsias por su filtrabilidad, gran resistencia a agentes físicos y químicos (es más resistente que la mayoría de los microorganismos no esporógenos), no genera aglutininas para la prueba de Weil-Felix, no produce erupción cutánea en el hombre y puede transmitirse sin la intervención de vectores (6).

Morfológicamente no se distingue la fase I de la fase II, pero sí en cuanto a comportamiento químico y biológico (13).

Una característica distintiva de esta rickettsia es lo que se conoce como variación de fase (7,179). Coxiella burnetii expresa en su superficie un antígeno diferente según se encuentre en estado natural o tras repetidos pasajes por huéspedes inmunológicamente incompetentes (13). La fase I, virulenta, se aísla en *infecciones naturales o de laboratorio tanto del hombre como de otros animales*, mientras que la fase II, avirulenta, aparece durante el paso seriado de coxiella burnetii en embrión de pollo o en cultivos celulares (13,110). El mecanismo por el que coxiella burnetii pasa de una fase a otra es desconocido.

Se reconocen dos fases antigénicas (I y II), que son similares a la variación S a R de las salmonellas o brucellas. En el organismo de los animales o de las garrapatas, coxiella burnetii se encuentra en la fase I, mientras que después de varios pasajes en huevos embrionados (saco vitelino) se convierte en la fase II, que es avirulenta. Esta variación antigénica tiene importancia en el diagnóstico (234).

1.7 APORTACIONES AL DIAGNOSTICO DE LA FIEBRE Q

1.7.1 GENERALIDADES

El diagnóstico de fiebre Q en base a manifestaciones clínicas no es factible por la escasa especificidad de la sintomatología. Las exploraciones de rutina como análisis de sangre y de orina tampoco permiten establecer un diagnóstico. Con estas exploraciones pueden demostrarse alteraciones, que son características pero no diagnósticas de fiebre Q (12,7) .

En la mayoría de los enfermos se detecta una VSG acelerada y una elevación de enzimas hepáticas, en especial, de la gammaglutamiltranspeptidasa y de la fosfatasa alcalina. Cuando se trata de una endocarditis por *Coxiella burnetii* hay además anemia normocítica, normocrómica, hipergamma-globulinemia y hematuria.

Los exámenes radiológicos aportan pocos datos. La radiografía de tórax confirma la existencia de una neumonía, que radiológicamente se presenta como un infiltrado o como una condensación alveolar, única o múltiple, con o sin broncograma aéreo, sin ningún carácter distintivo.

La rickettsemia se mantiene durante el período febril, por lo que la sangre es el producto patológico de elección para efectuar el diagnóstico microbiológico. En el hombre enfermo es conveniente tomar dos muestras. La primera para Diagnóstico Directo, se hepariniza o desfibrina y se centrifuga, pues el número de rickettsias suele ser escaso y además, se eliminan los anticuerpos inhibidores presentes en el suero. De la segunda se extrae el suero para Diagnóstico Indirecto (216).

La fiebre Q se diferencia del resto de las rickettsiosis en que se transmite habitualmente por inhalación en lugar de por un artrópodo vector, no origina exantema, no va acompañada de un aumento del título de aglutininas en la reacción de Weil-Felix y produce a veces hepatitis granulomatosa crónica y endocarditis con formación de vegetaciones. Si se sospecha la presencia de esta enfermedad, puede realizarse el diagnóstico mediante técnicas de fijación del complemento e inmunofluorescencia indirecta.

1.7.2 DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO

1.7.2.1 DIRECTO

Se somete a tinción directa e inmunofluorescencia, aunque prácticamente carecen de valor por el escaso número de rickettsias.

Se tritura, se prepara para una suspensión especial (brain-heart infusión broth) y se inocula en medio de cultivo celular, huevo embrionado o animal de laboratorio para aislamiento.

1.7.2.2 AISLAMIENTO

La mejor forma de realizar diagnóstico etiológico de una enfermedad infecciosa consiste en el aislamiento del microorganismo causal. Desgraciadamente, las rickettsias son agentes biológicos que entrañan un grave peligro para el personal de laboratorio. El aislamiento de las rickettsias requiere la utilización de sistemas y métodos complejos, como la inoculación en embriones de pollo, cultivos celulares o animales de experimentación. Precisamente debido a la dificultad, la duración y el peligro que entraña el empleo de estas técnicas, rara vez se aplican para establecer el diagnóstico en un paciente determinado. No obstante, es imprescindible llevar a cabo el aislamiento y la identificación de estos microorganismos en los laboratorios de investigación (166.).

El aislamiento de *coxiella burnetii* precisa de cultivos celulares o de inoculación al animal de experimentación con riesgo de infección para el personal de laboratorio (134), por lo que la identificación del germen en muestras orgánicas no se utiliza en el diagnóstico de rutina de fiebre Q.

El aislamiento del agente se puede lograr con sangre febril, a veces con esputos y orina del hombre (193), así como también con materiales tales como leche, placentas y líquido amniótico de animales que se inoculan en animales de laboratorio (cobayas, ratones) y huevos embrionados. Los trabajos de aislamiento solo deben hacerse en laboratorios de alta seguridad.

Finalmente, y bien entendido que a falta de poder aislar el germen, el diagnóstico se debe basar, como recomienda Edlinger (73), sobre el estudio de la tasa de anticuerpos que, si está elevada o moderadamente anormal, aporte la confirmación demandada. Evidentemente, se debe enviar la muestra (suero problema) al laboratorio y pedir preferentemente un examen por IFI (inmunofluorescencia indirecta), ya que es la de mayor fiabilidad para el estudio de los anticuerpos.

1.7.3 DIAGNOSTICO SEROLOGICO

1.7.3.1 INDIRECTO

Con una parte del suero se realizan y se anotan los resultados, y se congela el resto a -20°C por si se necesita hacer más pruebas. Más tarde, se efectúa otra determinación con el objetivo de buscar un incremento significativo en el título de anticuerpos en el curso de la enfermedad o de la convalecencia. El tiempo de aparición de los anticuerpos es variable y depende del agente causal y del tipo de anticuerpos buscados, aspecto que se tendrá en cuenta para valorar la seroconversión.

La mayoría de las veces el diagnóstico de la fiebre Q se realiza *a posteriori* por técnicas serológicas. La técnica más empleada es la fijación del complemento, aunque algunos prefieren la IFI (inmunofluorescencia indirecta) o el enzimoimmunoanálisis (206,44). La realidad es que no existen grandes diferencias entre estas técnicas en cuanto a sensibilidad y especificidad (44,67,68,69).

Los resultados serológicos son distintos según se trate de una fiebre Q aguda o crónica. En la fiebre Q aguda se detectan anticuerpos frente al antígeno en fase II de *Coxiella burnetii*, mientras que la fiebre Q crónica cursa con un título elevado de anticuerpos frente al antígeno en fase I. En realidad existen anticuerpos frente a las dos fases en formas clínicas de fiebre Q, pero en la forma aguda predominan los anticuerpos de fase II y en la crónica los de fase I.

Así como, en presencia de un cuadro clínico compatible, un título de anticuerpos frente al antígeno en fase I de *Coxiella burnetii* igual o superior a 1/200 por la técnica de FC se considera diagnóstico de la forma crónica, para el diagnóstico de la forma aguda es necesario demostrar una seroconversión o un aumento significativo del título de anticuerpos frente al antígeno en fase II (69, 246).

1.7.3.2 INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

Recientemente se han desarrollado algunas pruebas más sensibles y específicas que las anteriores, entre las que se encuentran la inmunofluorescencia indirecta, la hemaglutinación pasiva, la microaglutinación y la aglutinación con látex, pero los reactivos necesarios para su realización no están al alcance de la mayoría de los laboratorios.

La demostración, mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta, de rickettsias en las muestras de biopsias practicadas en lesiones cutáneas constituye un método rápido y específico en el diagnóstico de la fiebre de las Montañas Rocosas, la sensibilidad y especificidad de este método es

relativamente alta.

La IFI permite mayor distinción de títulos muy altos (> de 1: 5120) que la IE. La IE parece ser el método de elección para estudios seroepidemiológicos de la fiebre Q; no obstante, para su uso en los diagnósticos serológicos clínicos necesita mayor confirmación (77,206).

Según Hunt (119), cuando no se dispone de suero del período agudo de la enfermedad para comprobar la seroconversión comparándolo con el suero de la convalecencia, puede ser útil la prueba de inmunofluorescencia indirecta para anticuerpos IgM con antígenos de la fase I y II. En el ensayo realizado en Australia se observó que todos los pacientes con fiebre Q daban resultados positivos alrededor de dos semanas después del inicio de la enfermedad, y de esa manera se pudo efectuar el diagnóstico con una sola muestra de suero.

1.7.4 ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE TECNICAS DE DETECCION DE ANTICUERPOS DE LA COXIELLA BURNETII

El conocimiento del desarrollo de diferentes clases durante el curso de una fiebre Q aguda es importante para el médico clínico para interpretar los resultados de los estudios serológicos del paciente. En este estudio, la aparición de anticuerpos frente a la fase I y II de coxiella burnetii ha sido seguido durante un año. Un total de 683 sueros de 191 pacientes con fiebre Q sintomática han sido evaluados por FC e IFI (IgM e IgG). Estos pacientes habían contraído fiebre Q aguda en el invierno de 1983 durante una epidemia que se confirmó por pruebas serológicas en 415 casos de fiebre Q. Como se demostró por FC, los anticuerpos frente a coxiella burnetii de fase II seguían elevados durante todo el período del estudio, mientras que los anticuerpos frente a los de fase I eran ligeramente detectables. A pesar de que la IFI era más sensible que la FC, la respuesta específica anti-IgG frente a coxiella burnetii de fase I y II dió el mismo perfil de anticuerpos igual que en la FC. Los títulos de IgM anti-fase I y II aparecían pronto pero desaparecían a las 10-12 semanas. Durante este período los niveles de anticuerpos antifase II eran más altos que los niveles de anticuerpos de la anti-fase I (131,240,69).

Una comparativa se ha desarrollado entre la prueba comunmente utilizada de FC y la recientemente desarrollada de la IFI en el diagnóstico precoz de la fiebre Q. Los 303 sueros estudiados eran de 181 pacientes que contrajeron fiebre Q durante un brote en 1983 en Suiza. Se han detectado anticuerpos IgM específicos por IFI en 53 % y 89 % de sueros obtenidos respectivamente después del inicio de la enfermedad. Con la FC, el diagnóstico no se puede hacer hasta la 2ª semana de la enfermedad. La IFI demostró ser más eficaz que la FC en la detección precoz de la fiebre Q. No sólo era más específica sino más rápida y más fácil de desarrollar, permitiendo un diagnóstico rápido sobre la base de resultados obtenidos con la muestra de un suero único (55,185).

Un nuevo método para la preparación de un diagnóstico antigénico eritrocítico de fiebre Q a gran escala, ha sido desarrollado; y el diagnóstico así obtenido resultó ser altamente específico y sensible. El uso combinado de fijación del complemento (FC) y la hemaglutinación pasiva ayuda a la efectividad del estudio serológico, no sólo porque asegura una detección más completa de anticuerpos de *coxiella burnetii* de fase I, en el hombre o en el ganado, pero también conduce a indicaciones más precisas sobre el tiempo de la infección (237).

Se ha empleado el método ELISA específico para anticuerpos IgG e IgM frente a *coxiella burnetii* de 208 muestras séricas recogidas entre 1983-1986 de 128 individuos sospechosos de tener fiebre Q, y de 1611 muestras séricas de individuos normales. Entre ellos había 2 pacientes con endocarditis por fiebre Q y 1 con miocarditis, otro hepatitis crónica, 3 con neumonía, 1 mujer que abortó un niño monstruoso, 38 veterinarios del estado, 26 trabajadores de granja, 21 personas empleadas en medicina veterinaria y 4 trabajadores de laboratorio. La comparación con la prueba de FC reveló que 46 (38%) de sujetos seropositivos con FC y 77 (60%) ELISA seropositivos con IgG y/o IgM. Entre los individuos normales, 22% tenían anticuerpos frente a *coxiella burnetii* por el método ELISA. Con la excepción de 2 títulos de FC de 1:2 y 1:8, todos los resultados positivos por FC fueron confirmados por ELISA. En los primeros estadios de infección por *coxiella burnetii* podía ser diagnosticado en 4 casos con una sola muestra de suero con la demostración de IgM específicos por ELISA antes de la aparición de anticuerpos por FC. En 9 pacientes con fiebre Q aguda y aumento de títulos de FC o niveles de IgG, en diagnóstico era posible con la 1ª muestra de suero demostrando por el método ELISA niveles altos de IgM. En los 2 casos investigados de endocarditis, títulos altos de FC frente al antígeno fase I de *coxiella burnetii* confirmó el diagnóstico de fiebre Q crónica (218).

1.8 TABLAS

Tabla 1.- Diagnóstico Indirecto. Inoculación experimental de las Rickettsias.

AGENTE (Aislamiento)	ANIMAL DE EXPERIMENTACION	MANIFESTACION CLINICA	MORTALIDAD	TEJIDOS AFECTADOS
R. Prowaseckii	Cobaya	Fiebre	-	Bazo, cerebro
R. Typhi	=	Fiebre, edema escrotal, eritema	-	Bazo, T. vaginalis
R. Rickettsii	=	Fiebre, edema, escrotral, hemorragia	+++	Bazo, T. vaginalis
R. Conorii	=	Fiebre, eritema, edama escrotal	+++	Bazo, T. vaginalis
R. Akari	=	Fiebre, eritema edema escrotal	+	Bazo, T. vaginalis
R. Tsutsugamushi	Ratón	Piel áspera, ascitis	+++	Bazo
Coxiella Burnetii	Cobaya	Fiebre	+	Bazo

Tabla 2.- Tiempo mínimo de aparición de anticuerpos detectables.

AGENTE	AGLUTINACION	RFC*	RWF**
R. Prowazeckii	5 días	7 días	7 días
R. Typhi	5 días	7 días	7 días
R. de Fiebres manchadas	?	8 días	5 días
Coxiella Burnetii	5 días	8 días	-

* RFC = Fijación del Complemento.
** RWF = Reacción de WEIL-FELIX.

Tabla 3.- Diagnóstico serológico de las enfermedades producidas por rickettsias en Estados Unidos.

Grupo	Enfermedad	Proteus	Reacción de Weil-Felix Título Demostrativo			Casos con Tit. Diag.	Ag. de Rickettsia	Pruebas de F. del Complemento con antígeno específico de tipo. Título Demostrativo			Casos con Tit. Diag.
			10° día	20° día	30° día			10° día	20° día	30° día	
Fiebre man- chada	Fiebre man- chada de las Montañas Rocosas	OX-19 OX-2	40 20	320 160	La mayor parte	R. rickettsii	20	160	80	La mayor parte	
	Rickettsiosis varioloide	OX-19 OX-2	0 0	0 0	Ninguno	R. akari	0	64	128	La mayor parte	
Tifus	Endémico (murino)	OX-19 OX-2	160 10	640 40	La mayor parte	R. mooseri	0	160	160	La mayor parte	
	Enfermedad de Brill- Zinsser	OX-19 OX-2	160 0	20 0	Poco fre- cuente	R. prowazekii	1280	640	320	La mayor parte	
	Fiebre Q	OX-19 OX-2	0 0	0 0	Ninguno	C. burnetii	10	80	160	La mayor parte	

1.9 ESTUDIOS INMUNOLOGICOS: ASPECTOS CLINICOS Y TECNICOS RECIENTES

1.9.1 RESPUESTA INMUNOLOGICA

La respuesta inmunológica en estudios llevados a cabo en fiebre Q aguda, crónica y en vacunados, haciendo un análisis de la respuesta de anticuerpos frente a antígenos de fase I y II de *coxiella burnetii* medidos por IFI en IgM, IgG o IgA o por FC en pacientes con fiebre Q aguda y crónica y en vacunados o en sujetos con pruebas cutáneas. En la fiebre Q aguda (primaria), los anticuerpos IgM específicos frente a antígenos de fase I son detectados en la convalecencia con la presencia de anticuerpos IgM, IgG, IgA y anticuerpos de FC frente al antígeno de fase II. Los anticuerpos IgM específicos pueden persistir al menos durante 678 días después del comienzo de la enfermedad (246). Los pacientes con fiebre Q crónica no tenían anticuerpos IgM específicos frente a los antígenos de fase I y II, o los tenían a niveles muy bajos; los niveles altos de anticuerpos específicos en IgG e IgA, junto con anticuerpos FC frente a fases antigénicas, parecían ser características. La respuesta serológica en los seronegativos, vacunados es principalmente al antígeno de fase I en la fracción IgM, y en grado menor al antígeno de fase II por FC y en IgM e IgG. En sujetos con falsos seropositivos anteriores a la vacunación mostraron respuestas con anticuerpos IgA e IgG específicos para el antígeno de fase I y para FC y respuesta IgG para antígenos de fase II. *Se observaron perfiles de anticuerpos similares en pacientes con seroconversión posterior a las pruebas cutáneas positivas.*

La fase de variación de *coxiella burnetii* es debida a la modificación de los lipopolisacáridos (LPS), un fenómeno análogo al cambio de fino a grueso en la *variación de los LPS de las bacterias entéricas gram negativas*. Las enterobacterias virulentas normalmente tienen LPS finos y resisten la muerte sérica, asimismo los mutantes no virulentos de los LPS gruesos son sensibles al complemento mediador de muerte sérica. Igual que las bacterias gram negativas, los variantes de fase de LPS finos de *coxiella burnetii* son virulentos, mientras los variantes de LPS gruesos no lo son. Se han estudiado los efectos del suero humano sobre los variantes LPS de la cepa Nueve Millas de *coxiella burnetii*. Parecido a las bacterias gram negativas los LPS finos e intermedios de los variantes de fase de *coxiella burnetii* eran resistentes a la muerte sérica por el complemento mediador, mientras que los variantes de los LPS fueron muertos por el complemento sérico. Aunque los variantes LPS finos e intermedios eran resistentes al suero, diferían en sus interacciones con el sistema del complemento. Los variantes LPS intermedios activaban el complemento y ligaban C3b. Los variantes LPS gruesos activaban el complemento por la vía alternativa, mientras que los intermedios lo hacían por la vía clásica. Esto explica la naturaleza no virulenta de los variantes LPS gruesos de *coxiella burnetii* y sugiere que las diferencias en los LPS de la estructura de *coxiella burnetii* afecta las interacciones de los variantes de fase de los LPS con el sistema complemento (243).

1.9.2 ESTUDIOS SEROLOGICOS. APORTACIONES RECIENTES

En nuestro país (Provincia de Soria) se ha comunicado que la prevalencia es del 38% en el área estudiada, el 32,7% en hombres y el 8,8% en mujeres. El estudio ha sido efectuado con una técnica de inmunofluorescencia indirecta (214,53,235).

Estudios serológicos efectuados en el ganado demuestran que la fiebre Q es un riesgo potencial del personal trabajador en contacto con pequeños ruminantes. Un total de 104 corderos y 102 cabras fueron objeto de estudio a su llegada, así como de una cuarentena de un período de 2 semanas, analizando el suero para investigar anticuerpos por FC y por microaglutinación. Se han comparado y analizado los 2 estudios para su seroconversión. Sobre la base de la prueba de FC, 14 corderos y 3 cabras fueron considerados positivos; esto incluía 7 corderos y 2 cabras que tuvieron seroconversión durante el período de cuarentena. Al contrario, 1 cordero y 5 cabras fueron positivos por la prueba de MA, que también detectó la seroconversión de 1 cordero y 1 cabra. El uso de ambas pruebas para el seguimiento serológico de la fiebre Q en corderos y cabras aumentó la probabilidad de detección. La práctica de medidas de seguridad también son necesarias para reducir el riesgo de transmisión de la enfermedad (222,178).

En el sur de Francia se han examinado 325 sueros humanos por medio de IFI. El 18% de los sueros tenían anticuerpos a R. Conorii, con una prevalencia significativamente más alta (26%) en áreas urbanas y suburbanas que en las áreas semirurales (16%). Esto apoya el punto de vista de que en el sur de Francia, que la prevalencia más alta corresponde a la fiebre manchada del mediterráneo. El 5% de los sueros tenían anticuerpos a coxiella burnetii en esa área, en la que la fiebre Q es endémica (199).

La capacidad para inducir la formación de anticuerpos en animales de laboratorio y en ganado de células de coxiella burnetii ha sido comparada para demostrar una reacción de tipo de hipersensibilidad retardada en ratones y conejos y un efecto protector en ratones. En todas las especies animales probadas, las mismas dosis de células CB I-CM han inducido bajos niveles de ambas fases I y II de anticuerpos en la microaglutinación (MA) que las células CB I en distintos intervalos en la postinmunización. Por lo tanto para la demostración de la reacción de DTH en conejos inmunizados con preparaciones distintas de coxiella burnetii, menores dosis de CB I que de células de CB I-CM eran necesarias, las células de CB causaron reacción inflamatoria a dosis bajas incluso en los ratones de control. En ratones inmunizados con células CB I y CB I-CM, pero no con extracto de ácido tricloracético para células CB I intactas, la reacción DTH ha sido demostrada así como la protección del desafío virulento de la fase I. TCAE de células intactas de CB I eran protectoras en ratones aún a dosis menores que TCAE de células CB I-CM. En pacientes que padecieron fiebre Q desde hace un año, proporciones altas de reacciones cutáneas positivas y de anticuerpos respondieron con títulos geoméricamente más altos de anticuerpos de fase II MA fueron demostrados después de la administración cutánea de TCAE que de TCAE-

CM. Cuando individuos sin evidencia de haber padecido fiebre Q han sido vacunados con TCAE o TCAE-CM, la primera preparación no sólo causó proporciones más altas de reacción tanto general como local, pero también las reacciones de respuesta de anticuerpos de fase II MA y positiva de ST, como ha sido probado con TCAE tres meses después de la vacunación y de respuesta de anticuerpos de mayor proporción de la fase II MA (126,127).

Utilizando el método ELISA han sido estudiadas diferentes concentraciones tratadas químicamente (por oxidación del potasio por hidrólisis de ácido suave) de corpúsculos de fase I de coxiella burnetii y concentraciones naturales (no tratadas) de fase I y II, para la detección de anticuerpos de ambas fases: I (dirigida al antígeno I) y II (dirigida al antígeno II) en el suero de enfermos convalecientes de fiebre Q. Relativo a los valores de absorción, el más sensible era el antígeno obtenido por hidrólisis con ácido suave (0.1 mol/l HCl de corpúsculos de fase I durante 30 minutos a 100°C) seguida de corpúsculos de antígenos de fase I (tratados con 0.01 mol/l de potasio durante 4 horas a 45°C). La fase natural I y fase II de corpúsculos de coxiella burnetii dieron una absorción más baja en algunos sueros sin distinguir el paso del 6° huevo (EP 6 o EP 3 en fase I) del EP 162 o desde los controles negativos (129).

Se ha desarrollado un estudio con método ELISA (53) para detectar IgG frente a coxiella burnetii de fase II. Se obtuvieron 213 muestras de suero de pacientes que habían padecido de fiebre Q un año antes y 301 muestra de sangre de individuos de 6 localidades suizas fueron estudiados por el método ELISA, por IFI y por FC. Los anticuerpos frente a coxiella burnetii fueron detectados en 202 (94.8%), 193 (90.6%) y 166 (77.8%) de los 213 pacientes con fiebre Q respectivamente. De las muestras de suero de la sangre de los donantes, el método ELISA mostró mayor porcentaje de positividad que por IFI y FC. La alta especificidad de los tres métodos ha sido confirmada por muestras séricas dobles de 36 pacientes con neumonía aguda de origen viral o bacteriano. En estos casos, los resultados serológicos eran negativos por los 3 métodos, excepto para 3 casos de fiebre Q incluidos como controles positivos (186).

	Reacción de IF Antígeno de Grupo			Reacción de Weil-Félix		
	Tífus	F. Botonosa	Fiebre Q	OX-19	OX-2	OXK
Tífus epidémico	+++	0	0	+++	+	0
Tífus murino	+++	0	0	+++	+	0
F. Botonosa	0	+++	0	+++	+++	0
Fiebre Q	0	0	+++	0	0	0

Reacción de IF y de Weil-Félix (Rickettsiosis y Fiebre Q) (33).

En un estudio publicado en Febrero de 1986 in The Lancet por Marrie y otros, en el cual aseguran que se producen anticuerpos frente a los antígenos de

coxiella burnetii de Fase I y II durante la infección por dicho germen. Generalmente en la FC (fijación del complemento) la respuesta de anticuerpos frente a antígenos de fase I es baja en infecciones autolimitadas (229). Un título de 1/200 en FC de antígeno de fase I está relacionado con fiebre Q crónica, especialmente cuando cursa con endocarditis (238).

1.9.3 CARACTERISTICAS ANTIGENICAS DE COXIELLA BURNETII

La fiebre Q se distingue de las demás rickettsias por diversas características. Las cepas norteamericanas se comprobó que atravesaban los filtros adecuados para bacterias, y la rickettsia recibió por este motivo el nombre de Rickettsia Diapórica, pero el nombre Rickettsia Burnetii dado para las cepas australianas tenía prioridad. No forma toxina, es más resistente al calor y a la desecación que las demás rickettsias, y es única dentro del grupo en el sentido de que la transmisión por artrópodos no es un eslabón esencial de su diseminación. Inmunológicamente es diferente de las demás rickettsias productoras de enfermedad humana para justificar que se le dé categoría independiente, y se conoce como coxiella burnetii.

Como las demás rickettsias, crece bien en saco vitelino de huevo de gallina embrionado y puede cultivarse en diversos tipos de tejidos. Los cobayas pueden infectarse y la infección no causa síntomas o acompañarse de reacción febril, pero hay una respuesta inmunológica específica.

La coxiella burnetii aparentemente se presenta en dos fases antigénicas. La que ocurre en forma natural, la fase I (virulenta), contiene el complemento antigénico total, mientras que la fase II, que aparece bajo condiciones de cultivo en laboratorio, carece aparentemente de los antígenos de superficie que están presentes en la fase I. La fase II puede regresar a la fase I después de pasar por animales. La variación de la fase I a la fase II se acompaña por reducción en la virulencia y susceptibilidad aumentada a la fagocitosis y probablemente es análoga a la variación S-R de otras bacterias. Todos los microorganismos coxiella burnetii de la fase I parecen ser antigénicamente homogéneos: en el antígeno de la fase I, como vacuna, tiene una potencia protectora elevada. El antígeno usado para la fijación del complemento es el de fase I de coxiella, cultivado en saco vitelino: las cepas de Henzerling y de la fiebre de Nueve Millas se ha usado extensamente con este propósito.

1.9.4 ENDEMIAS. ENCUESTAS SEROLOGICAS

En encuestas serológicas efectuadas en algunas áreas endémicas se ha comprobado una apreciable proporción de reactores entre la población bovina, caprina y ovina. En un estudio seroepidemiológico realizado en Colombia, 57% de

482 vacas lecheras tenían anticuerpos a la prueba de fijación del complemento (142). En California, se examinaron serológicamente 2097 ovinos y 1475 caprinos de varias procedencias, con 24 y 57% de reaccionantes respectivamente en estas dos especies (209). En Francia, mediante encuestas serológicas se ha comprobado que en algunos departamentos la prevalencia de reaccionantes es de 15% en bovinos y 20% en ovinos y caprinos.

El hallazgo de anticuerpos para coxiella burnetii en animales silvestres es también frecuente. De 759 roedores pertenecientes a 15 especies y examinados por la prueba de microaglutinación, 3% fueron seropositivos, y de 583 aves de vida libre, 20% resultaron reaccionantes (205). En la India, de 342 aves, resultaron reaccionantes 1,2% y de 91 animales silvestres terrestres, 14,3% (250).

Hunt apunta que en la prueba de fijación del complemento (FC) con antígeno en fase II detectará la infección en un 65% de los pacientes en la segunda semana de la enfermedad y en un 90%, alrededor de la cuarta semana. Cuando no se presentan complicaciones, los pacientes raramente reaccionan a la FC con antígeno en fase I. En los casos de endocarditis, en cambio, los títulos a esta fase son altos, por lo que esta prueba (en fase I) es de utilidad en la convalecencia para descubrir posibles complicaciones. Se dispone de varias pruebas de aglutinación (aglutinación estándar, aglutinación microscópica, aglutinación-resuspensión, prueba capilar). En cerca de un 50% de los pacientes se puede demostrar la presencia de aglutininas al fin de la primera semana de la enfermedad y en 92%, en la segunda semana. La prueba de aglutinación capilar de Luoto, para la que se utiliza antígeno en fase I teñido con hematoxilina, es muy útil para investigaciones epizootiológicas, ya que puede usarse para muestras de leche. Se puede emplear también la inmunofluorescencia indirecta y el radioinmunoensayo de precipitación.

1.9.5 EST. COMPARADOS DE OTROS INVESTIGADORES

Peter y sus colaboradores (185,186) desarrollan un estudio diagnóstico comparado entre la FC* y la IFI** en el diagnóstico precoz de la fiebre Q, comprobando que la IFI es superior a la FC en la detección de la fiebre Q, no sólo era más específica sino más rápida y simple de desarrollar, permitiendo un diagnóstico inmediato sobre la base de resultado obtenido con una muestra de suero (53,235).

La detección de anticuerpos IgM frente a fase II de coxiella burnetii a una dilución >1:20 se considera indicativa de infección activa o reciente (242,80). Según este estudio, afirman que con la IFI se puede comprobar la presencia de anticuerpos IgM a los 3 días de la presentación de los síntomas en el 53% de los casos y el 89% en la segunda semana de enfermedad (ver gráfica 1).

*FC = Test de Fijación del Complemento.

**IFI = Test de Inmunofluorescencia Indirecta

Chavanet y sus colaboradores (44), en un estudio comparado de 1052 (ver tabla 1) sueros de personas del medio rural de la Côte d'Or, asegura haber obtenido una tasa global de seropositividades de un 4,4%. La IFI (inmunofluorescencia indirecta) ha sido ocho veces más sensible que la FC (fijación del complemento) y se han comparado los resultados de las 2 fases antigénicas de la coxiella. Un título de 1/20 ha sido considerado como positivo (74).

En un estudio de J.G. Hunt (119) de muestras de sangre recogidas en varios períodos de tiempo de 30 ganaderos con diagnóstico clínico de fiebre Q, todas las muestras han sido analizadas por FC e IgM específica frente a fase I y II de coxiella burnetii con una técnica de IFI. De los pacientes estudiados 22 tenían títulos altos de anticuerpos por el método de FC y que habían generado IgM específica, y 4 pacientes con títulos altos en período de convalecencia no se les había analizado en la fase aguda de la enfermedad. Cuatro individuos que no mostraban títulos altos con FC no produjeron títulos medibles de IgM específica. Todos los pacientes con fiebre Q dieron resultados positivos de IgM específica 2 semanas después de aparecer los síntomas. La IgM frente al antígeno de fase I ha persistido durante 27 semanas en un paciente, pero IgM específica frente al antígeno de fase II no se detectaba después de las 17 semanas. La estimación de IgM específica de fiebre Q ha sido probada su utilidad para confirmar infecciones cuando solo se obtiene muestra de sangre de pacientes convalecientes.

Las experiencias del pasado han demostrado, no obstante, que las muestras de sangre de enfermos en fase aguda de la enfermedad no se analizan, ya que los anticuerpos IgM persisten largos períodos a distintos niveles después de la infección, es virtualmente imposible determinar con exactitud cuando se producen los anticuerpos en el período de convalecencia de la enfermedad (161).

Según Lennette (137), el procedimiento diagnóstico más fiable para el diagnóstico de rickettsias es la IFI (inmunofluorescencia indirecta). Podría ser utilizada con antígenos no purificados. Las reacciones positivas aparecen al 8° día de la enfermedad. De todas formas la patología de la fiebre Q necesita del uso simultáneo de antígenos de la ornitosis, de mycoplasma pneumoniae y de ciertos virus respiratorios para establecer el diagnóstico diferencial. Edlinger (73), en su estudio de las Posibilidades y Límites de la Serología en el Diagnóstico de las Rickettsiosis, afirma en sus conclusiones que el diagnóstico serológico de las enfermedades rickettsiales necesita antígenos purificados y estandarizados y la interpretación de resultados es discutible.

La IFI (inmunofluorescencia indirecta) parece ser la técnica más eficaz en el diagnóstico tanto precoz como en la detección para estudios retrospectivos de la fiebre Q. No solo es más específica sino también más rápida y simple en su uso, permitiendo un diagnóstico sobre la base de los resultados obtenidos con una sola muestra de suero. La IFI detecta anticuerpos IgG e IgM frente a fase I y II de coxiella burnetii, y por lo tanto provee un procedimiento adecuado y eficaz en el

*FITC goat anti-human IgM conjugate (Biomérieux, France) was used as conjugate.

**Para todas las pruebas ha sido utilizado el antígeno de C. Burnetii de fase II (Laboratoire Pasteur).

diagnóstico de manifestaciones crónicas de la fiebre Q como la hepatitis granulomatosa y endocarditis secundarias a la fiebre Q (181).

1.9.6 ASPECTOS INMUNOLOGICOS DE LOS BROTES EPIDEMICOS DE FIEBRE Q

En el otoño de 1983 hubo un importante brote epidémico de fiebre Q en Valais (Val de Bagnes, 4562 habitantes, Suiza) que fué provocada por corderos que habían pasado el 8 de Octubre. Tres semanas después de su paso por la zona empezó la epidemia bruscamente en forma de bronconeumopatía aguda (219).

De los 415 casos de fiebre Q diagnosticados (ver tabla 3) en esta ocasión, 191 (46%) eran muy sintomáticos (ver gráfica 2). Los 224 casos restantes no habían sido estudiados y fueron analizados a través de un screening de 3000 individuos entre la población del valle.

Los resultados obtenidos del estudio de una epidemia semejante indica que en ciertas regiones suizas, la fiebre Q es más frecuente de lo que se sospechaba. Las nuevas técnicas de laboratorio, más precisas (p. ej. IFI) permitirá en el futuro un diagnóstico más preciso de esta enfermedad.

Estas epidemias de fiebre Q muestran una nueva faceta de la importancia de una colaboración más estrecha entre los médicos y veterinarios en caso de zoonosis. Solo esta colaboración de los especialistas con los representantes de la salud pública y con los veterinarios permitirá unos progresos en un futuro próximo.

En un estudio de G. Dupuis (67), sobre presencia de anticuerpos de IgG en el suero de 4009 casos, confirma una infección antigua por coxiella burnetii. Las pruebas de IFI se han desarrollado por el método descrito por Phillip de anti-IgG e IgM (22). Un título igual o superior a 1/20 para IgG, en ausencia de IgM específica, ha sido considerado como diagnóstico de una infección antigua de fiebre Q.

La (tabla 4) muestra la distribución geográfica de sueros positivos entre los 4009 casos analizados. Se constata que el 31,7% de la población tiene anticuerpos IgG frente a coxiella burnetii, mientras que las otras 3 regiones tienen el 21,2% de media.

Aunque ha sido descrita clásicamente como enfermedad que afecta más a los hombres sobre todo profesionales (ganaderos, carniceros, veterinarios) (120) que a las mujeres (81), esta tendencia ha sido verificada en este estudio (ver tabla 5).

En el caso de clasificación por edades, (ver tabla 4), de las personas portadoras de anticuerpos anti-coxiella burnetii, muestra que la inmunidad a la fiebre Q aumenta regularmente con la edad (69,236).

El último brote epidémico registrado en España, fué en Junio de 1992, en un campamento militar en la provincia de Burgos. Los casos confirmados en los expuestos fué del 53.73%. Los autores señalan que la coxiella burnetii es la 2ª causa de neumonía adquirida en la comunidad (251).

La puesta en evidencia de IgG anti-coxiella burnetii por IFI (inmunofluorescencia indirecta) parece ser actualmente uno de los métodos lo más sensible y específico para estudiar la inmunidad de una persona o una población. Esta técnica no solamente permite un diagnóstico más frecuente y más rápido sino igualmente, un tratamiento más precoz. Siendo habitualmente benigna en su fase aguda, no obstante en su forma crónica podría conducir a complicaciones como en los casos de endocarditis por coxiella burnetii (108).

1.10 TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1

RESULTADOS OBTENIDOS POR INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA EN CAMPEÑINOS Y GANADEROS							
IF	0	1/20	1/40	1/80	1/160	Total	% Positivos
G1	923	6	31	4	2	966	4,4%
G2	28	2	6	2	1	39	28%
G3	36	3	7	-	1	47	23%
						1052	

Tabla 2

DESARROLLO Y PERSISTENCIA DE ANTICUERPOS DE FIJACION DEL COMPLEMENTO Y GLOBULINA IgM ESPECIFICA FRENTE A LA FIEBRE Q.				
Nº Paciente	Dias después de los Síntomas	Títulos Totales de Anticuerpos por FC	IgM Específica de Fiebre Q por IFI	
			Fase I Antígeno	Fase II Antígeno
Infección primaria con seroconversiones				
1	7	<4	<10	<10
	14	512	160	640
	70,98	>2048	40	40
	154	512	<10	<10
	238,280,336	128	<10	<10
2	3	<4	<10	<10
	28	256	640	40
	56	256	10	<10
3	<7	<4	<10	<10
	21	64	160	160
	35	64	160	10
	98	64	10	<10
4	<7	<4	NT	NT
	14	<4	<10	<10
	35	64	40	160
5	189	32	<10	<10
	<7	<4	<10	<10
6	63	16	160	160
	<7	<4	<10	<10
7	21	64	160	40
	<7	<4	<10	<10
8	14	128	2560	640
	<7	<4	NT	NT
	21	512	640	40
9	70	512	160	40
	105	512	160	<10
	4	<4	NT	NT
10	14	<2048	640	640
	203	<2048	<10	<10
10	<7	<4	<10	<10
	21	512	2560	160

Nº Paciente	Días después de los Síntomas	Títulos Totales de Anticuerpos por FC	IgM Específica de FiebreQ por IFI	
			Fase I Antígeno	Fase II Antígeno
11	56	512	2560	10
	7	<4	640	160
	14	1024	640	40
12	350	64	<10	<10
	5	<4	<10	<10
	21	256	160	160
13	18	964	40	<10
	<7	<4	<10	<10
	14	256	640	160
14	56	128	40	40
	791	4	<10	<10
	3	<4	640	160
	11	64	640	640
15	203	32	<10	<10
	9	<4	40	10
16	63	256	40	160
	13	<4	<10	<10
	17	16	40	40
17	35	1024	640	640
	<7	<4	<10	<10
	28	16	2560	40
18	<7	<4	10	<10
	35	32	160	40
19	Preinfección	<4	<10	<10
	14	128	2560	640
20	Preinfección	<4	<10	<10
	14	32	160	40
Sin infección aguda	21	512	40	10
	119	512	40	40
	259	128	<10	<10
	315	512	<10	<10
	567	64	<10	<10
22	70	64	160	160
	91	64	160	40
	623	4	<10	<10
23	21,70	512	640	640
	245,343,399,420	64	<10	<10
24	28,42	256	640	640
	63	256	160	160
25	14	32	160	160
	63	<2048	40	40
26	10	8	10	10
	21	1024	2560	640
Con fiebre Q previa	27	16	<10	<10
	28	<7,21	<10	<10
	29	5,14	8	<10
	30	<7,21	128	<10

Tabla 3

Distribución geográfica de 415 casos de fiebre Q

Pueblos	N° de Casos/		
	N° de habitantes	Estudiados / %	
Región A			
Montagnier	67 / 187 =	35,8%	
Champsec	35 / 154 =	22,7%	
Le Châble - Villette	153 / 688 =	22,2%	379/1796=21,1%
Prarreyer - Vresegères	59 / 318 =	18,5%	
Lourtier	50 / 322 =	15,5%	
Le Cotterg	15 / 127 =	11,8%	
Región B			
Sarreyer	9 / 133 =	6,7%	
Bruson	7 / 164 =	4,2%	
Verbier-Médières y otros pueblos	20 / 943 =	2,1%	36/1240= 2,9%
Total			415/3036=13,7%

Tabla 4

Clasificación por regiones de los habitantes portadores de IgG anti-Coxiella Burnetii en Valais.

Lugar	N°. de Positivos/ N°. de Habitantes Controlados	% de Positivos
DISTRITO D'ENTREMONT:		
- Val de Bagnes	824 / 2337	35,2%
- Verbier	63 / 493	12,8%
- Sembrancher	41 / 120	34,2%
- Orsières	95 / 281	33,8%
Total	1023 / 3231	31,7%
CENTRO DE TRANSFUSION, VALAIS:		
- Región de Martigny (Bajo-Valais)	41 / 143	28,7%
- Región de Sion (Valais-Central)	48 / 354	13,6%
- Región de Viège (Alto-Valais)	76 / 281	27,0%
Total	165 / 778	21,2%

Tabla 5

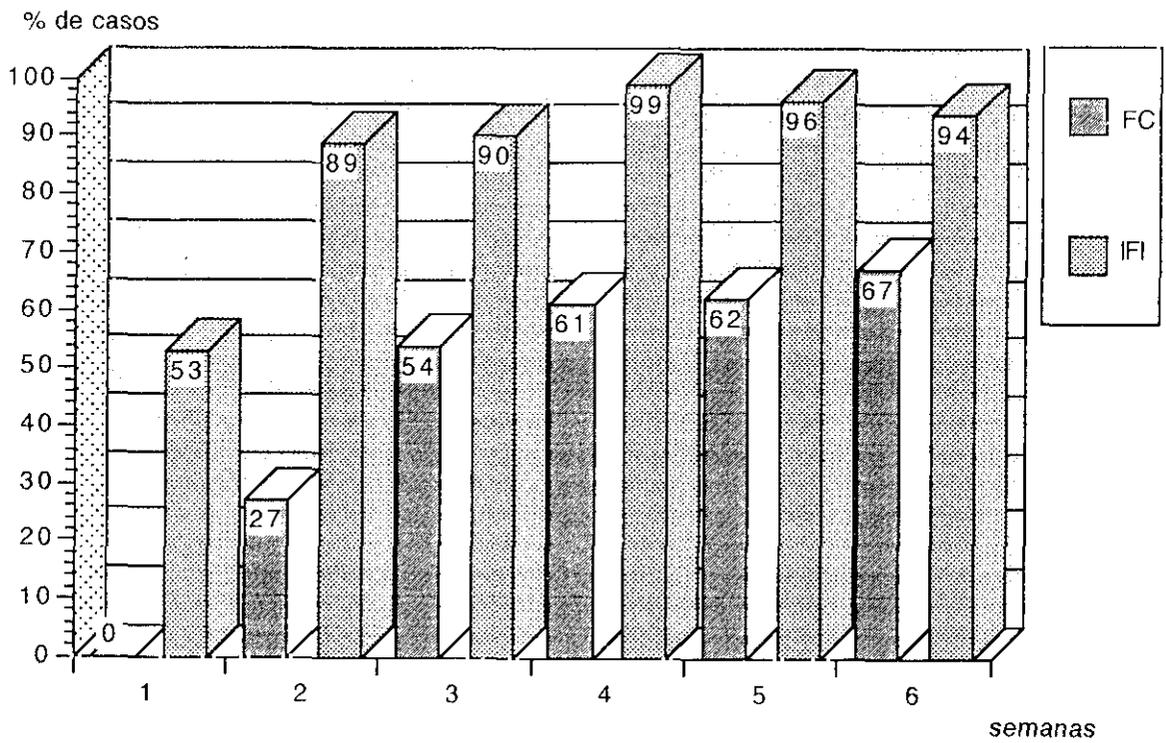
Clasificación por Sexo de habitantes portadores de IgG anti-Coxiella Burnetii en Valais.

Lugar	Nº. de Positivos/ Nº. de Hombres Controlados		%	Nº. de Positivos/ Nº de Mujeres Controladas		%		
DISTRITO D'ENTREMONT:								
- Val de Bagnes	492	/	1436	34,3%	395	/	1394	28,3%
- Sembrancher	16	/	54	29,6%	25	/	66	37,9%
- Orsières	39	/	116	33,6%	56	/	165	33,9%
Total	547	/	1606	34,1%	476	/	1625	29,3%
CENTRO DE TRANSFUSION, VALAIS:								
- Región de Martigny	26	/	90	28,9%	15	/	53	28,3%
- Región de Sion	38	/	255	14,9%	10	/	99	10,1%
- Región de Viège	56	/	199	28,1%	20	/	82	24,4%
Total	120	/	544	22,1%	45	/	234	19,2%
Total General	667	/	2150	31,0%	521	/	1859	28,0%

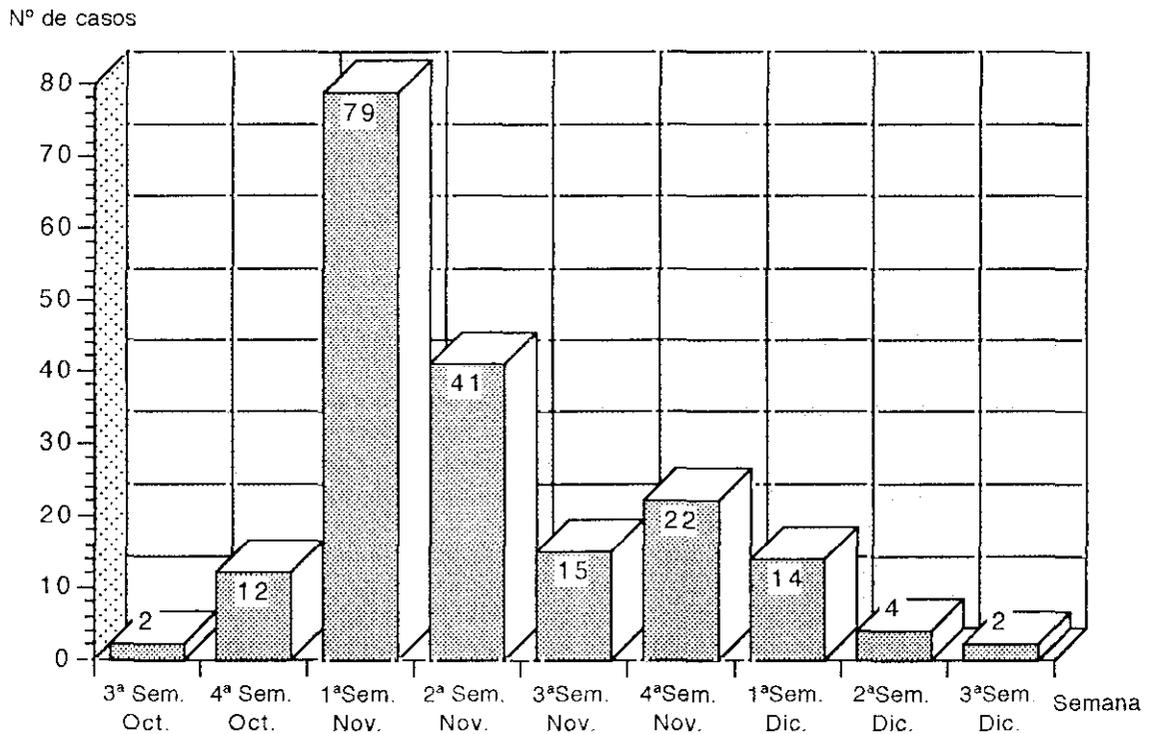
Tabla 6

Clasificación por grupos de Edad de habitantes portadores de IgG anti-Coxiella Burnetii en Valais.

Edad	Nº de Positivos/ Nº habitantes controlados en l'Entremont		%	Nº de Positivos/ Nº habitantes controlados en los centros de trasfusión		%		
<20	176	/	755	23,3%	35	/	233	15,0%
20-29	155	/	547	28,3%				
30-39	174	/	574	30,3%	44	/	219	20,1%
40-49	168	/	517	32,5%	37	/	157	23,6%
50-59	152	/	404	37,6%				
>60	184	/	434	42,4%	49	/	169	29,0%



Gráfica.- Comparación de resultados entre tests de Fijación del Complemento y la Inmunofluorescencia Indirecta en el diagnóstico precoz de la fiebre Q en 181 casos.



Gráfica 2.- del estudio de un brote epidémico de Fiebre Q en una Comarca Rural de Suiza.

1.11 CUADROS CLINICOS DE LA FIEBRE Q

1.11.1 CLASIFICACION DE LAS RICKETTSIAS

RICKETTSIOSIS: Clasificación.-

1.- TIFUS EXANTEMATICO EPIDEMICO: ENFERMEDAD DE BILL-ZINSER.	R.Prowazeckii.
2.- TIFUS ENDEMICO (MURINO):	R.Typhi.
3.- FIEBRES MANCHADAS DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS:	R.Rickettsii.
4. "RICKETTSIAL POX" o TIFUS PUSTULOSO:	R.Akari.
5.- "SCRUB TIFUS" o FIEBRE DE LAS MALEZAS:	R.Tsutsugamushi.
6.- FIEBRE DE LAS TRINCHERAS (ROCHALIMAEA).	
7.- FIEBRE Q (QUERY o de QUEENSLAND):	C.Burnetii.

1.11.2 CLINICA DE LA FIEBRE Q

La coxiella burnetii, agente etiológico, de la Fiebre Q, constituye una excepción no solo clínica, sino también patogénica (7). La puerta de entrada puede ser muy variable y, aunque pueden intervenir artrópodos vectores, la vía respiratoria (inhalación) es la más frecuente (56,234). Si bien los casos graves no son frecuentes, cuando sobreviene algún caso de muerte, ésta suele deberse a una neumonía similar a un proceso por virus o clamydias. La hepatitis y la endocarditis son otros componentes dominantes de los casos graves de Fiebre Q.

1.11.3 SINTOMATOLOGIA Y CUADROS CLINICOS

La sintomatología de la fiebre es polimorfa (189). Dos grandes patrones merecen ser descritos:

- Estado febril severo con neumopatía atípica que es la Forma Aguda.
- Estado febril en el cual la fiebre es aislada y muy prolongada en el tiempo, siendo todo síntoma de enfermedad, por lo tanto se la cataloga como Forma Crónica.

1.11.3.1 FORMA AGUDA

Tiene un período de incubación de unos 20 días, con un comienzo insidioso y más rara vez tiene un comienzo brusco. La fiebre persistente o recurrente es a veces el único síntoma, pero en ocasiones va acompañada de síntomas que asemejan un cuadro gripal. Puede aparecer tos no productiva con dolor torácico. Aunque se ha estado considerando como una infección pulmonar, realmente se trata de una infección sistémica con ligera afectación del parénquima pulmonar, como revelan las imágenes de pulmón a rayos X. Es frecuente que se asocie una hepatitis. La fiebre dura 10-12 días y la convalecencia es larga. La mortalidad es muy baja, incluso sin tratamiento.

La enfermedad en el hombre se instala bruscamente con fiebre, escalofríos, sudoración profusa, malestar, anorexia, mialgias y a veces náuseas y vómitos. La fiebre es remitente y suele durar entre 9 y 14 días. Un síntoma prominente de la enfermedad es una intensa cefalalgia y es frecuente un dolor retroorbital. En cerca de la mitad de los pacientes se descubre por radiografía una neumonitis, con manifestación clínica de una tos leve, expectoración escasa y a veces dolor torácico. Cerca del 50% de los pacientes presentan trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, y diarrea). En contraposición a las demás rickettsiosis, en la fiebre Q raramente ataca a niños menores de 10 años de edad. La enfermedad es más seria en personas con más de 40 años de edad. La mortalidad es inferior al 1%. No obstante, se pueden presentar neumonías por fiebre Q con evolución fatal (152).

Neumopatía Atípica: descripción básica:

- La incubación varía de 10 días a tres semanas.
- El debút de la enfermedad es brutal y claro. La fiebre es de 40°C asociada a una sensación de mal estar general.
- El período de estado, el cortejo infeccioso es muy rico en síntomas.
- La fiebre se mantiene en meseta a 39°C. Sudoración profusa, que obliga al cambio de las sábanas de la cama. Esta fiebre puede persistir en meseta durante 15 días si no es tratada.
- Las cefáleas acompañan a la fiebre, con mialgias y artralgias.
- La anorexia y la astenia están presentes.
- El patrón respiratorio es el único elemento encontrado que se asocia al cuadro infeccioso.
- En el plano funcional hay una ligera tos seca, raramente asociada a una mínima expectoración limpia.

- En el examen del aparato respiratorio puede haber una discreta inflamación faringoamigdalal.
- La radiología de tórax la pone en evidencia (225,187):
 - opacidades en ángulos costodiafragmáticos.
 - infiltrados perihiliares, o aspecto de neumonía sistemizada.
 - a veces signos de reacción pleural.
 - la discordancia radioclínica es el hecho habitual.
- En el resto del examen se averiguará:
 - una disociación del pulso y la temperatura.
 - signos cutáneos a nivel de tórax y de cintura escapular.
 - esplenomegalia, no es constante en esta forma de la enfermedad.
- Sobre el plano biológico:
 - en el hemograma se evidencia una leucopenia, después una leucocitosis
 - la VSG está aumentada.
- La evolución: En ausencia de tratamiento antibiótico, la defervescencia febril disminuye en general al 8º día y se hace por lisis. La evolución en 15 días se hace hacia la convalecencia, dejando el sujeto asténico de forma prolongada, donde existe la posibilidad de recaídas dando el aspecto de fiebre ondulante.

1.11.3.2 FORMA CRONICA

Puede aparecer meses o años después (95) del proceso agudo y se manifiesta fundamentalmente por una endocarditis subaguda, que afecta de ordinario la válvula aórtica. No es raro que estos pacientes tengan antecedentes de reumatismo, alteraciones valvulares, etc...(7,28,165).

Según Auvergnat (11), parece que la fiebre Q ocupa un sitio nada desdeñable dentro del diagnóstico de ciertos estados febriles de más de 5 días de duración.

- La fiebre va acompañada de: cefáleas frontales, sudoración, disociación del pulso y la temperatura.
- los otros elementos del cortejo infeccioso son: mialgias, artralgias, raquialgias, además de astenia y anorexia.
- El examen clínico: discreta esplenomegalia y hepatomegalia. La exploración torácica y la radiología pulmonar son normales.

La persistencia de un estado febril relativamente tolerado, sin signos de sufrimiento visceral asociado, hace pensar en una fiebre Q; lo mismo que una salmonelosis, una brucelosis o cualquier otro estado septicémico en su forma

febril más pura.

- La evolución de esta forma febril pura de la enfermedad bajo tratamiento antibiótico es favorable. Los signos clínicos y eventualmente aquellos signos de la hepatitis granulomatosa desaparecen en 4-5 días en el 1^{er} caso y más lentamente de 2-3 meses en el 2^o caso.

1.11.3.3 FORMAS CLINICAS SINTOMATICAS. AFECTACION VISCERAL Y COMPLICACIONES

Estos aspectos de la fiebre Q son los más frecuentes. En efecto, podemos describir numerosas formas clínicas sintomáticas según la afectación visceral.

1.- Formas Neurológicas: La sintomatología de los cuadros clínicos neurológicos de la fiebre Q es extremadamente variable:

- Forma meníngea pura(217,107), con LCR claro de tipo linfocitario dentro de un contexto febril o bien asociado a un perfil de neumonía atípica.

- Forma encefálica: es de sintomatología variable: desde coma a un estupor, agitación, delirio, confusión. En todos los casos las alteraciones del E.E.G. son constantes (220,79,150).

- Síndromes sensitivos y defectos motores: monoplejía o hemiplejía (25).

- Ataxia cerebelosa aguda febril de evolución lenta (59).

- Parálisis de nervios craneales: neuritis óptica axial bilateral (40).

- Polineuropatía (84,121).

- En el cuadro clásico del Síndrome de Guillain-Barré con una disociación albumino-citológica ha sido reseñada en el transcurso de la enfermedad.

2.- Formas Cardiovasculares (91,93,101): El tropismo de las rickettsias por la endoarteria es bien conocido y numerosas manifestaciones cardiovasculares de las rickettsias han sido publicadas.

- Pericarditis de fiebre Q: puede ser de intensidad variable. Empieza como una pericarditis aguda benigna. Suele haber dolor torácico disnéico. Alteraciones de la onda ST y T en el E.C.G.

- Miocarditis: fiebre e insuficiencia cardiaca. El E.C.G. confirma el patrón sintomatológico clínico. Los desórdenes del ritmo son de tipo taquicárdico sinusal, extrasistolia, fibrilación auricular.

- Cuadros vasculares: tromboangeítis obliterante, aortitis, aneurisma aórtico acompañado de osteomielitis vertebral (190), síndrome de Reynaud. Procesos inmunoalérgicos, agresiones directas a nivel del endotelio vascular han sido puestos en evidencia microorganismos en los nódulos de Fraenkel a nivel de células epiteliales tangentes.

- Endocarditis bacterianas valvulares (mitral y aórtica), aislando coxiella burnetii a partir de válvulas o de hemocultivos (3,78,111).

Fumarulo y Miragliotta demuestran por estudios inmunológicos que la endocarditis es una complicación de la fiebre Q producida por coxiella burnetii. Se ha examinado la capacidad de la fase I (virulenta) o la fase II (no virulenta) de coxiella. burnetii para coagular la sangre en presencia de células mononucleares de sangre humana in vitro. Después de la incubación de 4 horas, la fase I era un estimulante efectivo para las células mononucleares. Ya que esta interacción es una llave potente de la coagulación sanguínea a través de vías extrínsecas, podría ser responsable para el depósito local de fibrina sobre la superficie de valvas infectadas y el desarrollo de grandes vegetaciones en casos de endocarditis complicando una fiebre Q (89,157,147).

3.- Formas Cutáneas (16,66,71): Discreta erupción macular. Exantemas escarlatiniformes fugaces. Púrpura necrótica con aftosis bucales. Exantema papuloso no pruriginoso predominante en partes descubiertas. Exantemas que a veces pueden estar acompañadas de un discreto enantema (fiebre roja congoleña) (136).

4.- Formas Hepáticas (4): Se puede observar un patrón granulomatoso con o sin esteatosis hepática con un examen biopsico (202). Puede estar acompañado de ictericia, hepatoesplenomegalia, etc...Una de las complicaciones más importantes de fiebre Q aguda es la ruptura del bazo (15).

5.- Formas Articulares (90): Artralgias de grandes articulaciones (184), hidrartrosis, reumatismos degenerativos tipo poliartrosis, con pruebas positivas de microaglutinación a coxiella burnetii en los sujetos con reumatismos degenerativos (42).

6.- Formas Oculares (21): Manifestaciones clínicas de uveo-papilo-meningitis aguda, pueden aparecer en el curso de una fiebre Q. Queratitis, uveítis, retinitis, cataratas, neuritis óptica retrobulbar, etc... Esto sugiere afectación vascular, y en particular arterial. Todos estos cuadros pueden aparecer de forma primitiva o aislada.

7.- Formas Gine-Tocológicas (87,201) : Se han descrito casos frecuentes de infección en embarazadas y el riesgo de fiebre Q en mujeres y fetos(64).

8.- Complicaciones Renales (159): Una de las complicaciones principales y más importantes de la fiebre Q, es la insuficiencia renal aguda.

9.- Formas Pediátricas (208,109): La manifestación clínica de la fiebre Q en niños, es de una fiebre alta de 5 a 10 días de duración. Suele cursar de forma benigna y curar espontáneamente.

10.- Oncología y Fiebre Q: Con frecuencia se detectan cuadros febriles de origen oscuro en pacientes cancerosos que podrían corresponder a una infección por *coxiella burnetii* (195,29).

1.11.3.4 ASPECTOS CLINICOS. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Desde la descripción del primer caso de fiebre Q, por Derrick, en Australia, esta entidad clínica va tomando importancia inusitada entre clínicos e investigadores, tanto en su forma aguda (neumonía atípica) como en las demás formas clínicas crónicas y de sus complicaciones al afectar otros órganos del sistema.

Mensa, Pumarola y otros (1983) en un trabajo original a propósito de las observaciones de 13 casos de fiebre Q, después de discutir y relacionar los métodos de diagnóstico, en sus conclusiones destacan que en estos pacientes con fiebre Q, la gravedad de la infección varía ampliamente desde casos completamente asintomáticos, pasando por cuadros pseudogripales, hasta formas febriles de larga evolución acompañadas de distintos grados de afección pulmonar y hepática. Ninguno de los casos descritos por ellos cursó con leucopenia, plaquetopenia o presencia de células mononucleares atípicas: anomalías referidas en otros trabajos (191,48). Aseguran que la ausencia de antecedentes epidemiológicos no descarta en absoluto la posibilidad de fiebre Q.

Marrie destaca en un estudio sobre fiebre Q que el 20% de todos los ingresos por neumonía en los hospitales de Nova Scotia en 1983 fueron debidos a la fiebre Q (148). La neumonía atípica puede ser diferenciada clínicamente de las demás neumonías bacterianas convencionales; está caracterizada por una tos no productiva o una tos productiva de esputo mucoso, un infiltrado en la radiografía torácica y hemocultivos negativos. No obstante, la clínica no permite por sí sola la diferenciación etiológica (146).

La endocarditis por *coxiella burnetii* suele producirse sobre una válvula previamente dañada, generalmente la aórtica (78). La enfermedad evoluciona lentamente durante meses e incluso pueden transcurrir años entre el primer síntoma y el diagnóstico. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la fiebre, la hepatoesplenomegalia, la acropaquia, la anemia, el aumento de la VSG y la hipergammaglobulinemia. Turck destaca la frecuente aparición de plaquetopenia, alteraciones de la biología hepática y embolismos arteriales, aspectos que junto a la negatividad del hemocultivo se consideran de interés para establecer el diagnóstico diferencial con la endocarditis (238).

El curso prolongado de la endocarditis produce un estímulo inmunológico

persistente que se manifiesta por un incremento de las inmunoglobulinas (228), particularmente de las IgM, y por la posible aparición de inmunocomplejos circulantes y glomerulonefritis por depósito de los mismos (57).

Cuando la enfermedad toma un curso crónico, afecta sobre todo al sistema cardiovascular. En Gran Bretaña, de 839 casos de fiebre Q confirmada 92 (11%) tuvieron endocarditis y 10, una afección hepática (177). Sin embargo, fuera de Gran Bretaña y Australia, solo se ha diagnosticado endocarditis en casos aislados. Muchas infecciones humanas pasan desapercibidas por su forma leve o inaparente.

1.12. PROFILAXIS

1.12.1 GENERALIDADES. VACUNAS

En general se consideró que eran más los peligros de estas primeras vacunas rickettsiales vivas que sus beneficios, y prosiguieron las tentativas para obtener vacunas inactivadas.

Vacunas de Rickettsias: Las enfermedades rickettsiales confieren una inmunidad bastante prolongada, y cabe esperar buenos resultados de la vacunación profiláctica.

1.12.2 ASPECTOS HISTORICOS

El problema fundamental que habría que resolver era la obtención de rickettsias en cantidades suficientes para producir una vacuna inactivada en una escala que resultara de valor práctico.

La historia de estas tentativas reflejan claramente la evolución de los conocimientos de las rickettsias y la creciente capacidad para aplicar técnicas de cultivo de estos organismos en el laboratorio (160). Las rickettsias, al igual que los virus pero a diferencia de las bacterias, son parásitos intracelulares forzosos y para proliferar requieren células vivas susceptibles, que al parecer no podían obtenerse con facilidad. En efecto, transcurrieron muchos años antes de que se encontraran soluciones satisfactorias a este problema. Mientras tanto se efectuaron ensayos con vacunas de organismos vivos y se investigó su valor.

Nicolle (162,163) observó que pequeñas dosis de organismos de tifus transmitidos por piojos causaban una infección inaparente en los cobayas, los cuales a continuación podían resistir la infección con grandes cantidades de suspensiones virulentas. El propio autor trató de inmunizar al hombre mediante la inyección de dosis graduadas de sangre virulenta, comenzando por dosis mínimas. Otros investigadores aplicaron la misma idea básica utilizando emulsión cerebral de cobayas infectados. También se ensayaron combinaciones de tejidos infectados y suero inmune. Estos métodos lograron conferir inmunidad a los individuos tratados (180).

1.12.3 VACUNA DE LA FIEBRE Q

1.12.3.1 Disponibilidad: En la actualidad no se dispone de vacunas autorizadas. Tiempo atrás se empleó una vacuna fabricada a partir de microorganismos muertos que sólo tuvo éxito en un reducido número de casos,

por lo que se abandonó totalmente.

1.12.3.2 Tipos: De los 3 tipos de vacuna disponibles de fiebre Q; p. ej., vacunas de fase I corpuscular no tratada, soluble, y fase II corpuscular tratada con cloroformometanol, las primeras 2 fueron probadas en centenares de sujetos expuestos a fiebre Q. En base de su suficiente inmunogenicidad, estas 2 vacunas pueden ser recomendadas a los grupos de riesgo. Se deben hacer más estudios para averiguar definitivamente que tipo de vacuna es la más conveniente, y para hacer frente al problema de la heterogenicidad de las cepas de *coxiella burnetii* (88), y decidir si es más conveniente una vacuna mono o polivalente (128).

Antes de la Segunda Guerra Mundial se conocía la presencia de la fiebre Q entre el personal de los mataderos de Brisbane, Australia. Fue en este lugar, naturalmente, donde se identificó por primera vez la enfermedad y se demostró que el agente causante era una rickettsia que se denominó rickettsia burnetii. Más o menos en la misma época se aisló de garrapatas recogidas en el sector occidental de Montana, Estados Unidos, una cepa de rickettsia diapórica. Luego se demostró en estudios comparados que esta cepa era similar a la rickettsia burnetii.

Se ha intentado también elaborar cepas atenuadas de *coxiella burnetii* para su empleo como vacuna viva, especialmente en Rusia (249).

1.12.4 MEDIDAS PROFILACTICAS

1.12.4.1 Prevención de la infección: Mejor que una terapéutica eficaz. Como medidas profilácticas destaca la vacunación del ganado, la pasteurización de la leche a temperaturas de 71°C y la inmunización activa de los individuos con mayor riesgo de adquirir la enfermedad.

1.12.4.2 Hombre Enfermo: Se debe proceder al aislamiento, tratamiento eficaz y declaración obligatoria.

1.12.4.3 Roedores: Las prácticas de desrattización activa y pasiva son útiles, a pesar de que frente al reservorio salvaje, ácaros y garrapatas, es muy difícil tomar medidas eficaces.

1.12.4.4 Mecanismo de Transmisión: Los insecticidas y el saneamiento son de utilidad, hasta el punto de que en ocasiones es la única forma de romper la cadena epidemiológica.

1.12.4.5 Población Susceptible: Se ensayan en la actualidad varias vacunas. Se deben administrar dos o tres dosis, separadas por intervalos de dos a tres semanas, y recuerdos anuales, porque dejan una inmunidad poco duradera. Una vacuna viva atenuada se ha preparado con la cepa E por Clavero y Pérez Gallardo (1943) y se ha utilizado en Sudamérica (244). Aunque dé algunas

reacciones, es activa a pequeñas concentraciones y deja una inmunidad de larga duración. Se han ensayado asimismo vacunas muertas o atenuadas (158) con *coxiella burnetii*, pero con problemas de tolerancia, por lo que se aceptan con cierta precaución.

1.12.4.6 Medidas Protectoras: Probablemente no sea posible conseguir la erradicación definitiva de las garrapatas infectadas; por tanto, sólo cabe aplicar medidas de protección estrictamente individuales, tales como la eliminación de las garrapatas por medio de minuciosas revisiones, realizadas varias veces al día, de las zonas que son especialmente proclives a la colonización: cuero cabelludo, axilas y región púbica (114,34).

En los últimos dos decenios se han perfeccionado métodos sorprendentes para la prevención y el tratamiento de las rickettsias del hombre. Su acción ha sido tan efectiva, que las rickettsias se han convertido en un problema de escasa importancia en los Estados Unidos y en otros países, incluido el nuestro. Sin embargo, esta aparente conquista de las rickettsias es incompleta, pues no han sido eliminadas del todo, y podrían resurgir si, como consecuencia de guerras o desastres, se pierden los elevados patrones de salubridad actuales o disminuye la capacidad para la producción de insecticidas adecuados y de agentes terapéuticos útiles (244).

1.12.4.7 Tratamiento Antibiótico: No está indicado el tratamiento antibiótico profiláctico tras la picadura de garrapata, ácaro o pulga por ser los antibióticos rickettsiostáticos, no rickettsiacidas. Con una profilaxis de este tipo se conseguiría únicamente prolongar el período de incubación hasta la retirada del fármaco rickettsiostático.

1.12.5 PROFILAXIS DE LOS GRUPOS DE RIESGO

Para proteger a grupos ocupacionales expuestos a alto riesgo, tales como laboratoristas, obreros de mataderos y de barracas de lana, y obreros pecuarios, se ha desarrollado una vacuna (*coxiella burnetii*, fase I) inactivada por formol. En época reciente, se ha evaluado esta vacuna en voluntarios, con buenos resultados (9), pero aún no se encuentra disponible para su uso fuera de los laboratorios de investigación de la fiebre Q. Otra vacuna que promete mucho es la desarrollada en Rumania sin células microbianas (acelular o "vacuna soluble").

1.12.6 REACCIONES ADVERSAS DE LA VACUNACION

La inoculación de vacuna de fiebre Q inactivada puede ir seguida de una pronunciada reacción local e induración en el punto de la inoculación que al parecer -como en la reacción tuberculínica- refleja la presencia de una infección adquirida antes (248).

La vacunación contra la fiebre Q entraña importantes reacciones(124) y secuelas alérgicas, como por ejemplo, que las personas vacunadas con vacunas contra la fase I de la fiebre Q, presentan alteraciones en los linfocitos y muestran una respuesta mitogénica a los antígenos de coxiella burnetii. Giroud recomienda la cortisona y los desensibilizantes específicos como tratamiento profiláctico de las reacciones alérgicas (99). Aunque se manejen con prudencia los antígenos, y muy diluidos para un uso intradérmico, las reacciones febriles podrían ser muy severas en caso de dosis mal estudiadas.

1.12.7 MEDIDAS GENERALES

Para prevenir la enfermedad rickettsiósica en general, dónde los síntomas son diversos, se debe luchar contra los vectores y se debe vacunar (102). La lucha contra los artrópodos es de gran importancia. La vacunación ha sido desplazada por la antibioterapia y por la lucha antivectorial y por tanto ha sido abandonada demasiado pronto esta parte de la profilaxis.

No cabe duda que la lucha contra los vectores es difícil y muy variada, en todo caso depende esencialmente de la enfermedad y del tipo del vector responsable.

En las zonas enzoóticas conviene hervir la leche.

Las medidas dirigidas contra la infección del reservorio animal (animales domésticos) son difíciles de aplicar, porque la fiebre Q no ocasiona pérdidas económicas aparentes y los ganaderos suelen mostrarse reacios a hacer inversiones en su profilaxis. Cuando es practicable, se puede recomendar la vacunación, la separación de las hembras antes de la parición y la destrucción de las placentas y envolturas fetales por incineración o enterramiento.

1.13 RESUMEN

La fiebre Q sigue siendo la infección rickettsial de mayor prevalencia, y convendría contar con una vacuna para la protección de los trabajadores de los mataderos y granjas lecheras y otros que por su ocupación están en contacto con ganado infectado y sus productos. Sin embargo, en la práctica la necesidad de una inmunización protectora (125) de esos grupos se limita a los países en que la infección es endémica pero no frecuente y en donde la mayoría de la población sigue siendo susceptible. En muchos países ganaderos y de industria lechera, la infección por coxiella burnetii está tan extendida que la mayoría de los individuos se infectan en la infancia y la niñez, y cuando llegan a la edad adulta ya han adquirido inmunidad. La exposición de esos individuos inmunes a la infección durante el desempeño de sus funciones no supone peligro alguno, o muy escaso. Ahora bien, en estas regiones la vacunación profiláctica de los inmigrantes y

visitantes susceptibles puede desempeñar un papel en la protección de estas personas contra la infección, que a menudo la adquieren poco después de su llegada. Sería de particular importancia inmunizar a las personas que han sufrido de endocarditis por fiebre reumática a fin de reducir el riesgo de esta afección de origen rickettsial, en el caso de que contrajeran la fiebre Q, pero en la actualidad no se administra la inmunización sistemática contra la infección por *Coxiella burnetii*.

2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

A la vista de lo que se acaba de exponer y:

1. Teniendo en cuenta la escasez de estudios de detección de anticuerpos de *coxiella burnetii* realizados en España, y, especialmente en el medio rural.

2. Teniendo en cuenta que entre los instrumentos de detección de anticuerpos de *coxiella burnetii*, son muy pocos los que están validados en nuestro país, y que no hay un diseño específico para que se pueda realizar un despistaje de fiebre Q (sobre todo en Atención Primaria) de una manera sencilla, económica y rápida.

3. Teniendo en cuenta que que la población, de la comarca de Riaza (Segovia), es representativa para poder desarrollar el estudio de detección, ya que reúne todas las condiciones, tanto poblacionales, laborales y de medio ambiente; y que la prevalencia e incidencia de la fiebre Q es dependiente de estos factores.

4. Teniendo en cuenta la escasez de conocimientos disponibles respecto a factores de riesgo y las limitaciones que ello impone para formular acciones preventivas.

Nos hemos propuesto:

2.1 OBJETIVO GENERAL

Conocer y valorar la presencia y búsqueda de casos positivos de anticuerpos de *coxiella burnetii*, agente causal de la fiebre Q, que se transmite por las garrapatas, en una población del medio rural de la provincia de Segovia.

Para ello hemos marcado lo siguiente:

1º Diseño de un campo de estudio en una comunidad del medio rural.

2º Estudio demográfico: de la estructura poblacional y de la fauna.

3º Averiguar la tasa de la enfermedad en la población. Toma de muestras de suero de la población con un sistema aleatorio para el estudio estadístico.

4º Utilizar una técnica de avanzada tecnología y de gran fiabilidad: la inmunofluorescencia indirecta (IFI), para el estudio de anticuerpos IgG frente a la *coxiella burnetii*.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Con este planteamiento se persigue conocer los datos epidemiológicos ,la prevalencia de dicha enfermedad y conseguir los siguientes objetivos:

1. Identificación y detección de anticuerpos frente a coxiella burnetii.
2. Valorar las diferencias significativas según las variables de: edad, sexo y profesión.
3. Identificar los posibles factores de riesgo de la fiebre Q.
4. Influencia en la posible respuesta a esta infección de: régimen de vida, hábitos higiénico-sanitarios de la población, etc...
5. Valorar las circunstancias orgánicas y medio ambientales y si éstos ofrecen diferencias significativas en casos positivos o negativos.

3. MATERIAL Y METODOS

Este estudio se ha realizado en 508 personas que viven en la Comarca de Riaza, durante el período comprendido entre Abril de 1987 y Octubre de 1989. La gran mayoría de los sueros de dichas personas había sido obtenido en el servicio de extracciones periféricas del Centro de Salud de Riaza (Segovia), mientras el resto de las muestras se recogía a domicilio o por citaciones previas en diferentes localidades que carecían de transporte para trasladarse al centro de salud, o por impedimento a causa de su avanzada edad.

Se ha seguido un criterio de selección aleatorio para la obtención de las muestras necesarias para desarrollar el estudio, ya que en esta comarca nos encontramos con una gran dificultad para un ajuste significativo de los grupos de edad debido a la diferencia que existe entre el grupo de ancianos (> de 65 años) y el grupo de niños y jóvenes (0-19 años).

Los criterios de selección han sido los siguientes:

- 1.- Edad.
- 2.- Profesión.
- 3.- Sexo.
- 4.- Contacto o no con animales.

Estos criterios fueron elegidos como representación del estudio de campo que había sido diseñado previamente para facilitar el desarrollo del trabajo y que más tarde podían ser utilizados como variables para el estudio estadístico, después de la obtención de los resultados serológicos.

Uno de los criterios mayores fué el epidemiológico por ser de gran importancia a la hora de evaluar los resultados de la serología; por lo que se ha desarrollado un protocolo de toma de datos generales y epidemiológicos de la persona al efectuar la toma de muestras.

Este protocolo fué modificado sobre la marcha, con el objeto de obtener nuevos datos y anular estudios de aspectos que estaban ya suficientemente documentados. Sin embargo se ha insistido en averiguar detalladamente, por ser un dato de suma importancia para este estudio, la o las profesiones que desarrolla o había desarrollado la persona encuestada o si en su profesión tiene o no contacto directo o indirecto con animales, debido a que la zona donde se efectúa el estudio es endémica y está plagada de garrapatas que están en contacto tanto con animales como humanos y, además por ser el objeto de nuestro estudio.

Después de la realización de la toma de las muestras de suero, se centrifugaba, y más tarde se congelaban dichas muestras a -22°C durante el tiempo necesario, y, a temperatura ambiente, se descongelaban pudiéndose efectuar la técnica de inmunofluorescencia indirecta.

El estudio serológico (cuantitativo) consistió en la reacción de inmunofluorescencia indirecta (IFI) en portas con antígeno de la fase II de la coxiella burnetii, que nos fueron suministradas comercialmente (22).

Se ha llevado a cabo un estudio cuantitativo realizando unas diluciones al 1/40 de los sueros problema y consideramos significativos los títulos iguales o superiores a dicha dilución y, además hemos tomado como negativos todos aquellos sueros que en su lectura aparecían o se mantenían como dudosos después de repetir la técnica.

El número total de los habitantes de los pueblos y aldeas de la comarca de Riaza es de 5180 habitantes, incluyendo todos los sexos y edades. En la (Tabla 1) se refleja detalladamente el nombre del municipio y sus anejos correspondientes, así como el número total de sus habitantes y el sexo.

Asimismo, destacamos que la gran mayoría de la población de riesgo se dedica principalmente al trabajo en contacto íntimo y continuo con animales; este factor es el más principal que se ha tomado en cuenta para justificar el grado de fiabilidad del estudio a la hora de evaluar los resultados de la investigación; y, además, nos ha proporcionado unos datos que se pueden compaginar con otros estudios de otros investigadores.

La población de esta comarca se considera una población de riesgo dadas las facetas de su quehacer diario. Entre ellos destacaremos los carniceros-matarifes, vaqueros, pastores, cazadores, trabajadores de fábricas de chacinería, tratantes de animales y pieles, leñadores, etc. Por otro lado, las demás personas que viven en este medio no están exentos de estar en contacto tanto con animales como poder contraer una enfermedad transmitida por garrapatas ya que muchos de ellos frecuentan granjas, establos, o son cazadores o son potencialmente infectados tanto por picadura como por inhalación de materiales infectados por heces de garrapatas.

Entre estos últimos, que no se dedican profesionalmente a la ganadería o la agricultura, citaremos a los trabajadores de la hostelería, ya que es una zona turística por excelencia, funcionarios, amas de casa, escolares, etc...

Otro criterio que consideramos digno de ser tomado en cuenta fué el sexo. En este aspecto se ha demostrado una mayor prevalencia en hombres más que en mujeres por el hecho de que actualmente la mujer se dedica más a labores de su casa que a labores en la agricultura o la ganadería.

La edad fué tomada como un criterio fundamental al ser la fiebre Q una enfermedad que se presenta en todas las edades desde el momento del nacimiento hasta una edad muy avanzada. En el medio rural abunda el diagnóstico de fiebres generalmente clasificadas como fiebres de origen desconocido o no filiadas. Por lo tanto hemos clasificado la edad en grandes grupos para poder hacer un estudio estadístico más fiable.

El estudio serológico (cuantitativo) consistió en la reacción de inmunofluorescencia indirecta (IFI) en portas con antígeno de la fase II de la coxiella burnetii, que nos fueron suministradas comercialmente (22).

Se ha llevado a cabo un estudio cuantitativo realizando unas diluciones al 1/40 de los sueros problema y consideramos significativos los títulos iguales o superiores a dicha dilución y, además hemos tomado como negativos todos aquellos sueros que en su lectura aparecían o se mantenían como dudosos después de repetir la técnica.

El número total de los habitantes de los pueblos y aldeas de la comarca de Riaza es de 5180 habitantes, incluyendo todos los sexos y edades. En la (Tabla 1) se refleja detalladamente el nombre del municipio y sus anejos correspondientes, así como el número total de sus habitantes y el sexo.

Asimismo, destacamos que la gran mayoría de la población de riesgo se dedica principalmente al trabajo en contacto íntimo y continuo con animales; este factor es el más principal que se ha tomado en cuenta para justificar el grado de fiabilidad del estudio a la hora de evaluar los resultados de la investigación; y, además, nos ha proporcionado unos datos que se pueden compaginar con otros estudios de otros investigadores.

La población de esta comarca se considera una población de riesgo dadas las facetas de su quehacer diario. Entre ellos destacaremos los carniceros-matarifes, vaqueros, pastores, cazadores, trabajadores de fábricas de chacinería, tratantes de animales y pieles, leñadores, etc. Por otro lado, las demás personas que viven en este medio no están exentos de estar en contacto tanto con animales como poder contraer una enfermedad transmitida por garrapatas ya que muchos de ellos frecuentan granjas, establos, o son cazadores o son potencialmente infectados tanto por picadura como por inhalación de materiales infectados por heces de garrapatas.

Entre estos últimos, que no se dedican profesionalmente a la ganadería o la agricultura, citaremos a los trabajadores de la hostelería, ya que es una zona turística por excelencia, funcionarios, amas de casa, escolares, etc...

Otro criterio que consideramos digno de ser tomado en cuenta fué el sexo. En este aspecto se ha demostrado una mayor prevalencia en hombres más que en mujeres por el hecho de que actualmente la mujer se dedica más a labores de su casa que a labores en la agricultura o la ganadería.

La edad fué tomada como un criterio fundamental al ser la fiebre Q una enfermedad que se presenta en todas las edades desde el momento del nacimiento hasta una edad muy avanzada. En el medio rural abunda el diagnóstico de fiebres generalmente clasificadas como fiebres de origen desconocido o no filiadas. Por lo tanto hemos clasificado la edad en grandes grupos para poder hacer un estudio estadístico más fiable.

3.1.2 VARIABLES DE ESTUDIO

Se pretende detectar en la población descrita del medio rural los anticuerpos de coxiella burnetii y su relación respecto a la edad, sexo, profesión y contacto o no con animales.

Conocer el número de personas que presentan anticuerpos anti-coxiella, por las variables antes mencionadas.

Estudiar las características personales de los participantes como son edad, sexo, profesión y contacto o no con animales.

3.1.3 RECOGIDA DE DATOS

3.1.3.1 RECLUTAMIENTO DE SUJETOS

Se realizó a partir de la información contenida en el Padrón y de una información específica al respecto.

a) Campaña de información:

Cada una de las personas recibió en su domicilio una carta informándole del estudio que se quería realizar. De forma paralela el médico titular de la localidad correspondiente, insistía diariamente a las personas que acudían a la consulta sobre la importancia de participar.

Unos días antes del comienzo del trabajo de campo, se impartieron varias conferencias en las localidades más importantes explicando de nuevo las características de la investigación. Las convocatorias se realizaron por carta a los vecinos y por medio de bandos municipales en el que una vez más se instaba a la colaboración. También se informaba periódicamente a los vecinos sobre los resultados del estudio.

b) Datos censales (recogida, almacenamiento y actualización):

El nombre y apellidos, fecha de nacimiento y dirección de los sujetos a estudiar, fueron recogidos en una ficha que se cumplimentaba en el momento de extracción de la muestra.

3.2 FASE DE LA RECOGIDA DE DATOS

El estudio de prevalencia se hizo en una sola fase, en la que se quería detectar cuántas personas, de todas las edades y de distintas profesiones y sexos, podrían tener anticuerpos anti-coxiella.

El instrumento que utilizamos para realizar la investigación fué validada por estudios de otros investigadores que había demostrado una alta sensibilidad y especificidad para detección de anticuerpos anti-coxiella por inmunofluorescencia indirecta y por el test de fijación del complemento (119).

De las personas que no pudieron ser estudiadas porque fueran difíciles de entrevistar, por ser muy ancianas o porque rehusaran someterse a la extracción de muestras de sangre, o por dificultades de desplazamiento al centro, en este caso específico la muestra se extraía a domicilio; por lo que toda la información indirecta se obtuvo a través de una encuesta basada en la escala de Blessed, que se realizó a familiares y personas próximas. También se investigó en registros sanitarios del Centro de Salud de Riaza.

3.3 ANALISIS DE DATOS

Se ha realizado un estudio previo del número de casos que deberían ser muestreados, según las variables utilizadas. Esto permitiría calcular la prevalencia del estudio utilizando la siguiente fórmula:

Nº total de personas según edad, sexo y profesión (Contacto o no)

Nº de personas estudiadas según edad sexo y profesión (Contacto o no)

Se ha tenido en cuenta el intervalo de confianza para el estudio de prevalencia entre 0,56 y 0,64; ésto se ha justificado con el cálculo de sujetos sometidos a estudio. Los intervalos de confianza de los valores de prevalencia se calcularon de esta manera:

$$IC = p \pm z_{\alpha} * \sqrt{\frac{p * q}{n}}$$

$$(IC - p)^2 = (z_{\alpha})^2 * \frac{p * q}{n} ; \frac{1}{n} = \frac{(IC - p)^2}{(z_{\alpha})^2 * p * q}$$

$$n = \frac{(z_{\alpha})^2 * p * q}{(IC - p)^2} = \frac{(1.96)^2 * (0.5)^2}{(0.045)^2} = 480 \text{ casos}$$

tomando el caso más adverso, serán:

$p = 0,5$

z_{α} valor en la distribución normal correspondiente a un error determinado de 1,96

$q = 1 - p$; y en este caso $p = q = 0,5$

n es el número de sujetos a estudiar para conseguir el margen de confianza que es de 480 sujetos aproximadamente (Carrasco, 1983).

3.4 SITUACION GEOGRAFICA DE LA ZONA

La Comarca de Riaza (63) se sitúa en la parte Nordeste de la provincia de Segovia, con unas delimitaciones naturales específicas, donde destaca al Sureste la Sierra de Ayllón que la separa de la provincia de Guadalajara; al Noreste limita con la provincia de Soria; al Norte limita con la provincia de Burgos, y al Oeste con otros municipios de la provincia de Segovia y la Carretera Nacional I.

La comarca que interesa nuestro estudio está compuesta por varios municipios, anejos y aldeas típicos de las comunidades castellanas y en ellos se refleja el carácter rural de Castilla y de sus gentes tanto en el enfoque profesional como sociológico. A continuación citaremos las cabeceras de los municipios (Tabla 1), su superficie en kilómetros cuadrados y número de habitantes y de entre ellos destacaremos a Riaza y Ayllón (Tabla 2) como las dos poblaciones más importantes (176,164,145).

3.5 DEMOGRAFIA. POBLACION

Nos encontramos en una zona de desierto poblacional, y no se trata de una peculiaridad exclusiva de esta zona, sino que forma parte de toda una región tremendamente despoblada. La densidad poblacional es de 6,99 h/km² (5741 habitantes en 821,14 kilómetros cuadrados). En invierno, la población real está incluso por debajo de estas cifras.

Resulta ilustrativo comparar estas cifras con las correspondientes a España, Comunidad Autónoma de Castilla y León y la provincia de Segovia.

3.5.1 DENSIDAD POBLACIONAL (8).

	Superficie	Habitantes	Densidad
Comarca de Riaza	821,14	5741	6.99
Provincia de Segovia	6949,00	150634	21.60
Castilla y León	94193,00	2583163	27.42
España	504750,00	38398246	76.00

La zona que comprende nuestra experiencia dista entre 100 y 150 kilómetros de Madrid; se ve sometida a incrementos poblacionales enormes en fines de semana y períodos de vacaciones. Esta variabilidad de la población provoca dificultades a la hora de valorar cualquier tasa o indicador que haga referencia a los resultados de nuestro estudio experimental, pues identificar como tal a una población fija, no deja de ser una utopía estadística, o un muy mal reflejo

de la realidad, ya que la muestra (508 casos) de nuestro estudio es un fiel reflejo de esta realidad.

3.5.2 ESTRUCTURA POBLACIONAL (Diputación de Segovia, 1991).

Es una tarea harto difícil hacer una distribución estructural por grupos de edad y sexo, pues nos encontramos con dos variables o desviaciones importantes. En primer lugar es el índice de natalidad y en segundo lugar el envejecimiento. Llama la atención el índice que llega a alcanzarse en la zona en edades comprendidas entre los 20 y 39 años, proporción de hasta casi dos hombres por cada mujer. Hay que señalar además, que aunque el índice en edades comprendidas entre 0-19 años es normal comparado con el conjunto de la población rural de la Comunidad Autónoma, ello no supone un fiel reflejo de la realidad, pues lo que ocurre es que las mujeres jóvenes de estas edades (15-19 años) siguen empadronadas en el municipio, pero en una gran proporción no viven en él, sino en la capital, por estar estudiando o realizando ya sus primeros trabajos.

En la (tabla 3) reflejamos la distribución poblacional por edad, sexo, número y porcentaje para cada grupo. Dada la dificultad de reflejar los datos referidos a la zona de nuestro estudio de investigación, estamos obligados a incluir otros pueblos ya que nuestra fuente de datos (Diputación Provincial de Segovia. Padrón Municipal, actualizado a 25 de Febrero de 1987) los incluye en la demarcación de la Comarca de Riaza y ello supone un aumento poblacional que pasa de 5741 a 7919 habitantes, aunque las características de la población son las mismas en toda esta zona.

3.5.3 DISTRIBUCION Y PERFIL POBLACIONAL

En la distribución por edades y sexo en nuestras tablas referidas a nuestro estudio (ver capítulo estudio estadístico y gráficas), nos vemos obligados a distribuir los grupos de edad y sexo en tamaño mayor ya que la muestra es del 9,8% del total de la población.

Como podemos observar de las tablas siguientes, comparando los grupos de edad con la distribución poblacional de la zona destacamos su similitud, su desviación en menor o mayor número de habitantes en los grupos de 0-19 años y de mayores de 60 años respectivamente; ya que ello corresponde tanto al envejecimiento progresivo de la población como a la tendencia de descenso de la natalidad (145).

3.5.3.1 PERFIL POBLACIONAL OBJETO DEL ESTUDIO

Grupo de Edad	Hombres		Mujeres		Total	
	nº	%	nº	%	nº	%
0-19	20	7,57	8	3,27	28	5,52
20-39	46	17,42	53	21,72	99	19,48
40-59	77	29,16	60	25,59	137	26,96
60-79	111	42,04	111	45,49	222	43,70
>80	10	3,78	12	4,91	22	4,34
Total	264	51,96	244	48,04	508	100,00

$$\text{Indice de Envejecimiento (SAUVY)} = \frac{\text{Población Mayor de 65 años}}{\text{Población Menor de 20 años}} ;$$

Clasifica la población en:

Infantil	= I.S. = 0,1-0,2
Joven	= I.S. = 0,3
Equilibrada	= I.S. = 0,4
Moderna	= I.S. = 0,5
Vieja	= I.S. = 0,6

Nuestro índice es de 1.39, el cual confirma el dato referido al envejecimiento.

$$\text{Indice de ROSSET} = \frac{\% \text{ Población Mayor de 60 años}}{\text{Población Total}} ;$$

considera una población envejecida cuando supera el índice del 13%; el índice de la zona es del 30.74% .

Indice de EDAD-DEPENDENCIA: relaciona la población dependiente (menores de 15 y mayores de 65) con la población activa (15-65 años). En esta zona resulta normal ya que el envejecimiento se compensa por la casi ausencia de niños.

Con estos índices se demuestra un cuadro de población escasa, dispersa en pequeños núcleos diseminados en una enorme extensión, con un enorme grupo de población anciana y con escasa juventud.

Tabla Comparativa de Indices de Envejecimiento entre la Comarca de Riaza y la Comunidad Autónoma. de Castilla y León (Mapa de A.P.).

	Envejecimiento	Población>60 Dependiente	Ind. Edad	Ind. Depend. Ancianos
Comarca de Riaza	1,39	30,74%	58%	36%
Comunidad Autónoma	0,81	21,45%	52%	24%

3.6 ESTRUCTURA LABORAL

3.6.1 SECTOR LABORAL (153)

En la (Tabla 4) se recoge la distribución de la población según el sector en el que desarrolla su actividad laboral. La distribución en nuestro estudio, los datos se recogen en el capítulo correspondiente, donde únicamente distinguimos a la población rural según PROFESION, SEXO Y CONTACTO DIRECTO O NO con animales. En esta tabla se demuestra que casi la mitad de la población se dedica a labores del campo y que la otra mitad que vive en la misma zona se dedica a otros menesteres aunque no está exenta de entrar en contacto con la fauna.

3.7 FAUNA

En nuestro trabajo de investigación nos es obligado estudiar y detallar las circunstancias que concurren e inciden directamente en la transmisión de la Fiebre Q a través de vectores como las garrapatas, que habitualmente están en estrecha relación con el habitat de animales tanto domésticos como salvajes.

En este apartado, vamos a analizar y clasificar los animales que más abundan en la zona, ya que cobra gran importancia epidemiológica al encontrarnos en una zona agrícola-ganadera y de caza y con una tasa alta de zoonosis (153,75).

3.7.1 ANIMALES SALVAJES

Es una zona privilegiada por la naturaleza que favorece la proliferación de una variada fauna silvestre. Es el hábitat natural de muchas especies, entre las que cabe destacar los jabalíes, los zorros, los corzos, etc... Muchas de estas

especies representan un peligro potencial como reservorios y transmisores de enfermedades tanto a los animales domésticos como al hombre.

3.7.2 ANIMALES DOMESTICOS

Perros: Los perros bien cuidados son altamente beneficiosos para el hombre, pero los perros sin controlar, mal cuidados y en libertad, suponen un riesgo potencial para la salud de la población (156).

Según el censo de los ayuntamientos de la zona existen 277 perros, mientras que el censo de vacunación antirrábica de los Veterinarios Titulares asciende a 1528 vacunaciones, lo que demuestra un censo poco fiable, y además existen perros vagabundos o que aún teniendo dueño no son sometidos a ningún tipo de control sanitario siendo cualquier otro control poco eficaz.

En cuanto a su aptitud predominan los perros dedicados al trabajo (guardián, pastor, caza, etc.) sobre los de compañía.

Otros animales de compañía: Además de los perros existen otros muchos animales de compañía, pero en nuestra zona los más abundantes son los gatos, utilizados la mayoría de los casos para control de roedores.

No existe ningún dato a partir del cual hacer un censo estimado de esta especie ni de otras.

3.7.3 ANIMALES DE PRODUCCION

El estudio de la cabaña ganadera está basado en las encuestas dirigidas a los Veterinarios Titulares y referidas al año 1986.

En general se presenta un censo ganadero elevado como corresponde a una zona fuertemente ruralista y con gran actividad ganadera. Los municipios que cuentan con un mayor censo animal se corresponden por lo general con los núcleos de mayor población, como Ayllón, Campo de San Pedro y Riaza.

Se observa una predominancia en ganado ovino con un 43,8% sobre el total de las especies. El porcentaje del 1,4% que corresponde al sector caprino es mayor en realidad, ya que en su mayoría las cabras se explotan junto a las ovejas y se suman en las encuestas.

A pesar de que estas tablas solo son orientativas, hay que destacar que casi el 20% de las ovejas de la provincia se encuentran en esta zona. También es significativo el 43,69% del ganado caprino.

Especies: Número, Porcentaje y U.G.M.*

Especie	Cabezas%	Cabezas%	U.G.M.
Ovino	61720	61,1	43,8
Porcino	14795	14,4	35,0
Vacuno	4109	4,0	19,4
Caprino	1996	1,9	1,4
Aves	18602	18,1	0,2
Conejos	812	0,7	0,1
Otros	651	0,6	0,1
Totales	102685	100	100

* *Unidades de ganado mayor.*

Comparando estas cifras de la zona con los de la provincia de Segovia, obtendremos resultados que se reflejan en la tabla siguiente de forma orientativa pero no real:

% de la Zona sobre el Total de la Provincia

Especies	Total Provincia(A)	Total Zona(B)	% B/A
Ovino	316014	61720	19,50
Porcino	1466568	14795	1,26
Vacuno	363051	4109	4,07
Caprino	90342	1996	4,54
Aves	40568	18602	43,69
Conejos	9512	812	8,53
Totales	2250055	102034	4,53

3.8 CENSO DE EXPLOTACIONES

Del total de 848 explotaciones, 627 están ubicadas dentro del límite urbano y 221 fuera del mismo. Estas cifras corresponden a un 73.9% a explotaciones dentro del mismo casco. La población convive de forma estrecha con los animales, existiendo un amplio porcentaje de casas-cuadra y de naves próximas a las casas, con la consiguiente falta de higiene, al no contarse con las condiciones mínimas exigidas, con mayor incidencia de las enfermedades transmitidas de los animales al hombre.

Las explotaciones de vacuno siguen siendo un aporte económico adicional a la actividad principal de la familia. Estas son de aptitud lechera, aunque en los últimos años se ha incrementado notablemente la producción cárnica dando lugar al aumento de los trabajadores en esta industria como matarifes, carniceros, etc...

3.9 CONDICIONES HIGIENICO-SANITARIAS

La mayoría de las explotaciones son de carácter familiar y se encuentran dentro de los núcleos habitados.

En general los alojamientos ganaderos son de construcción antigua, con mala ventilación y con deficiente limpieza. En las explotaciones grandes las condiciones higiénico-sanitarias mejoran por ser de reciente construcción y donde se realizan tratamientos de desinfección, mientras que en las pequeñas no se hacen o se efectúan de forma esporádica redundando en perjuicio de la explotación y de la salud del hombre.

3.10 TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1

MUNICIPIO	Km2	POBLACION
Alconada de Maderuelo	11,78	70
Aldealengua de St ^a . M ^a	20,02	118
Ayllón	127,96	1335
Bercimuel	12,20	102
Campo de San Pedro	29,42	441
Castillejo de Mesleón	27,10	149
Cedillo de la Torre	23,88	172
Cerezo de Abajo	20,20	184
Cerezo de Arriba	49,26	214
Cilleruelo de San Mamés	9,83	76
Corral de Ayllón	17,66	149
Fresno de Cantespino	64,27	244
Honrubia de la Cuesta	21,38	117
Languilla	26,83	188
Maderuelo	103,03	190
Moral de Hornuez	32,89	169
Riaguas de San Bartolomé	11,57	102
Riaza	150,08	1511
Ribota	21,36	59
Riofrio de Riaza	27,10	65
Sequera de Fresno	13,35	86
Total	821,14	5741

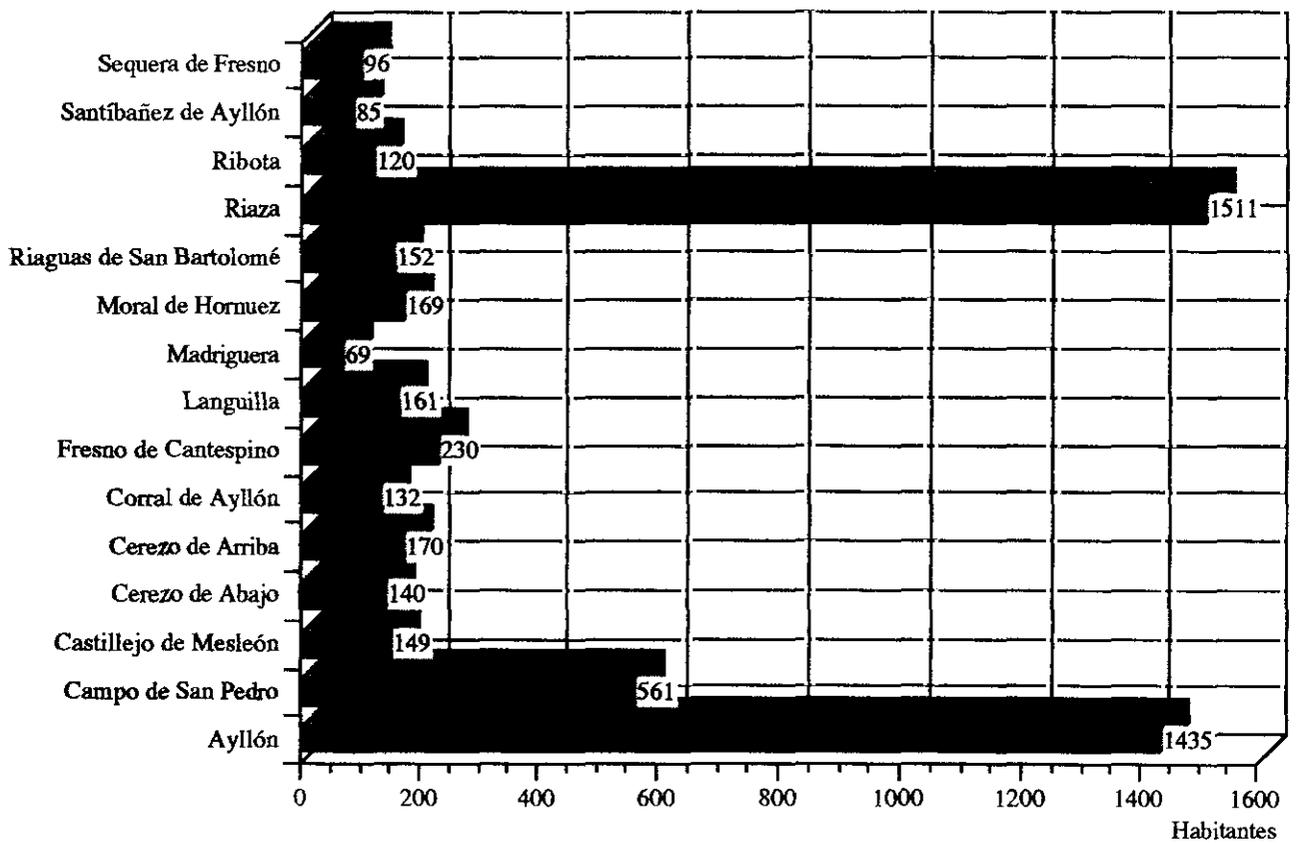
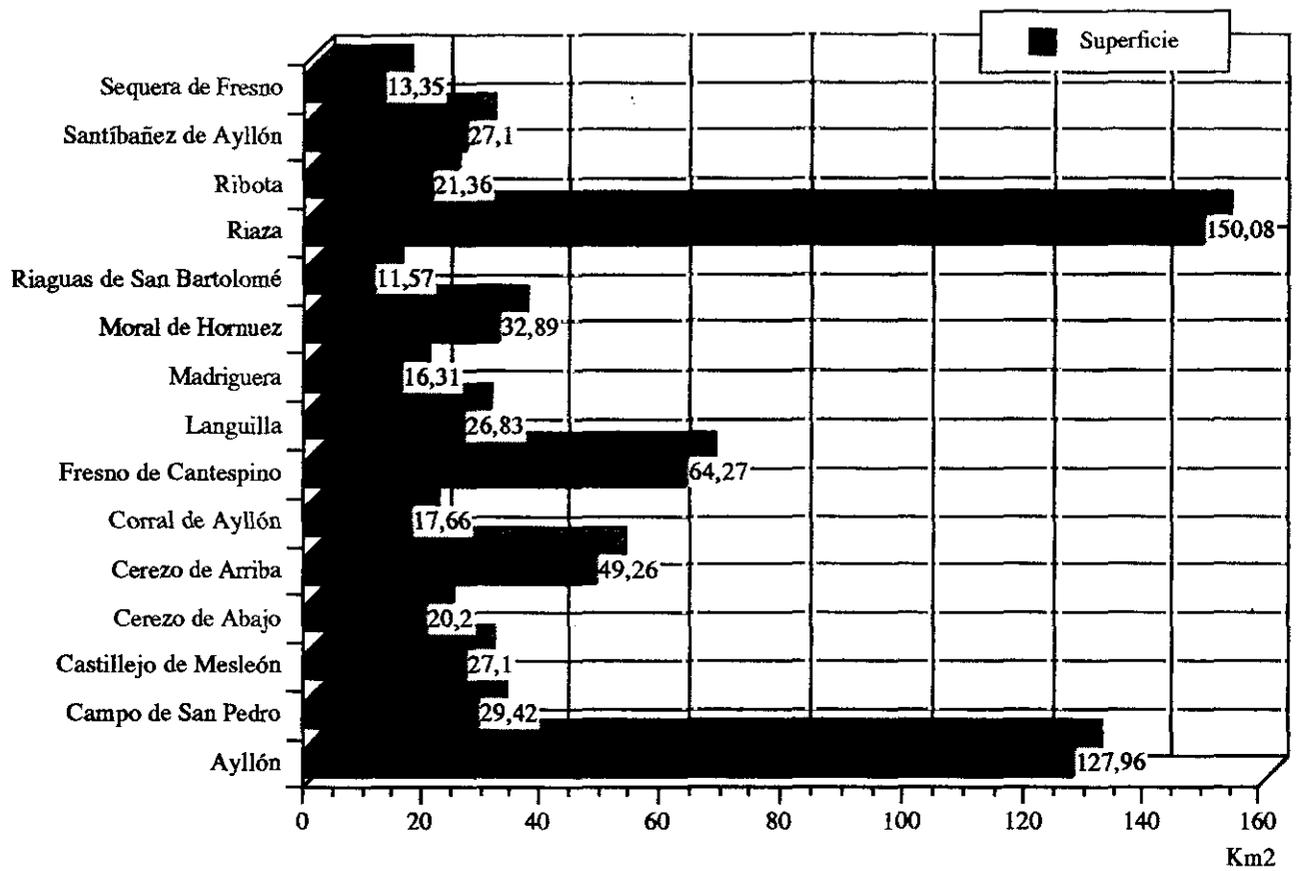


Tabla 2

CODIGO*	POBLACION	ANEJOS	HABITANTES	HOMBRES	MUJERES
(024)	AYLLON	Estebanvela Francos Grado del Pico Saldaña S ^a M ^a de Riaza Santibañez Valvieja	1497	731	766
(039)	CAMPO DE SAN PEDRO	Fuentemizarra Valdevarnés	400	228	172
(046)	CASTILLEJO DE MESLEON	Soto de Sepúlveda	135	71	64
(053)	CEREZO DE ABAJO		143	73	70
(054)	CEREZO DE ARRIBA		165	83	82
(055)	CILLERUELO DE SAN MAMES		64	36	28
(061)	CORRAL DE AYLLON		169	91	78
(079)	FRESNO DE CANTESPINO	Cascajares Castilnovo Cinco Villas Pajares de Fresno Riahuéas	277	151	126
(109)	LANGUILLA	Mazagatos	210	109	101
(115)	MADERUELO		192	89	103
(132)	MORAL DE HORNUEZ		185	93	92
(168)	RIAGUAS DE SAN BARTOLOME		90	53	37
(170)	RIAZA	Aldeanueva del Monte Alquité Barahona Becerril Madriguera Martín Muñoz El Muyo El Negrodo Villacorta	1434	741	693
(171)	RIBOTA		66	30	36
(172)	RIOFRIO DE RIAZA		72	39	33
(196)	SEQUERA DE FRESNO		81	43	38
	TOTAL		5180	2661	2519

*INE. Censo de la Población de España, 1981. NOMENCLATOR. Provincia de Segovia. Madrid 1984.

**Cuadro de Poblaciones de la Comarca Rural
de Riaza y nº de Habitantes/Población**

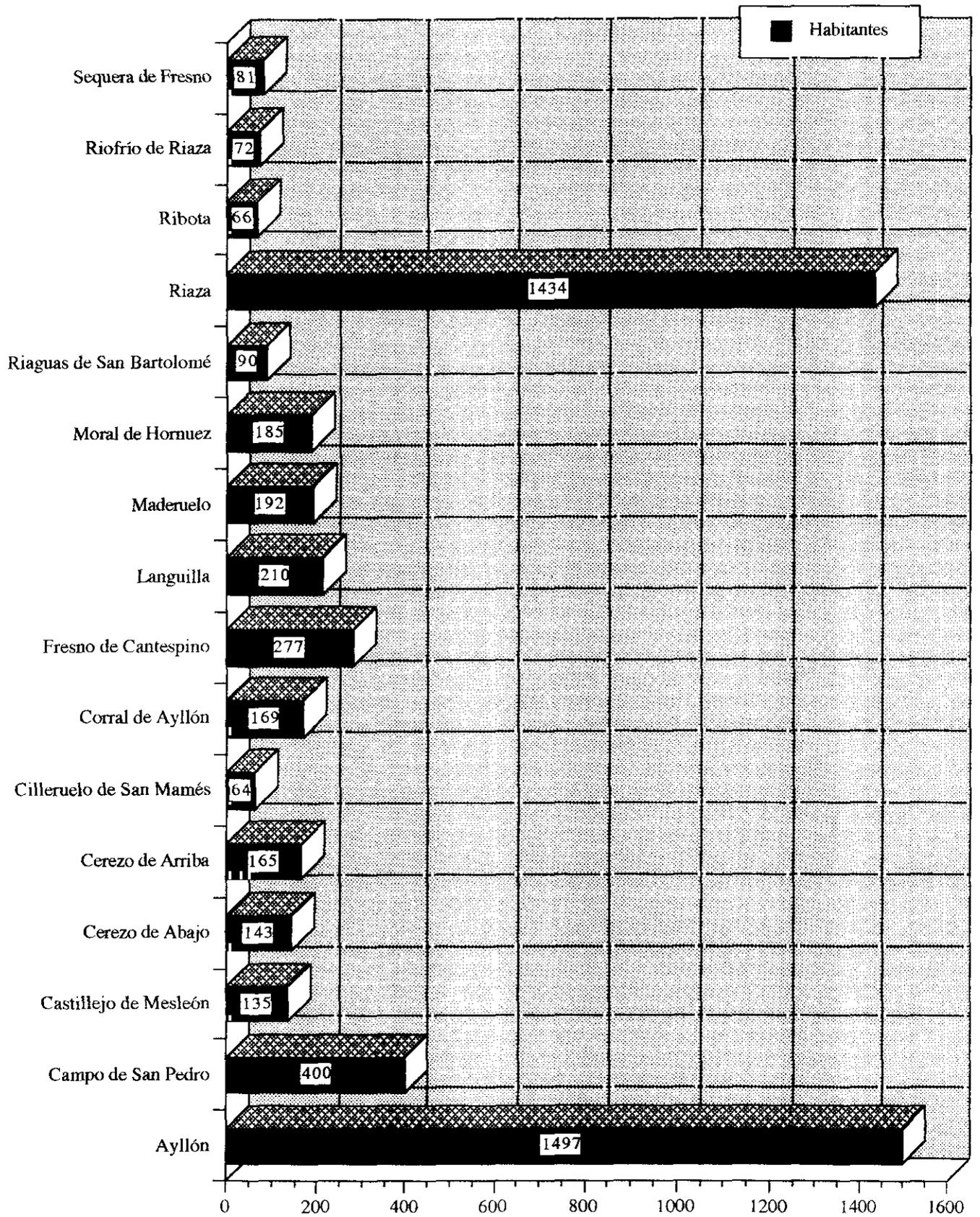


Tabla 3

DISTRIBUCION POR EDAD, SEXO, N° Y PORCENTAJE PARA CADA GRUPO

Grupo de Edad	Hombres		Mujeres		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%
0- 4	147	1,85	124	1,56	271	3,42
5- 9	170	2,14	195	2,46	365	4,60
10-14	229	2,89	236	2,98	465	5,87
15-19	339	4,28	315	3,97	654	8,25
20-24	389	4,91	354	4,47	743	9,38
25-25	352	4,44	210	2,65	562	7,09
30-34	233	2,94	123	1,55	356	4,49
35-39	179	2,26	112	1,41	291	3,67
40-44	155	1,95	131	1,65	286	3,61
45-49	178	2,24	167	2,10	345	4,35
50-54	256	3,23	258	3,25	514	6,49
55-59	285	3,59	348	4,39	633	7,99
60-64	337	4,25	278	3,51	615	7,76
65-69	245	3,09	255	3,22	500	6,31
70-74	218	2,75	252	3,18	470	5,93
75-79	190	2,39	215	2,71	405	5,11
80-84	109	1,37	165	2,08	274	3,46
85-89	54	0,68	71	0,89	125	1,57
90-94	9	0,11	24	0,30	33	0,41
95-99	4	0,05	8	0,10	12	0,15
Total	4078	51,41	3841	48,43	7919	99,91

Cuadro comparativo de Edades y Sexos en la Comarca de Riaza.

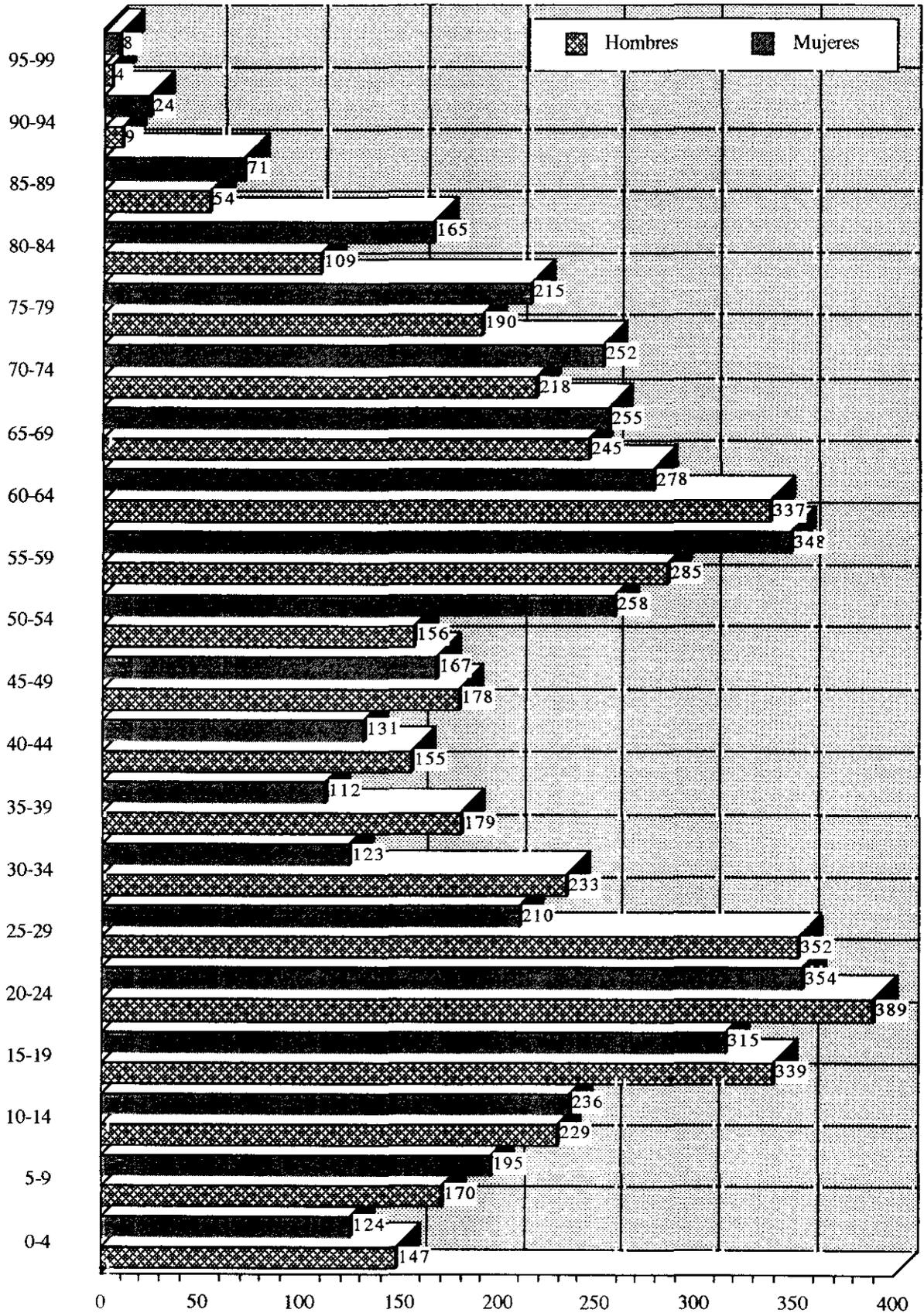
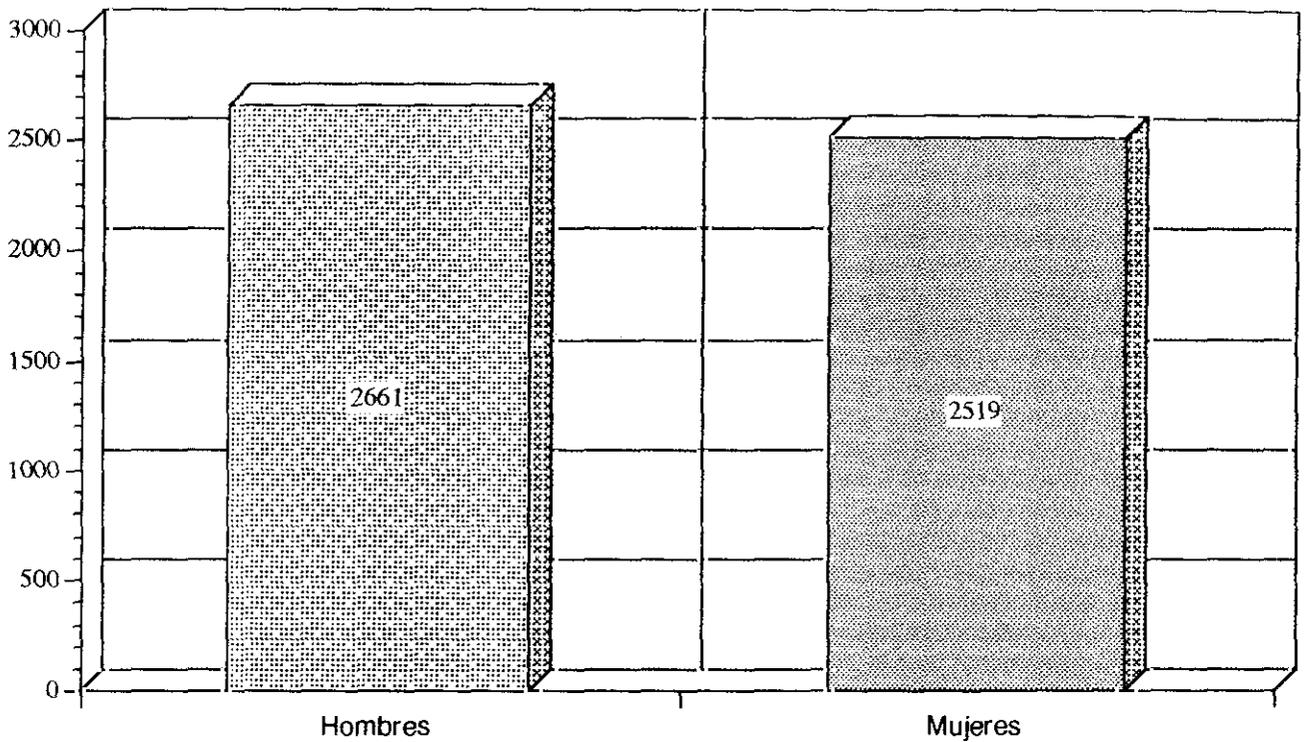
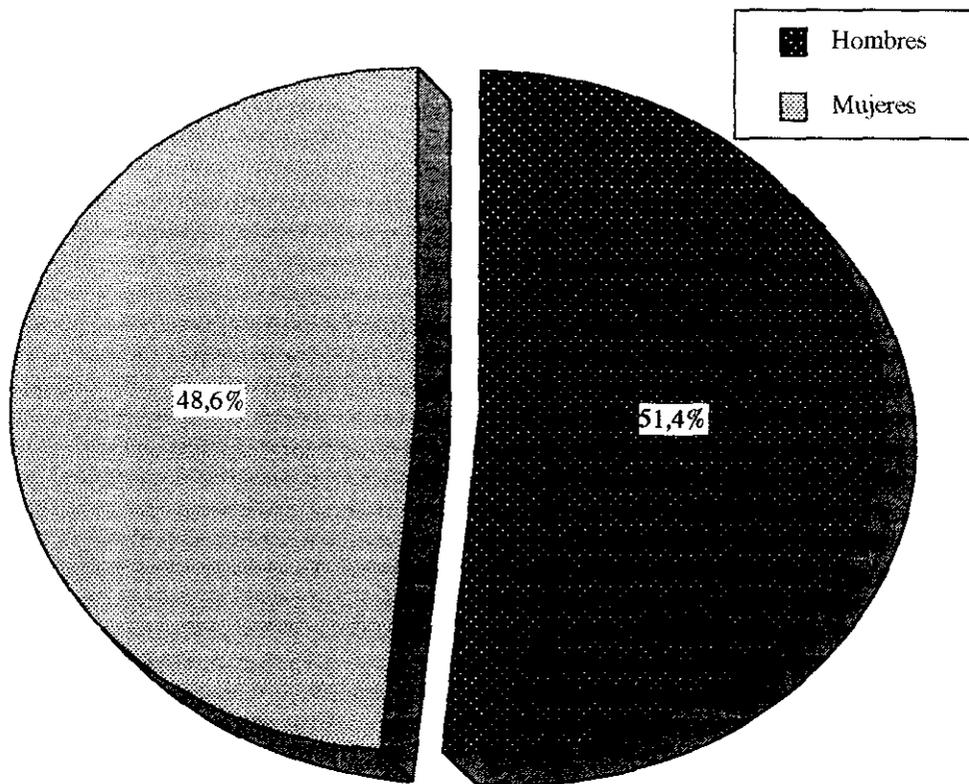


Tabla 4**Tabla General de la Zona: Profesión, Sexo, N° y %**

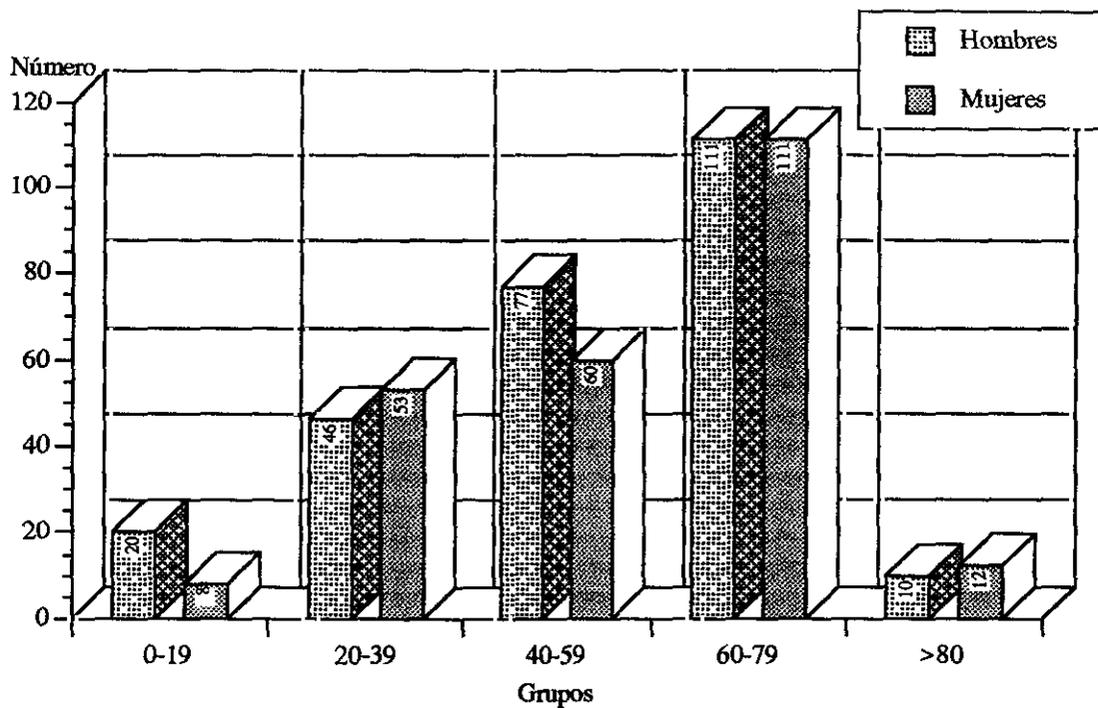
	Mujeres		Hombres		Total	
	n°	%	n°	%	n°	%
Agricultura Ganadería Caza	48	15,73	900	52,11	948	46,65
Energía Agua	1	0,32	41	2,37	42	2,06
Minerales	3	0,98	33	1,91	36	1,77
Industria	1	0,32	62	3,59	63	3,10
I. Manufacturera	14	4,59	86	4,97	100	4,92
Construcción	3	0,98	145	8,39	148	7,28
Comercio S. Turísticos	98	32,13	178	10,30	276	13,58
Transporte Comunicación	5	1,63	89	0,15	94	4,62
Ins. Financieros Seguros	5	1,63	21	1,21	26	1,27
Servicios Funcionarios	127	41,63	172	9,95	299	14,71
<hr/>						
Total	305	100%	1727	100%	2032	100%



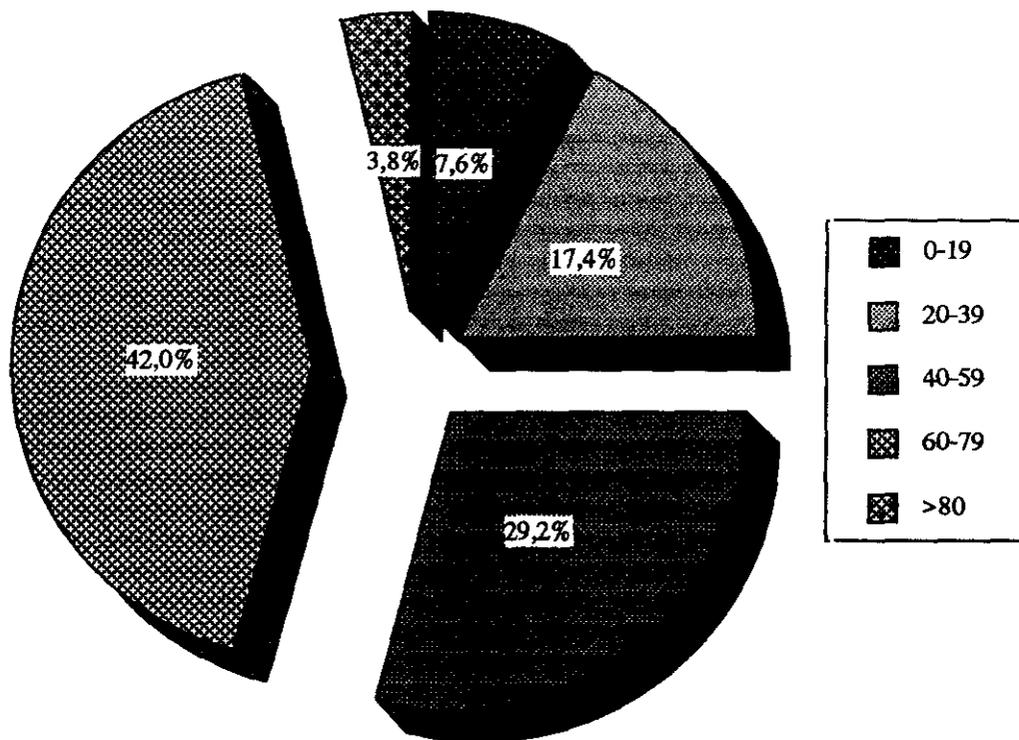
Gráfica 1.- Número total de Habitantes (población de riesgo) de la Comarca Rural de Riiza.



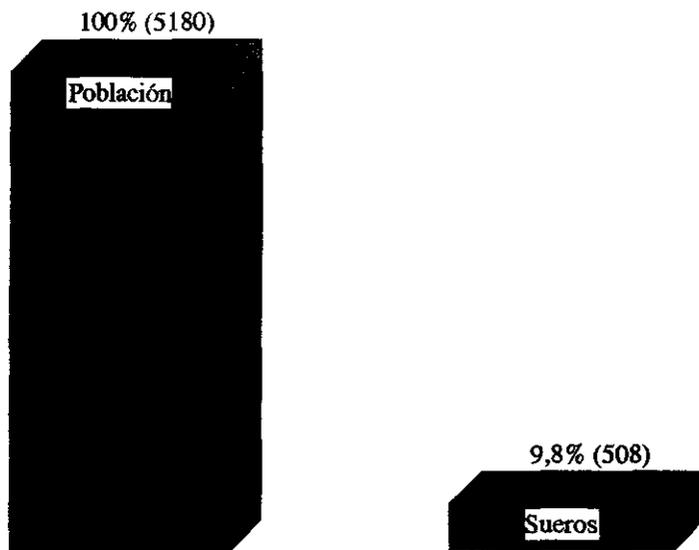
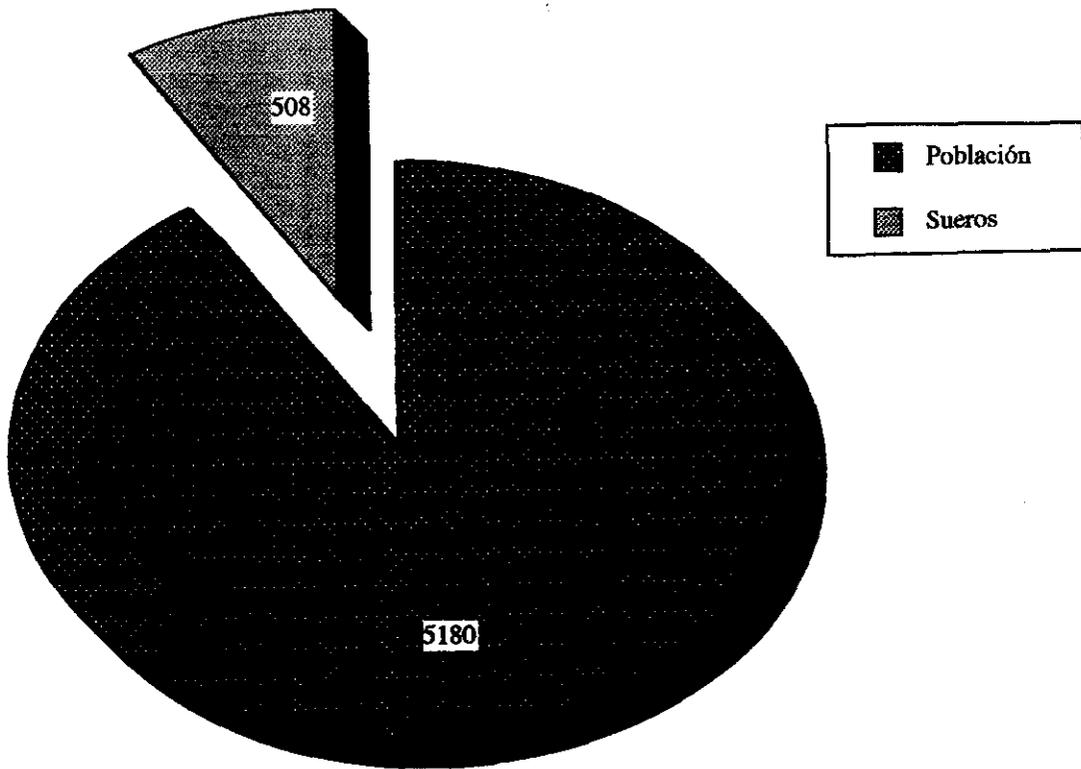
Gráfica 2.- Porcentaje de la población de riesgo de ambos sexos.



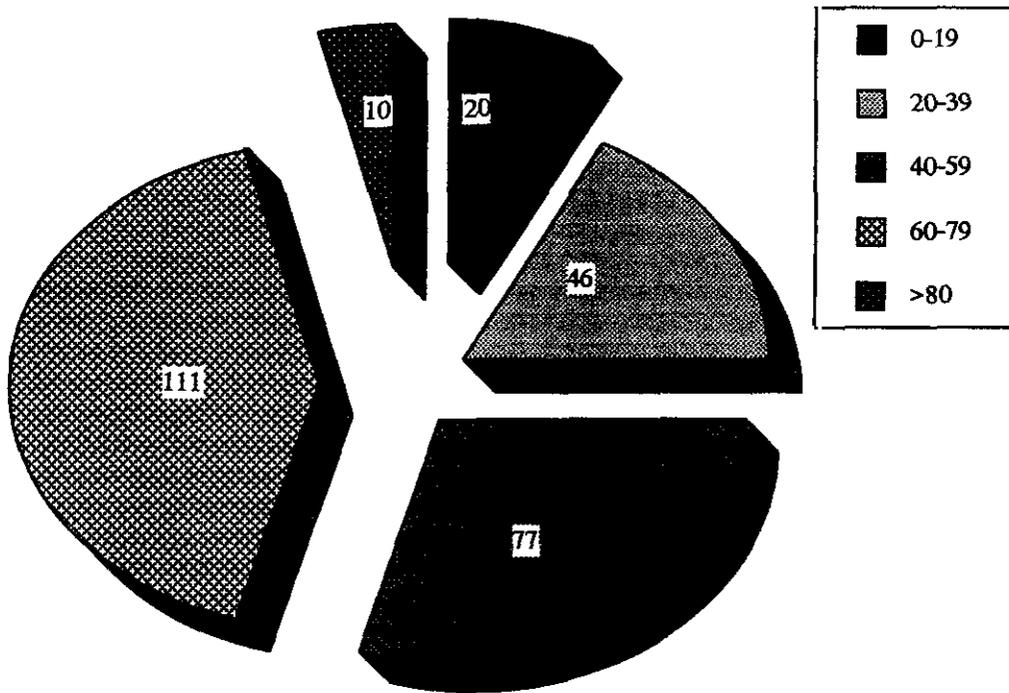
Gráfica 3.- Distribución por grupos de edad de las personas que han sido muestreadas.



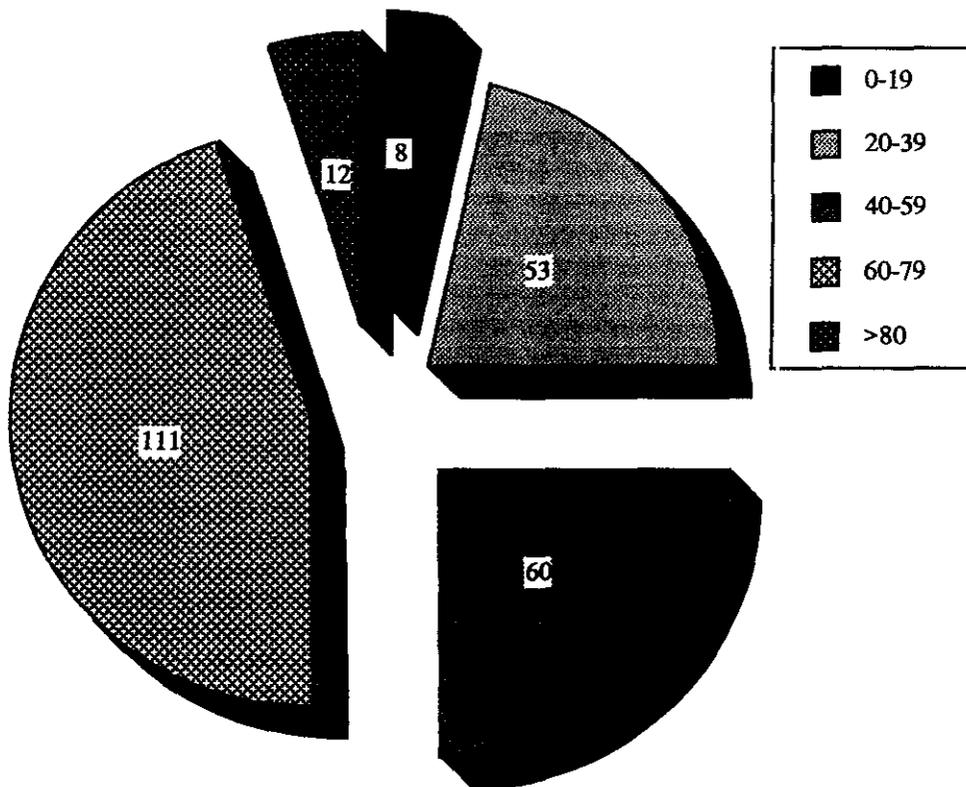
Gráfica 4.- Porcentaje de cada grupo de edad de ambos sexos.



Gráfica 5.- Porcentaje comparativo entre población de riesgo y nº de sueros estudiados (9,8%).

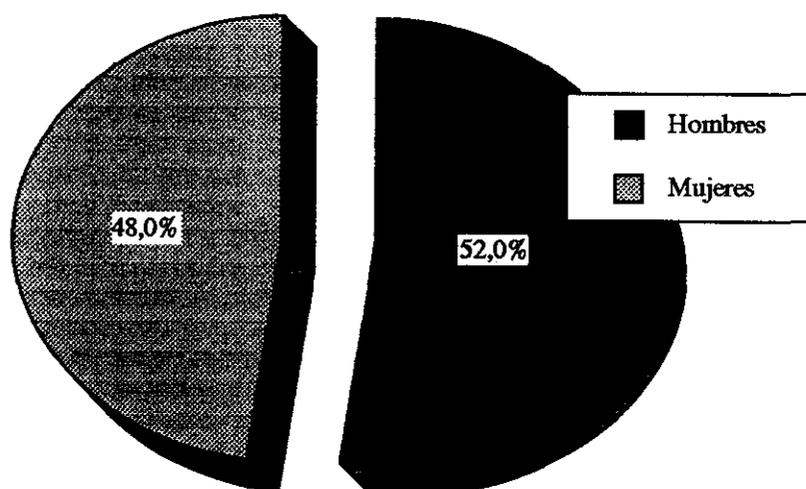
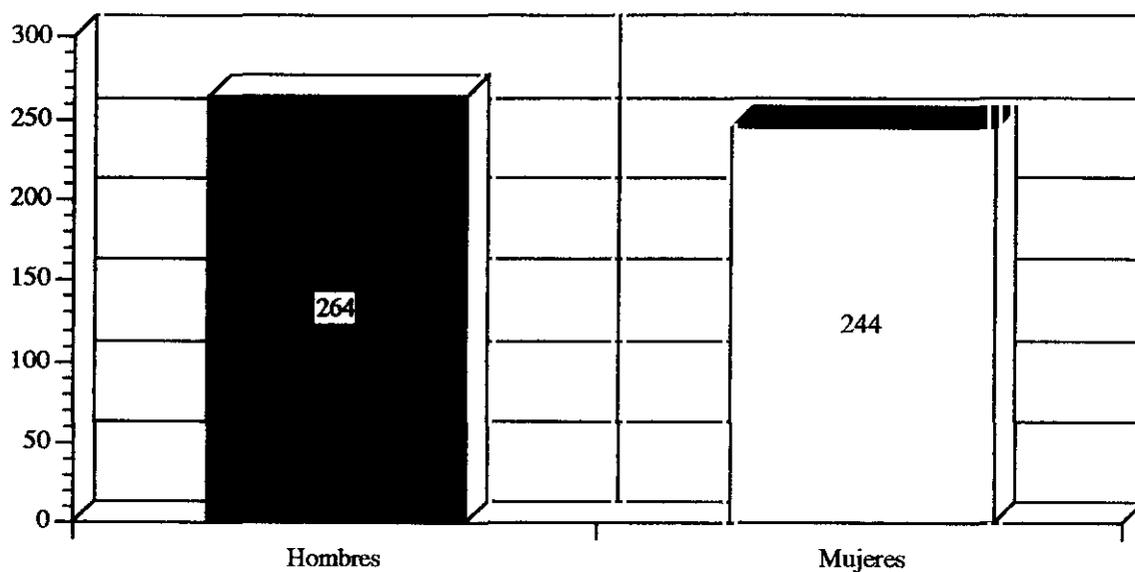


Gráfica 6.- Distribución del nº de hombres por grupos de edad.



Gráfica 7.- Distribución del nº de mujeres por grupos de edad.

Tabla de distribución de los 508 casos estudiados, por sexos, grupos de edad y %.				
Grupos	Hombres	Mujeres	Nº	%
0-19	20	8	28	5,51
20-39	46	53	99	19,48
40-59	77	60	137	26,96
69-79	111	111	222	43,70
>80	10	12	22	4,33
Total	264	244	508	100,00



Gráfica 8.- Distribución del nº total por sexos y porcentaje de los sueros estudiados.

3.11 TECNICA DE INMUNOFLUORESCENCIA

3.11.1 REACCION ANTIGENO-ANTICUERPO EN LA INMUNO-FLUORESCENCIA INDIRECTA

La reacción antígeno-anticuerpo en la inmunofluorescencia puede llevarse a cabo sobre células fijas o viables. Cuando se utilizan células viables la reacción del anticuerpo está dirigida hacia los marcadores de membrana, porque el anticuerpo no penetra en membranas intactas.

La inmunofluorescencia se ha estudiado como técnica diagnóstica para varias enfermedades parasitarias, incluyendo la toxoplasmosis, la malaria, la triquinosis, la esquistosomiasis y la hidatidosis. La descripción detallada de la prueba de inmunofluorescencia para la toxoplasmosis sirve de modelo general para otros sistemas antígeno-anticuerpo (46,139).

3.11.2 SERODIAGNOSTICO DE LA FIEBRE Q POR INMUNO-FLUORESCENCIA INDIRECTA(36,119)

a) Fundamento:

Sobre un porta de *Coxiella burnetii* (antígeno prefijado), se deposita el suero problema, y luego se revelan los anticuerpos que se fijan sobre este antígeno por medio de una globulina anti-humana marcada a la fluoresceína. En caso de reacción positiva, las *Coxiella burnetii* presentes sobre el porta se vuelven fluorescentes y son visibles en microscopía ultravioleta.

b) Reactivos:

- 1.- *Coxiella burnetii* (Spot IF, bioMérieux). *Coxiella burnetii* cultivadas sobre células Vero y fijadas sobre porta (antígeno en fase II).
- 2.- Fluoline-G: anti-IgG humana.
- 3.- PBS (phosphate buffered saline) a un pH de 7,2.
- 4.- Azul de Evans al 1% en agua destilada.
- 5.- Fluoprep: medio de montaje para IF (azida de sodio: 1g/l).
- 6.- PBS-Tween: reactivo auxiliar para los lavados. A 1 litro de PBS se añaden 2 gotas de Tween 80.

c) Material:

- 1.- Microscopio de fluorescencia con luz UV (objetivo x 40)(50,241).
- 2.- Cubreobjetos: (60 x 24 mm).
- 3.- Micropipeta: se utiliza para poner 10 µl de dilución en cada círculo o pocillo en el porta.

3.11.2.1 PREPARACION DE LOS REACTIVOS

- PBS:** (phosphate buffered saline - pH 7,2), composición:
- | | |
|----------------------|---------|
| Cloruro sódico | 7,650 g |
| Fosfato disódico | 0,724 g |
| Fosfato monopotásico | 0,210 g |
- Usos:** La fluorescencia con globulinas marcadas con isotiocianato de fluoresceína es máxima cuando la reacción se hace a pH ligeramente alcalino (pH 7,2).
El PBS (pH 7,2) se emplea en las reacciones de inmunofluorescencia para diluir los sueros y lavar las preparaciones.
Forma parte de la glicerina tamponada.
- Fluoline-G:** Globulina anti-IgG humana, líquida, marcada con fluoresceína: conjugado FITC. (51,52)
Utilización: Para investigar las IgG humanas específicas por reacción de inmunofluorescencia indirecta (IFI).
- Reactivo:** Globulina anti-IgG humana (cabra) marcada con fluoresceína, es específica por absorción en fase sólida y diluida en glicerol.
Exenta de proteínas humanas.
Exenta de anticuerpos antitoxoplásmicos y antitreponémicos.
- Titulación:** Realizada por cada laboratorio en sus propias condiciones experimentales.
- Azul de Evans:** (Solución al 1%) (5).
La solución del azul de Evans se emplea, como contra colorante, en las reacciones de inmunofluorescencia, para mejorar los contrastes entre las reacciones positiva y negativa, enmascarando las inevitables fluorescencias no específicas que aparecen de color rojo oscuro. La contra coloración con azul de Evans se recomienda tanto para la búsqueda e identificación de gérmenes (ej.: identificación de bacteroides del grupo fragilis) como para las reacciones serológicas, principalmente en serología parasitaria (ej.: serodiagnóstico de la toxoplasmosis).
- Modo de empleo:** Se diluye extemporaneamente la solución de azul de Evans al 1/100 en PBS (ej.: 1 gota en 5 ml de PBS).
La solución al 1/10000 así obtenida se utiliza, seguidamente, como diluyente de las globulinas marcadas a la fluoresceína.
La mezcla se emplea en las mismas condiciones que los conjugados disueltos en tampón.

3.11.2.2 TECNICA (44,73,76):

Preparación de las diluciones: Se sacan los tubos de ensayo conteniendo los sueros humanos a estudiar, congelados a -22°C. A continuación se descongelan a temperatura ambiente.

Para un estudio de detección de coxiella burnetii, las diluciones se preparan de la forma siguiente:

1.- Se toma 1 parte de suero con la micropipeta y se añaden 39 partes de tampón.

2.- Los cálculos de la dilución son los siguientes:

a) 1 ml de suero se mezcla con 39 ml de tampón.

b) 0,1 ml de suero se mezcla con 3,9 ml de tampón

c).0,1 ml es equivalente a 100 μ l.

Por lo tanto se calcula aritméticamente las cantidades a utilizar para una dilución de detección al 1/40 de la forma siguiente: 0,05 ml es igual a 50 μ l, a esta cantidad de suero problema se le añaden 2 ml de tampón, dando lugar a una dilución del 1/40.

Procedimiento:

1.- Se sacan del envase el número de portas necesarios (cada porta dispone de 10 pocillos que contienen el antígeno de fase II de coxiella burnetii).

2.- Diluciones de los sueros:

a)Detección: sueros diluidos al 1/40.

b)Estudio cuantitativo: se realizan diluciones sucesivas hasta 1/5120.

3.- Se pone en cada círculo 10 μ l de cada una de las diluciones de los sueros y en uno de ellos solo se pone PBS como testigo conjugado y en otro se pone un suero positivo conocido.

4.- Incubar durante 30 minutos en estufa con cámara húmeda.a 37°C.

5.- Se lavan los portas en PBS-Tween, en una cubeta agitándola continuamente, 2 veces durante 5 minutos. Se enjuaga rápidamente en agua destilada y se escurre.

6.- Se cubre cada extensión (incluida la que no ha recibido suero) con 10 μ l de conjugado diluido en PBS que contiene azul de Evans. La tasa de dilución del conjugado debe ser verificada en función de los aparatos utilizados.

7.- Se vuelve a incubar a 37°C en estufa con cámara húmeda.

8.- Se vuelve a repetir el lavado de los portas en PBS-Tween 2 veces durante 5 minutos. Se enjuaga en un baño de agua destilada se seca y se escurre igual que en el paso nº 5.

9.- se añaden 2 gotas de líquido de montaje (Fluoprep).

Una vez terminado el proceso de preparación de los portas, se procederá a su lectura con el microscopio.

Lectura:

- 1.- Verificar la ausencia de fluorescencia del testigo conjugado.
- 2.- **Reacción negativa:** sin fluorescencia, las células tienen un color rojo.
- 3.- **Reacción positiva:** fluorescencia más o menos intensa de las células infectadas así como de las coxiellas extracelulares.

Interpretación:

El diagnóstico serológico de una Fiebre Q se basa en la elevación de la tasa de anticuerpos dirigidos contra los antígenos de la fase II.

El suero solo se considera positivo si se verifica la fluorescencia a partir de la dilución al 1/40.

Fiebre Q Aguda: Los títulos IgG e IgM son equivalentes sean altos o bajos

Fiebre Q Crónica: Los títulos IgG son altos, los IgM están en el límite o débilmente positivos.

La detección de IgG específicas es posible con un conjugado específico anti-IgG. Se puede poner de manifiesto la presencia de inmunoglobulinas G en el suero de pacientes mucho tiempo después de haber padecido la enfermedad, mientras que las IgM se pueden poner de manifiesto en pacientes, dos semanas después de la aparición de los síntomas. Estos anticuerpos pueden persistir largo tiempo (hasta 14 semanas) (185,241).

4. RESULTADOS

4.1 DESCRIPCION DE LA POBLACION

En la fecha de comienzo del estudio, la comarca de Riaza contaba con 5180 habitantes, de población enormemente envejecida. La pirámide es de forma ojival, típica de una población mayor siendo predominante la franja de edad entre 60 y 79 años. El 51,4 % (2661) son hombres y el 48,6 % (2519) mujeres.

En este estudio, nuestra meta era identificar y averiguar las tasas y títulos de anticuerpos existentes en el suero de los habitantes de los pueblos y aldeas de la comarca rural de Riaza (Segovia) (tabla 1). Por ello, hemos recurrido a la utilización de la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) para estudiar los sueros de esta población de riesgo, poniendo el suero frente a anti-IgG para desarrollar este trabajo.

4.2 ESTUDIO DE PREVALENCIA

De los 5180 habitantes de esta comarca hemos estudiado una muestra de 508 sueros que representan el 9,8% del total, habiéndose sido seleccionados aleatoriamente entre todos los grupos de **EDAD, SEXO, PROFESION y CONTACTO o NO** con animales.

De los 508 casos estudiados, 264 (52%) eran hombres y el resto, 244 (48%) eran mujeres como se ve en las gráficas 3 y 4:

<u>Sueros</u>					
<u>Estudiados</u>	<u>Hombres</u>	<u>%</u>	<u>Mujeres</u>	<u>%</u>	
508	264	52	244	48	

La distribución de los sueros obtenidos en las distintas localidades (tabla 2) han sido clasificados por grupos de edad, donde se observa que se obtienen casillas con valores 0 que no son significativos, ya que la variable edad no influye en el resultado de la serología.

Como se observa de la tabla 2, destacan dos hechos fundamentales. En los grupos de edad de 0-19 y >80 años, la muestra es mucho más pequeña que en los demás grupos, y ello es debido a que en el medio rural existe una tasa de natalidad muy baja y los mayores, asimismo, tienen unos índices más bajos con respecto a los demás grupos de población y ello es achacable a su avanzada edad por lo que en este grupo la mortalidad es mucho más alta.

Sin embargo, el grupo de edad de 60-79 años es el más numeroso (ver Tabla 3), ya que son pacientes que con mucha frecuencia y asiduamente utilizan los servicios sanitarios, por lo que se obtienen muestras con mucha más frecuencia.

Dada la gran diferencia de habitantes existente en las localidades de esta comarca se observa que en 7 de los municipios de la Tabla 2 no hemos podido obtener muestra alguna del grupo de edad de 0-19 años y en 9 municipios no se obtuvieron muestras del grupo de >de 80 años, ya que no podían trasladarse al centro de salud o por que en la fecha de efectuar la toma de muestra se encontraban ausentes de sus domicilios.

En los 2 pueblos más grandes de la comarca, Riaza y Ayllón, sólo pudimos obtener 15 y 3 muestras de suero respectivamente del grupo de edad de 0-19 años; a pesar de que en estas dos localidades existen centros educativos.

4.3 ESTUDIO DE OTRAS VARIABLES

Siendo la Fiebre Q una antropozoonosis transmitida por garrapatas, hemos considerado que epidemiológicamente la profesión y el contacto o no con animales eran dos variables muy importantes a la hora de evaluar los resultados y desarrollar el estudio estadístico. De los 508 sueros muestreados, según el protocolo efectuado, 311 casos (61,22%) se dedican a labores del campo, o sea, a la agricultura y la ganadería; es decir, que tienen un contacto directo con animales y el resto, 197 casos (38,77%) se dedican a otros quehaceres. (Ver Tabla 4)

El mayor grupo de edad que está íntimamente ligado al contacto directo con animales (Tabla 4), es el de 60-79 años que representa 222 personas (43,70%) de todos los sueros estudiados. De este grupo, 57 personas (11,22%) no tenían ningún contacto con animales, mientras que el resto, o sea, 165 (32,48%) si lo tenía, y ello es debido a que a pesar de la edad la gente del medio rural sigue desarrollando su trabajo habitual o mantiene su vivienda en contacto directo con los animales tanto domésticos como salvajes. Asimismo, destacamos el grupo de edad de 0-19 años, donde observamos que 21 casos (4,13%) no tienen contacto y 7 casos (1,37%) si tienen contacto directo con animales, lo que quiere decir, que los más jóvenes, aunque viven en el medio rural ya no conviven o trabajan en su gran mayoría en contacto directo con los animales.

4.4 LA REACCION DE INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA

Hemos utilizado el antígeno de la fase II de la coxiella burnetii frente a conjugados fluorescentes de anti-IgG humana. Más tarde los conjugados han sido

observados al microscopio, las células con reacción positiva se veían con fluorescencia en el interior y en la superficie de la célula, mientras que la reacción negativa las células aparecían con color rojo intenso. Las reacciones positivas consisten en unas masas uniformemente distribuidas y la coxiella intensamente teñida con la fluoresceína, mientras que las reacciones negativas aparecen con células sin fluorescencia y de color rojo.

Para un estudio de anticuerpos IgG en los sueros de pacientes que han padecido una Fiebre Q no diagnosticada en su momento, la mejor técnica y la más fiable es la IFI (inmunofluorescencia indirecta), y se utiliza una dilución de detección para títulos de anticuerpos al 1/40 (para estudio cuantitativo) que se considera como significativo por varios investigadores (135,197).

No obstante, la técnica de la IFI (inmunofluorescencia indirecta), dada su complejidad, en ocasiones da unos resultados de falsos positivos o falsos negativos. Por ello, estos resultados no se deben tomar en cuenta, exigiendo la repetición de las pruebas, y si persiste el resultado dudoso se debe considerar como negativo.

4.5 RESULTADOS DE LAS PRUEBAS SEROLOGICAS

Como habíamos apuntado anteriormente, hemos analizado una muestra de 508 casos de una población total de 5180 habitantes que representa el 9,8% del total.

Resultados: De estos 508 sueros analizados se han obtenido 291 (57,28%) sueros positivos, y 217 (42,72%) sueros negativos. Los resultados de los sueros analizados, según su procedencia han sido detallados en la Tabla 5.

<u>Sueros Estudiados</u>	<u>Positivos</u>	<u>%</u>	<u>Negativos</u>	<u>%</u>
508	291	57,28	217	42,72

4.5.1 RESULTADOS SEROLOGICOS SEGUN LAS VARIABLES

Variables: Aunque el objeto de este estudio no es el análisis epidemiológico, resulta evidente que en la comarca de Rianza existe una tasa elevada de padecimiento de Fiebre Q (57,28%) en la población. De los 508 casos estudiados, 311 (61,22%) tenían **Contacto Directo** con actividades laborales o aficiones relacionadas con el campo y los animales, y el resto, 197 (38,78%) casos se dedicaban a una variedad indeterminada de profesiones, aunque también por vivir en el medio rural tenían un **Contacto Indirecto** con los animales.

RELACION DE PROFESIONES Y PORCENTAJE EN AMBOS SEXOS

<u>Profesión</u>	<u>Hombres%</u>	<u>Mujeres%</u>
Ganadería	41,8	26,9
Agricultura	21,2	23,1
Cinegética	7,5	-
Matarifes	4,8	-
Carnicería	3,4	-
Pastoreo	1,4	1,5
Sus labores	-	37,3
Varios	19,9	11,2

4.6 RESUMEN

De los sueros analizados, 264 (52%) son hombres y 244 (48%) son mujeres de todas las edades. En el grupo de los hombres, 205 (77,65%) tienen una actividad profesional íntimamente ligada al contacto con animales y 59 (22,35%) tienen otras profesiones. Del grupo de hombres con contacto directo con animales, 151 (73,65%) dieron resultado de anticuerpos IgG positivos frente a la coxiella burnetii; mientras 54 casos con contacto indirecto, 18 (30,51%) fueron positivos y el resto, 41 (59,49%) fueron negativos.

En el grupo de profesiones con contacto directo e indirecto de las mujeres, los resultados han sido los siguientes: Del grupo de contacto directo (106=43,44%); 67 (63,21%) casos resultaron positivos y 39 (36,79%) casos fueron negativos. Del grupo de mujeres que tenían contacto indirecto, 55 (39,85%) fueron positivos y el resto, 83 (60,15%) fueron negativos.

TABLA GENERAL DE RESULTADOS DE LA SEROLOGIA

<u>PROFESION</u>			
<u>HOMBRES</u>		<u>MUJERES</u>	
<u>Contacto Directo</u>	<u>Contacto Indirecto</u>	<u>Contacto Directo</u>	<u>Contacto Indirecto</u>
205	59	106	138
+ -	+ -	+ -	+ -
151 54	18 41	67 39	55 83

Como podemos observar de los resultados reflejados en la tabla anterior, la **Profesión** es un factor importante, y más aún si este factor va ligado directamente al contacto directo con animales, donde se observa que las positividades son del 73,65% en los hombres y del 63,21% en las mujeres; mientras que son del

30,51% y del 39,85% tanto en hombres como en mujeres respectivamente en todas las demás profesiones que no tienen contacto directo.

La IFI (inmunofluorescencia indirecta) es una técnica sensible y específica que resulta extremadamente útil para el diagnóstico de las rickettsiosis en nuestro medio. Su lectura no presenta mayores dificultades porque la diferenciación entre positivo y negativo son bastante claros. El hecho que obliga a no efectuar dicha técnica con más frecuencia, es su elevado coste y el poder disponer de unos instrumentos de alta tecnología (169,170).

Por motivos no muy claros, coincidiendo con la expansión económica y social en los últimos años y con el avance de las ciencias médicas, la frecuencia de rickettsiosis, disminuyó de forma espectacular y perdió la gravedad y el protagonismo que tenía, como lo demuestra que no hayan aparecido más publicaciones hasta estos últimos años

De todos es conocido el interés creciente que ha suscitado esta enfermedad en la última década. En la actualidad es habitual leer artículos sobre esta entidad en las revistas médicas y no sólo en nuestro país, sino también en el resto de los países (área mediterránea, regiones europeas consideradas habitualmente como áreas no endémicas y en Estados Unidos paralelamente) (215,196,104).

En Cataluña y en el País Vasco, y en especial en ciertas comarcas, la enfermedad es endémica y ha existido un aumento creciente del número de casos (132,103) donde se compara que tanto las cifras obtenidas por los investigadores en estas comarcas se acercan a los obtenidos en nuestro estudio, ya que en el resto de España existen numerosas publicaciones que hacen referencia a este hecho (207).

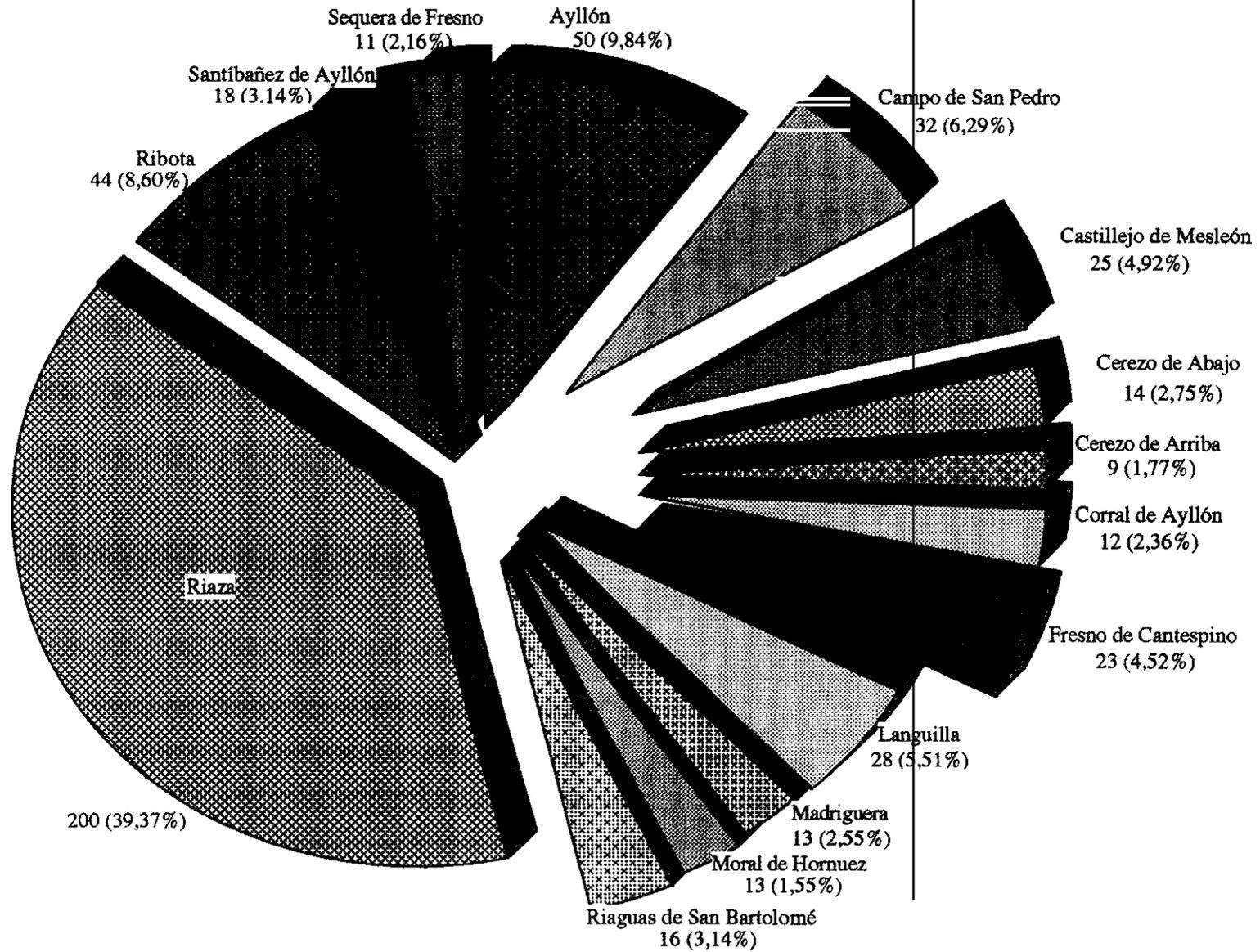
4.7 TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1

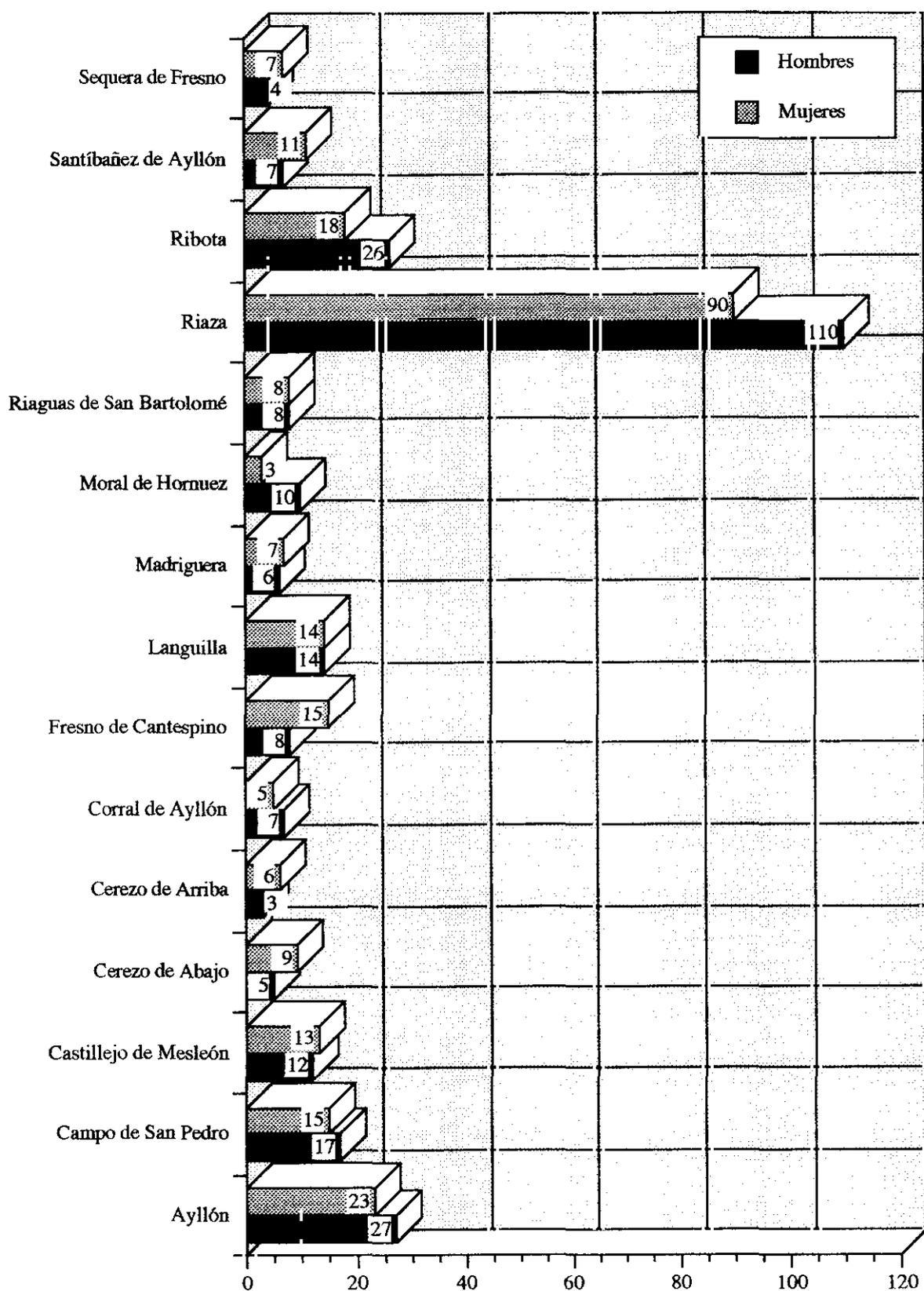
Nº , Sexo y Localidades de los sueros obtenidos de personas residentes en la Comarca Rural de Riaza.

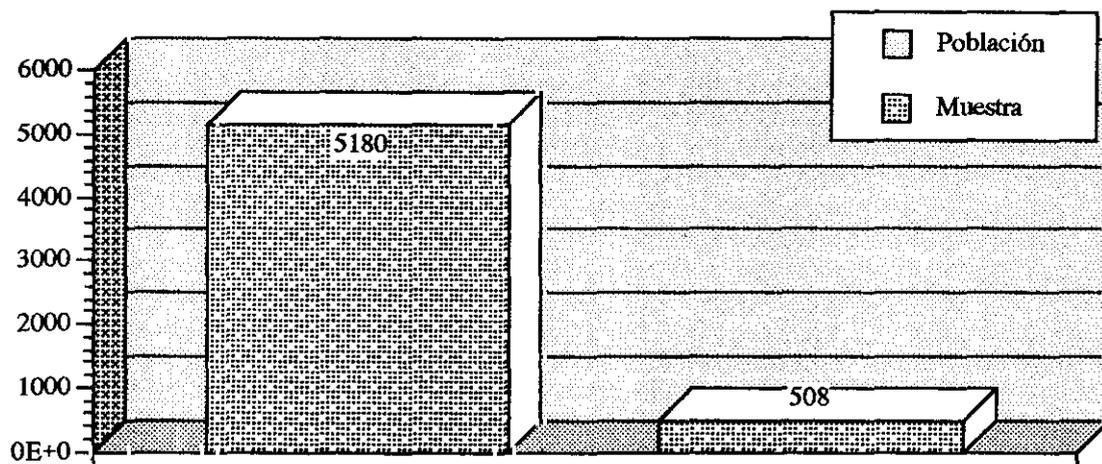
<u>Localidad</u> <u>(procedencia)</u>	<u>Sueros</u> <u>Estudiados</u>	<u>Sexo</u>		<u>%</u>
		<u>Hombre</u>	<u>Mujer</u>	
Ayllón	50	27	23	9,84
Campo de San Pedro	32	17	15	6,29
Castillejo de Mesleón	25	12	13	4,92
Cerezo de Abajo	14	5	9	2,75
Cerezo de Arriba	9	3	6	1,77
Corral de Ayllón	12	7	5	2,36
Fresno de Cantespino	23	8	15	4,52
Languilla	28	14	14	5,51
Madriguera	13	6	7	2,55
Moral de Hornuez	13	10	3	2,55
Riaguas de San Bartolomé	16	8	8	3,14
Riaza	200	110	90	39,37
Ribota	44	26	18	8,60
Santibañez de Ayllón	18	7	11	3,14
Sequera de Fresno	11	4	7	2,16
Total	508	264	244	100,00

Gráfica 1.- Número, porcentaje y procedencia de los sueros estudiados en la Comarca Rural de Riaza.

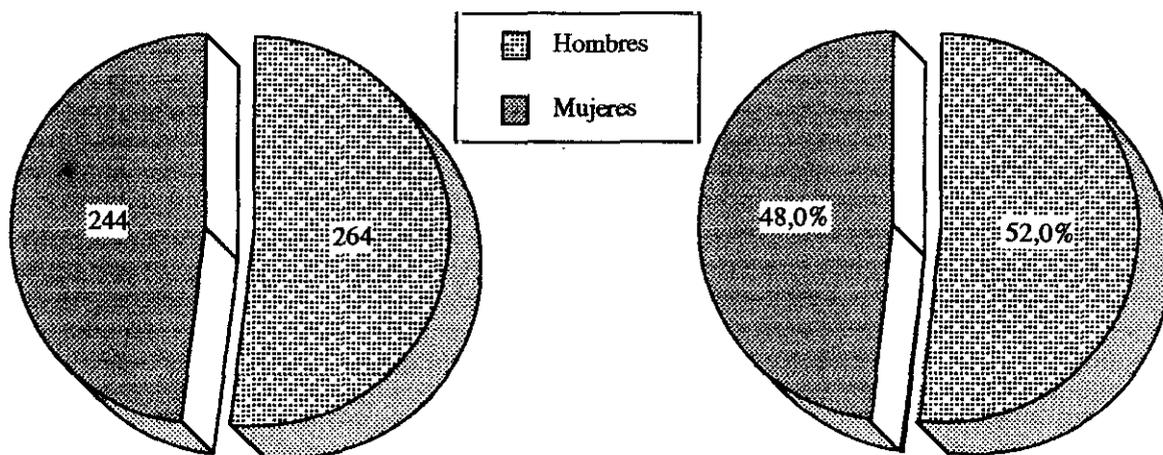


Gráfica 2.- Distribución por sexo, nº y procedencia por localidades de los sueros estudiados.





Gráfica 3.- La muestra corresponde al 9,8% de la población de riesgo de ambos sexos.



Gráfica 4.- Distribución por sexos, nº y porcentaje de los 508 casos de la muestra.

Tabla 2

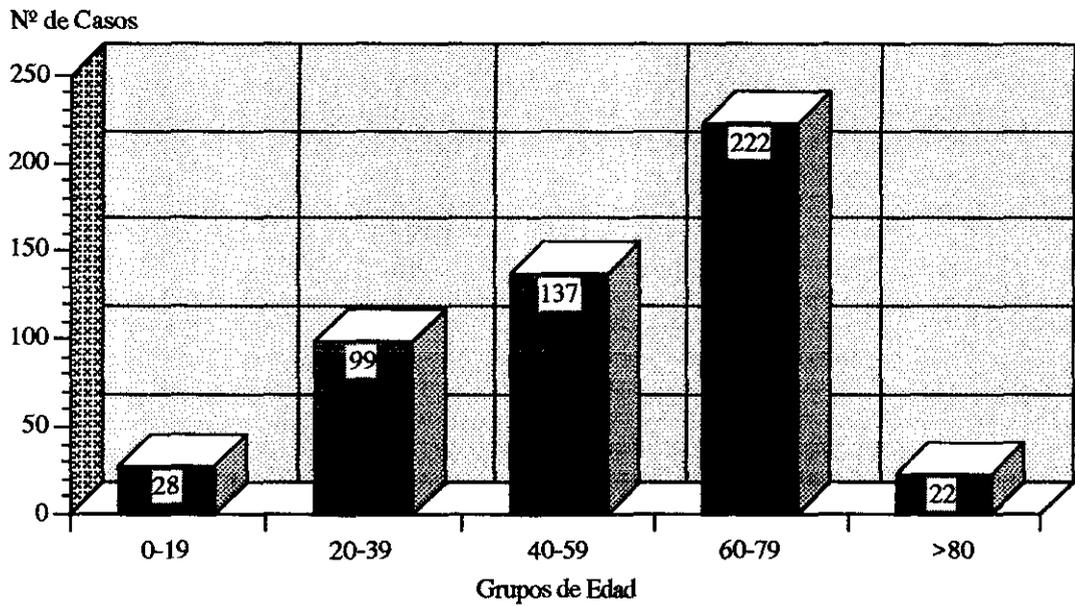
Distribución por grupos de edad de los sueros procedentes de las distintas localidades.

<u>Localidad</u>	<u>0-19</u>	<u>20-39</u>	<u>40-59</u>	<u>60-79</u>	<u>>80</u>	<u>Total</u>	<u>%</u>
Ayllón	3	16	15	15	1	50	9,84
Campo de San Pedro	1	3	11	17	0	32	6,29
Castillejo de Mesleón	4	6	4	10	1	25	4,92
Cerezo de Abajo	1	4	1	8	0	14	2,75
Cerezo de Arriba	0	0	4	5	0	9	1,77
Corral de Ayllón	0	2	3	5	2	12	2,36
Fresno de Cantespino	0	1	8	14	0	23	4,52
Languilla	1	3	8	14	2	28	5,51
Madriguera	2	2	2	7	0	13	2,55
Moral de Hornuez	0	5	2	6	0	13	2,55
R. de San Bartolomé	0	2	7	7	0	16	3,14
Riaza	15	43	63	69	10	200	39,37
Ribota	1	7	3	27	6	44	8,60
Santibañez de Ayllón	0	1	5	12	0	18	3,14
Sequera de Fresno	0	4	1	6	0	11	2,16
Total	28	99	137	222	22	508	100,00

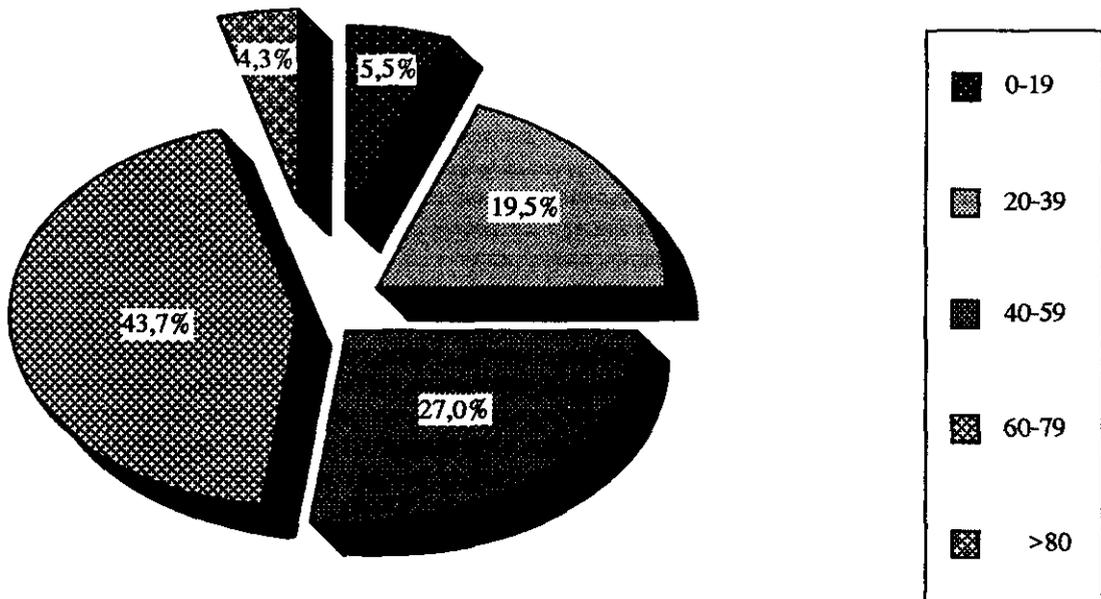
Tabla 3

<u>Grupos de Edad</u>	<u>Número</u>	<u>%</u>
0-19	28	5,51
20-39	99	19,48
40-59	137	26,96
60-79	222	43,70
>80	22	4,33
Total	508	100,00

En las gráficas siguientes analizamos los datos de la población por GRUPOS de EDAD, NUMERO de muestras de cada grupo y PORCENTAJE.



Gráfica 5.- Distribución de la muestra de sueros por nº y grupos de edad.



Gráfica 6.- Distribución porcentual de los grupos de edad.

Tabla 4

Estudio de anticuerpos frente a coxiella burnetii procedentes de sueros de población rural, distribuidos por Grupos de Edad de personas sanas con Contacto Directo o Indirecto con animales.

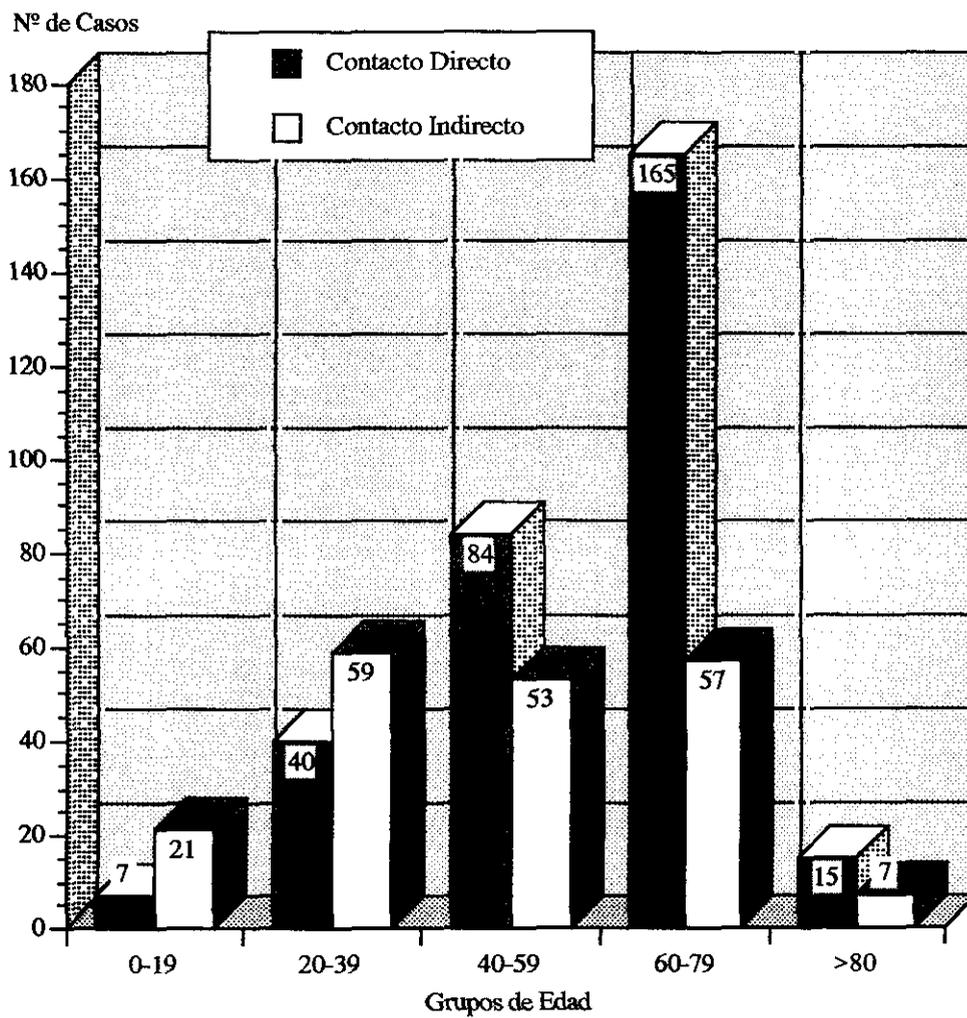
Grupos de <u>Edad</u>	Contacto		Contacto		<u>Total</u>	<u>%</u>
	<u>Indirecto</u>	<u>%</u>	<u>Directo</u>	<u>%</u>		
0-19	21	4,13	7	1,37	28	5,51
20-39	59	11,61	40	7,87	99	19,48
40-59	53	10,43	84	16,53	137	26,96
60-79	57	11,22	165	32,48	222	43,70
>80	7	1,37	15	2,95	22	4,33
Total	197	38,77	311	61,23	508	100,00

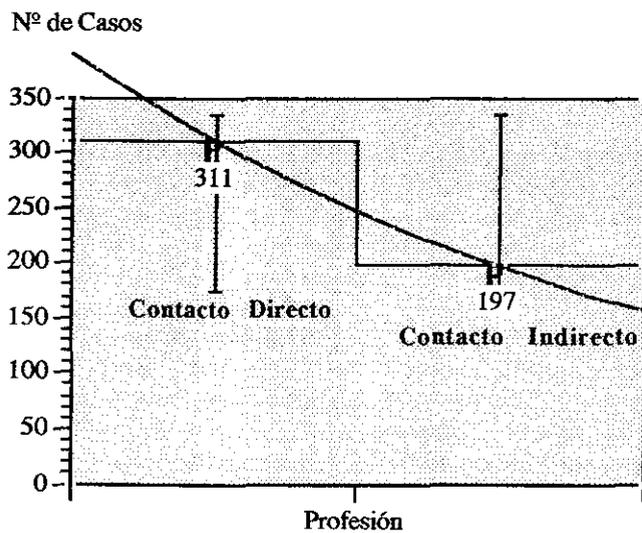
Tabla 5

Estudio de anticuerpos frente a coxiella burnetii por IFI (Inmunofluorescencia Indirecta) de sueros procedentes de personas residentes en localidades de la Comarca Rural de Riaza (Noreste de la Provincia de Segovia).

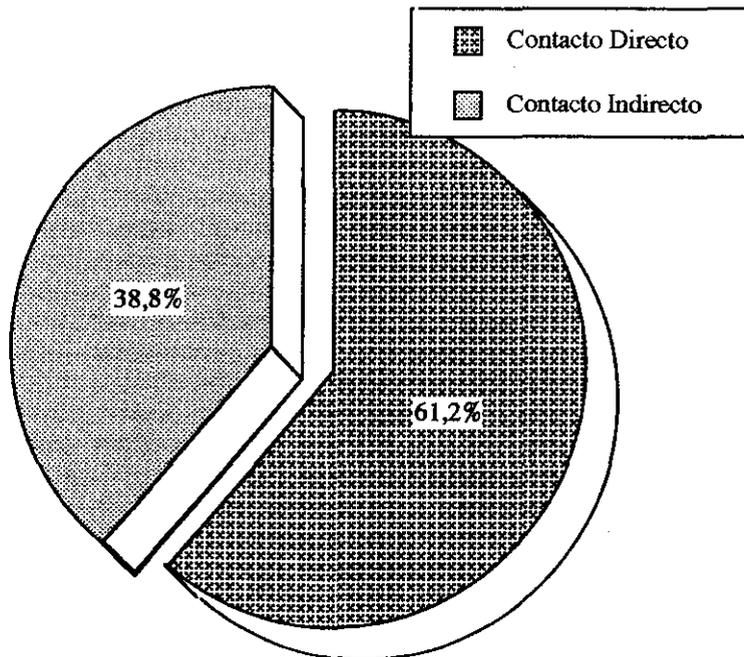
Localidad (procedencia)	Sueros Estudiados		Sueros (+)	Sueros (-)
		%		
Ayllón	50	9,84	27	23
Campo de San Pedro	32	6,29	15	17
Castillejo de Mesleón	25	4,92	12	13
Cerezo de Abajo	14	2,75	7	7
Cerezo de Arriba	9	1,77	7	2
Corral de Ayllón	12	2,36	7	5
Fresno de Cantespino	23	4,52	11	12
Languilla	28	5,51	16	12
Madriguera	13	2,55	7	6
Moral de Hornuez	13	2,55	7	6
Riaguas de San Bartolomé	16	3,14	13	3
Riaza	200	39,37	112	88
Ribota	44	8,60	33	12
Santibañez de Ayllón	18	3,54	11	7
Sequera de Fresno	11	2,16	7	4
Total	508	100	291	217

Distribución por grupos de Edad de sueros procedentes de población rural de personas sanas con contacto directo o indirecto con animales.

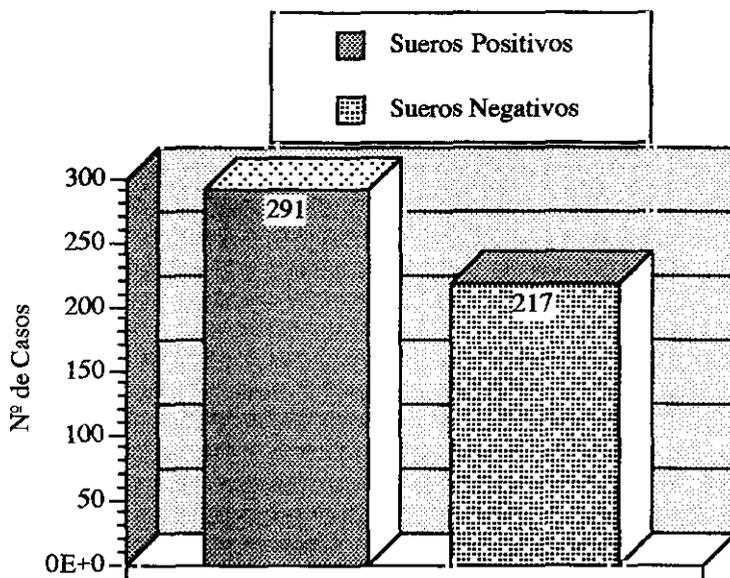




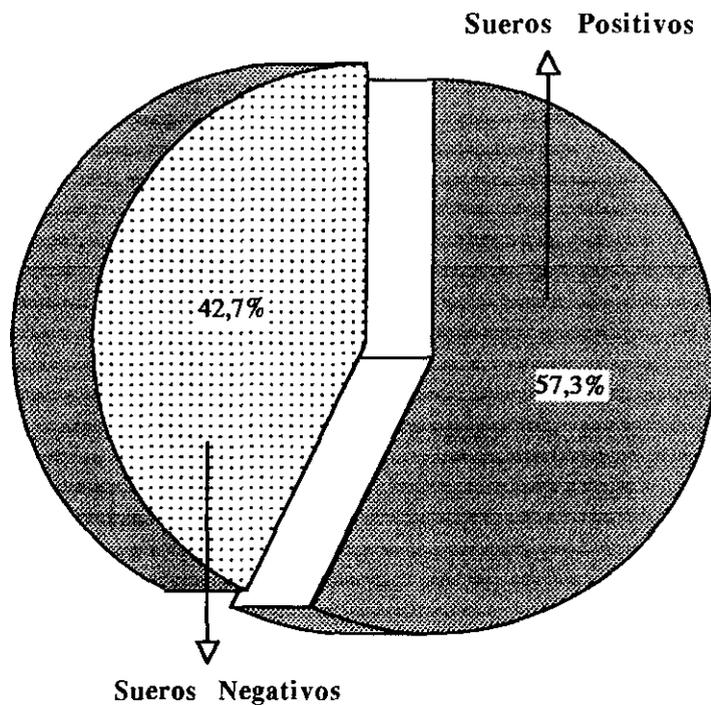
Gráfica 7.- N° de sueros problema obtenidos de la población rural de profesionales con contacto directo e indirecto con animales.



Gráfica 8.- Porcentaje de cada grupo de profesionales.



Gráfica 9.- Resultado del nº total de positivos y negativos de anticuerpos frente a Coxiella Burnetii procedentes de sueros de personas del medio rural.

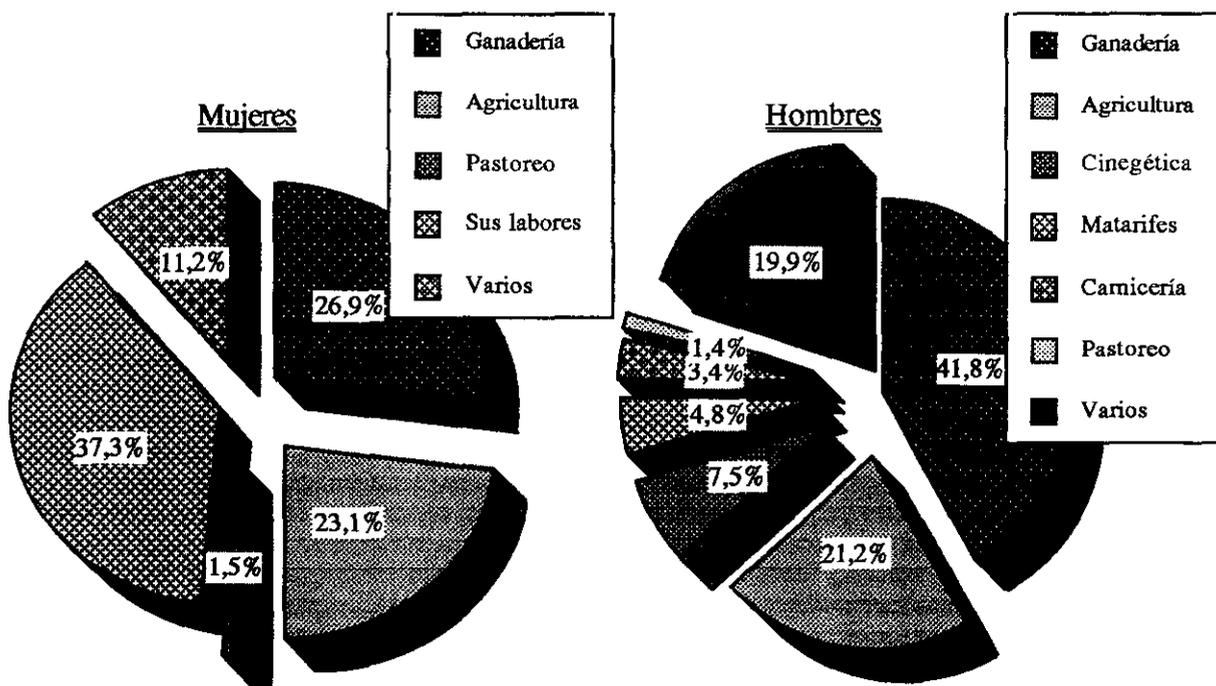


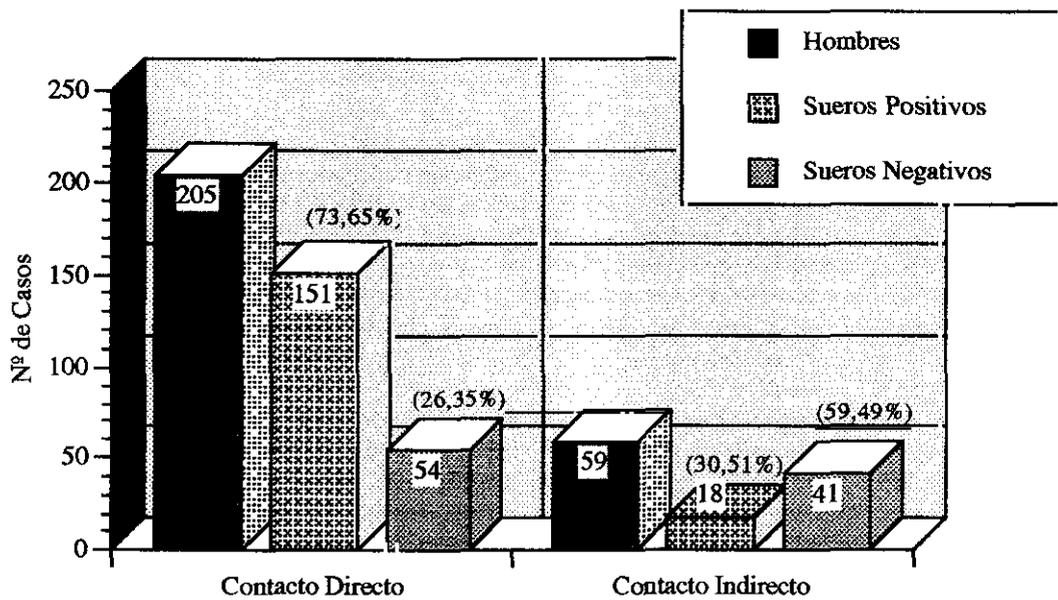
Gráfica 10.- Porcentaje de sueros positivos y negativos.

Tabla 6

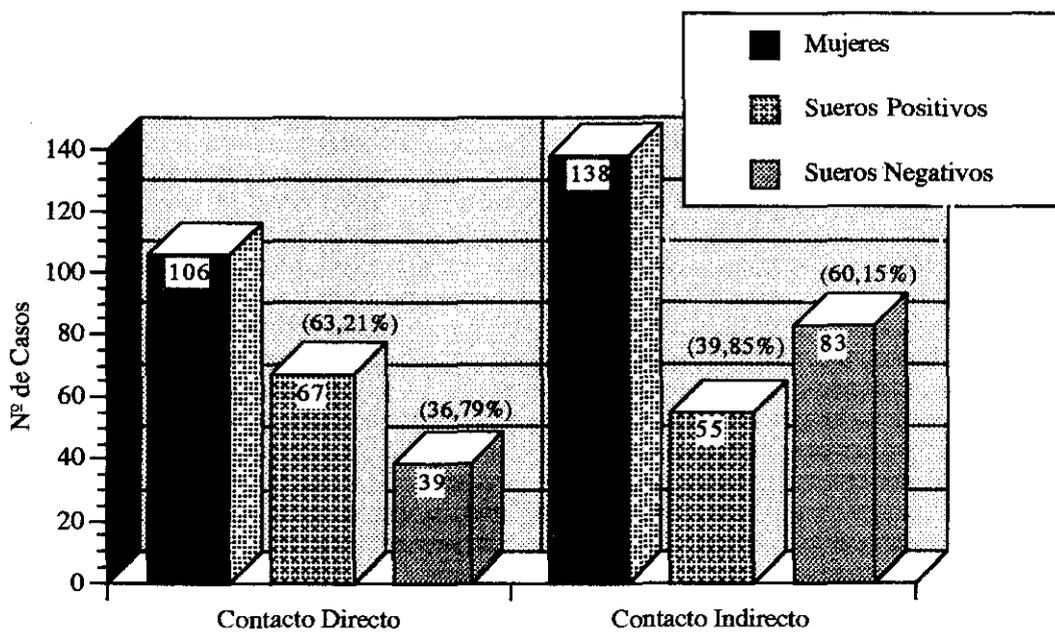
RELACION DE PROFESIONES Y PORCENTAJE EN AMBOS SEXOS

<u>Profesión</u>	<u>Hombres%</u>	<u>Mujeres%</u>
Ganadería	41,8	26,9
Agricultura	21,2	23,1
Cinegética	7,5	-
Matarifes	4,8	-
Carnicería	3,4	-
Pastoreo	1,4	1,5
Sus labores	-	37,3
Varios	19,9	11,2





Gráfica 11.- Resultado de anticuerpos frente a Coxiella Burnetii (por IFI) de sueros procedentes de hombres en Contacto Directo o Indirecto con animales.



Gráfica 12.- Resultado de anticuerpos frente a Coxiella Burnetii (por IFI) de sueros procedentes de mujeres en Contacto Directo o Indirecto con animales.

5. PROCESO ESTADISTICO

5.1 EXPOSICION

5.1.1 VARIABLES DE ESTUDIO

En este estudio se trata de explicar la influencia de variables poblacionales como son: **SEXO, EDAD y PROFESION**. Las distintas profesiones han sido clasificadas según conlleven un **CONTACTO DIRECTO** o **NO** con animales, tanto domésticos como salvajes en el entorno de la vida en el medio rural. Se ha optado en agrupar la variable **EDAD** (236) en cinco categorías para facilitar la interpretación de los resultados. La **EDAD** ha sido clasificada en cinco grupos de la forma siguiente:

Grupo A:	0-19 años
Grupo B:	20-39 años
Grupo C:	40-59 años
Grupo D:	60-79 años
Grupo E:	>80 años

La clasificación de grupos de edad se justifica de esta forma, debido a que el Grupo A (0-19 años), de hecho no se integran en ningún grupo de profesionales. Asimismo, se toma en consideración el Grupo E (>80 años), ya que la gente del medio rural o en el entorno del mismo, se mantienen activos a pesar de la edad de jubilación.

Los datos de este estudio fueron procesados en un ORDENADOR VAX 11 / 780 de la Universidad de Valladolid, utilizando el paquete de estadística SAS (Statistical Analysis System) del SAS Institute North Carolina. Se utilizó, en particular, el procedimiento **CAT-MOD** (Categorical Modeling).

5.1.2 METODOLOGIA

La metodología aplicada a este estudio estadístico, al tratar de explicar una **VARIABLE CATEGORICA** (resultado de **SEROLOGIA**), en función de las otras variables (**CONTACTO, SEXO y EDAD**), asimismo **CATEGORICAS**, ha sido el ajuste de distintos modelos de **REGRESION LOGISTICA** (MODELOS LOGIT).

El objetivo de esta **METODOLOGIA**, es explicar la **PROBABILIDAD** de **NEGATIVO** o **POSITIVO** respecto a la **SEROLOGIA** en función de las demás variables.

Se procedió a ajustar distintos **MODELOS LOGISTICOS** en busca de aquél que se adecuara más a nuestras observaciones.

Optamos por considerar el criterio de **MAXIMA VEROSIMILITUD** en lugar del criterio de **MINIMOS CUADRADOS** debido a que en alguno de los 20 grupos resultantes del cruce de las tres variables (**CONTACTO**, **SEXO** y **EDAD**), observamos **BAJAS FRECUENCIAS** (Ref. Tabla 1). La elección del criterio de **MAXIMA VEROSIMILITUD** viene recomendada en estos casos por ser más estable. El modelo elegido que mejor explica nuestras experiencias fue el siguiente, como cabía esperar:

SEROLOGIA = CONTACTO + SEXO [CONTACTO=1] + EDAD [CONTACTO = 0]

5.1.3 PROCEDIMIENTO ESTADISTICO. VARIANZA

PROCEDIMIENTO CATMOD ANALISIS DE LA TABLA DE VARIANZA

Fuente	DF	Chi-Cuadrado	P
Principal	1	0,49	0,4849
Contacto	1	33,42	0,0001
Sexo (Contacto=1)	1	3,61	0,0574
Edad (Contacto=0)	4	9,60	0,0476
P. Verosimilitud (Likelihood Ratio)	13	10,10	0,6861

cuya **MATRIZ DE DISEÑO** es como sigue:

PROC CATMOD DATA=B: POBLACION CONTACTO SEXO EDAD

MODELO SEROLOGIA=

1	1	0	1	0	0	0,
1	1	0	0	1	0	0,
1	1	0	0	0	1	0,
1	1	0	0	0	0	1,
1	1	0	-1	-1	-1	-1,
1	1	0	1	0	0	0,
1	1	0	0	1	0	0,
1	1	0	0	0	1	0,
1	1	0	0	0	0	1,
1	1	0	-1	-1	-1	-1,
1	-1	1	0	0	0	0,
1	-1	1	0	0	0	0,
1	-1	1	0	0	0	0,
1	-1	1	0	0	0	0,
1	-1	1	0	0	0	0,
1	-1	-1	0	0	0	0,
1	-1	-1	0	0	0	0,
1	-1	-1	0	0	0	0,
1	-1	-1	0	0	0	0,
1	-1	-1	0	0	0	0,

Columna 1 =.....Principal
 Columna 2 =.....Contacto
 Columna 3 =.....Sexo (Contacto=0)
 Columnas 4, 5, 6 y 7 =.....Edad (Contacto=0)

Formato SEXO SEXO CONTACTO CONTACTO SERO SERO EDAD EDAD

5.1.4 PERFIL POBLACIONAL. VALORES OBSERVADOS Y VALORES ESPERADOS

En la tabla que se detalla a continuación, se reflejan los **VALORES ESPERADOS** (bajo este Modelo) para la exposición del ajuste:

PERFIL POBLACIONAL

CONTACTO	SEXO	EDAD	TAMAÑO GRUPO	VALORES OBSERVADOS		VALORES ESPERADOS (bajo este modelo)	
				SEROLOGIA -	SEROLOGIA +	-	+
No Directo	Hombre	0-19	14	13	1	13,3	0,7
No Directo	Hombre	20-39	13	7	6	6,6	6,4
No Directo	Hombre	40-59	16	11	5	10,6	5,4
No Directo	Hombre	60-79	15	9	6	8,9	6,1
No Directo	Hombre	>80	1	1	0	0,7	0,3
No Directo	Mujer	0-19	7	7	0	6,6	0,4
No Directo	Mujer	20-39	46	23	23	23,4	22,6
No Directo	Mujer	40-59	37	24	13	24,4	12,6
No Directo	Mujer	60-79	42	25	17	25,1	16,9
No Directo	Mujer	>80	6	4	2	4,3	1,7
Directo	Hombre	0-19	6	1	5	1,6	4,4
Directo	Hombre	20-39	33	11	22	8,7	24,3
Directo	Hombre	40-59	61	18	43	16,0	45,0
Directo	Hombre	60-79	96	21	75	25,3	70,7
Directo	Hombre	>80	9	3	6	2,4	6,6
Directo	Mujer	0-19	1	1	0	0,4	0,6
Directo	Mujer	20-39	7	4	3	2,6	4,4
Directo	Mujer	40-59	23	6	17	8,5	14,5
Directo	Mujer	60-79	69	27	42	25,3	43,7
Directo	Mujer	>80	6	1	5	2,2	3,8

5.2 INTERPRETACION DEL MODELO ESTADISTICO

5.2.1 FACTOR DE RIESGO. CONSIDERACIONES

La interpretación de dicho modelo, se detalla de la siguiente manera: se detecta que el CONTACTO con animales es un factor significativo referente a la explicación de los resultados de la SEROLOGIA. En cambio el SEXO y la EDAD, por sí solos, no pueden ser considerados como factores explicativos; si bien, tienen importancia siempre y cuando se considere el CONTACTO simultáneamente. Así, dentro de aquéllos que tienen CONTACTO con animales, el SEXO es un factor añadido, y en aquéllos que no tienen CONTACTO, la EDAD es igualmente un factor a considerar.

Detallando lo anterior, se puede afirmar que el CONTACTO con animales constituye, por sí solo, un FACTOR DE RIESGO (Riesgo Relativo=1,825; estimado por el Método de MANTEL-HAENSZEL, controlando las variables SEXO y EDAD).

5.2.2 ESTIMACION DE RIESGO RELATIVO

TIPO DE ESTUDIO	METODO	VALOR	CONF. 95%	BOUNDS
COHORTE	MANTEL-HAENSZEL	1,825	1,496	2,227
	LOGIT*	1,756	1,396	2,208

Tamaño total de la muestra = 508

Dentro de aquéllos que tienen este CONTACTO, es **SER HOMBRE**, un factor añadido (Riesgo Relativo = 1,17).

$$\frac{P (+ / H) \quad 73,66}{P (+ / M) \quad 63,21} = 1,17$$

En cambio, dentro de aquéllos que no tienen dicho CONTACTO, el Grupo A (0-19 años), son los que presentan **MENOR PREVALENCIA**, significativamente distinta de todos los demás Grupos.

* Los estimadores LOGIT usan una corrección de 0,5 en cada celda de aquellas tablas que contienen 0.

5.2.3 ANALISIS DE PARAMETROS INDIVIDUALES

EFECTO	PARAMETRO	VALOR ESTIMADO	ERROR STANDARD	CHI-CUADRADO	T. de WALD P
Principal	1	0,10782	0,154389	0,49	0,4849
Contacto	2	0,892533	0,154389	33,42	0,0001
Sexo (C=1)	3	-0,243582	0,128167	3,61	0,0574
	4	1,99538	0,841294	5,63	0,0177
	5	-0,966452	0,345842	7,81	0,0052
Edad (C=0)	6	-0,335377	0,359713	0,87	0,3512
	7	-0,609487	0,350216	3,03	0,0818

6. DISCUSION

La fiebre Q es una enfermedad de distribución mundial que puede afectar al hombre de forma esporádica o epidémica. Sus fuentes de infección son la inhalación de polvo contaminado y, menos frecuentemente, la ingesta o el contacto con animales domésticos como la cabra, la oveja, la vaca y, ocasionalmente, animales salvajes (47,116,134). De todas formas, aunque la presencia de la enfermedad en humanos implica obligatoriamente la enfermedad en animales, la existencia de gérmenes en el suelo y la paja y la posibilidad de ser transportados por el viento a grandes distancias hace difícil el llegar a reconocer las fuentes inmediatas de infección (230). De hecho, en los casos publicados hasta ahora en España, no se han podido detectar las fuentes de contaminación por tratarse de casos esporádicos (226); una excepción sería que la enfermedad sea adquirida por manipulación en laboratorio (49).

Por lo tanto, debemos señalar los siguientes puntos en los cuales destacaremos la importancia de la Fiebre Q en el medio rural, y la gran trascendencia que tiene esta afección a la hora de evaluar sus tasas y su prevalencia en la población.

1ª La Fiebre Q parte de un grupo de afecciones bajo el término de Rickettsiosis.

2ª El agente responsable es la *Coxiella Burnetii* (ex *Rickettsia Burnetii*).

3ª La Fiebre Q debería ser tomada en cuenta más a menudo en el diagnóstico diferencial de pacientes con enfermedad parecida o compatible, especialmente en aquéllos con contacto frecuente con animales.

4ª Debería ser incluido su diagnóstico en el diagnóstico diferencial de todas aquellas afecciones con sospecha de neumonía inespecífica o no filiada.

5ª La Fiebre Q debería ser descartada por un diagnóstico exacto en los casos de fiebre inespecífica, no filiada, de origen desconocido o autolimitada.

6ª La eficacia de la antibioterapia en fase aguda de la enfermedad, evita la persistencia de focos infecciosos y de complicaciones tardías, por lo que se justifican más estudios de investigación para mejor conocimiento de la Fiebre Q, subrayando la necesidad de su diagnóstico precoz.

7ª En los últimos años los casos de Fiebre Q experimentan un dramático aumento. Hasta el momento actual, la mayoría de los estudios hacen hincapié en los aspectos clínicos o de diagnóstico hospitalario; algunos aportan nuevos datos o formas de afección o evolución menos comunes y quizá más graves y son pocos los que están orientados hacia el estudio epidemiológico.

8ª La IFI (inmunofluorescencia indirecta) es una técnica sensible y específica que resulta muy útil para el diagnóstico de fiebre Q en nuestro medio.

9ª La puesta en evidencia de IgG anti-coxiella burnetii por IFI (inmunofluorescencia indirecta) parece ser actualmente uno de los métodos lo más sensible y específico para estudiar la inmunidad de una persona o una población. Esta técnica no solamente permite un diagnóstico más frecuente y más rápido sino igualmente, un tratamiento más precoz. Siendo habitualmente benigna en su fase aguda, no obstante en su forma crónica podría conducir a complicaciones como en los casos de endocarditis por coxiella burnetii.

10ª La IFI (inmunofluorescencia indirecta) se ha mostrado como una técnica muy fiable y superior a la FC (fijación del complemento) y otras, ya que siguiendo las recomendaciones de la OMS, la inmunofluorescencia indirecta es la reacción recomendada para el estudio de las rickettsias (105,171), siendo una reacción sensible y específica (115,197), pero necesita un material relativamente sofisticado y sobre todo un personal entrenado.

11ª Las inmunoglobulinas detectadas con IFI son IgG que persisten muchos años.

Del estudio estadístico observamos que a mayor edad existe mayor posibilidad de haber padecido una Fiebre Q. Asimismo, detectamos que todas aquellas personas con contacto directo con animales tienen una mayor probabilidad de tener anticuerpos IgG anti-coxiella burnetii, independientemente de la edad y del sexo. En nuestra experiencia de 508 casos se puede decir que a mayor edad del individuo mayor posibilidad de obtener resultados positivos.

Podemos afirmar que el contacto con animales constituye un Factor de Riesgo (Riesgo Relativo=1,825), mientras que las otras variables (sexo, edad, etc.), por sí solas no pueden ser consideradas como factores explicativos; si bien, tienen importancia siempre y cuando se considere el contacto simultáneamente.

En nuestro país (58), señalan como significativos títulos de FC entre 1/6 y 1/32 dada la baja incidencia de títulos que encuentra en la población estudiada. De cualquier forma, se cree que cifras tan bajas hay que aceptarlas con precaución ya que es muy probable que en una población rural los títulos pueden estar más aumentados.

En el medio rural se deben tomar más en cuenta la problemática de las afecciones rickettsiósicas y en especial la Fiebre Q por ser una enfermedad ampliamente extendida entre la población, ya que según nuestro estudio existe una prevalencia con un índice de riesgo altísimo, que por sí solo justificaría una lucha contra los factores y los medios de transmisión de la enfermedad.

Por ello se deben tomar unas medidas profilácticas muy severas:

1ª Control sanitario efectivo por parte de las autoridades sanitarias del

medio en el que desarrollan su trabajo la población en riesgo de contraer la enfermedad; se deben efectuar saneamiento en los animales, establos, corrales, etc.

2ª Crear grupos de trabajo para el seguimiento y vigilancia tanto de los lugares de trabajo, educación sanitaria de los trabajadores, limpieza de los lugares de trabajo, lucha contra los vectores y control de los alimentos. Estos grupos deben estar constituidos por sanitarios, veterinarios, biólogos, etc.

3ª Diagnóstico precoz de la enfermedad: Aparte de poder aplicar mejor el tratamiento antibiótico, se podrían disminuir las bajas laborales en una cantidad significativa, lo que redundaría en beneficio del trabajador del medio rural por ser en la gran mayoría de los casos un trabajador autónomo y depende de su propio trabajo.

4ª Instalar equipos diagnósticos de laboratorio con personal cualificado para el diagnóstico de las enfermedades rickettsiales en general y la fiebre Q en particular en Atención Primaria (centros de salud).

5ª No se deben administrar tratamientos antibióticos ante la sospecha de una rickettsiosis sin confirmación diagnóstica de laboratorio, ya que una fiebre Q es lo suficientemente benigna que no requiere una antibioterapia urgente, y al mismo tiempo se evitan formas crónicas que son mucho más complejas de tratar.

6ª La vacunación: es una forma efectiva de evitar la infección. Se recomienda su administración a profesionales de laboratorio en contacto con rickettsias, trabajadores de sectores de producción ganadera, pieleros, matarifes, profesionales sanitarios (veterinarios, médicos de salud pública, etc.).

Las personas que por lo regular reciben y deberán continuar recibiendo, vacunas profilácticas contra las infecciones rickettsiales son las que se dedican a estudiar estas infecciones en laboratorio. Asimismo, el personal médico y de salud pública que entra en contacto con regularidad con enfermos debe recibir la protección que confiere la inmunización activa (123).

Por lo tanto, corresponde un lugar a la vacunación profiláctica contra las infecciones rickettsiales, pero la necesidad de esta medida ha disminuido de manera considerable en épocas recientes.

Puesto que en el caso del personal que trabaja con rickettsias en el laboratorio, la vacunación profiláctica se ha convertido en una medida sistemática (226), aunque han ocurrido varios casos de infección rickettsial, no se ha registrado ninguna defunción entre ellos.

7ª Desde la introducción de los insecticidas de acción residual, ha disminuido de manera considerable la necesidad de vacunas contra enfermedades rickettsiales. La manifestación de resistencia de las garrapatas a los insecticidas de acción residual comúnmente empleados constituye otra de las

razones para continuar la vigilancia y estudiar los métodos de inmunización (154,155). Ahora bien, los que trabajan con estos organismos en el laboratorio así como el personal médico y de salud pública que están en contacto directo, deben recibir la protección que confiere la vacuna.

7. CONCLUSIONES

Una vez obtenidos los resultados, discutidos los métodos para su consecución y contrastados con la literatura científica existente, se han alcanzado las siguientes conclusiones:

1ª El número de sujetos a estudiar para conseguir un margen de confianza, es de 480 sujetos aproximadamente.

2ª La infección por *coxiella burnetii* (Fiebre Q) tiene una alta prevalencia en la población de la comarca rural de Riaza

3ª Los 508 (9,8% del total de la población de riesgo) sueros estudiados, de los cuales 264 (52%) son hombres y 244 (48%) son mujeres de todas las edades y profesiones.

4ª En el presente estudio, de una población de riesgo de 5180 habitantes, obtuvimos un porcentaje de positividad (títulos 1/40) del 57,3%, pero si las personas estudiadas corresponden al grupo de actividades con contacto con animales estos porcentajes aumentan hasta el 73,65% en hombres y 63,21% en mujeres respectivamente, siendo estos resultados comparables a otros obtenidos por otros estudios en diferentes países e investigadores.

4ª Los sueros positivos han sido 291 (57,3%) casos y los negativos 217 (42,7%).

5ª El contacto con animales, o mejor dicho, la profesión es muy significativa a la hora de valorar los resultados de la serología.

6ª En cambio el sexo y la edad, por si solos, no pueden ser considerados como factores explicativos ya que tienen importancia siempre y cuando se considere la profesión simultáneamente.

7ª El mayor número de sueros estudiados corresponde al grupo de edad comprendido entre 60-79 años, ya que existe un progresivo envejecimiento de la población rural y en este grupo es donde encontramos el mayor número de positividad.

8ª Solo un 5,51% del grupo de edad de 0-19 años han sido estudiados por falta o por disminución de la natalidad en el medio rural, y donde menor es el resultado de sueros positivos.

9ª Donde mayores positividad se detectan es en el grupo de hombres, ya que entre ellos se encuentra el mayor número de personas dedicadas a los labores de la agricultura, la ganadería, etc...

10ª Se recomienda la utilización de la inmunofluorescencia indirecta en la detección de la coxiella burnetii, ya que, después de un breve período de aprendizaje de la técnica, se puede aplicar en el diagnóstico de la fiebre Q, en centros de salud o hospitales comarcales sin necesidad de remitir los pacientes a los hospitales generales para su estudio y exploración.

8. BIBLIOGRAFIA

- 1.- ACKERMAN, E.; ELREBACK, L. R. y Fox, J. P.: Simulation of Infectious Disease Epidemics, 1984, Charles C. Thomas, Springfield.
- 2.- AKESSON, A.; MACELLARO, A.; TUELL, P.; WILLIAMS, J. C. y NORLANDER, L.: Epidemiology of Q Fever in Sweden. Department of Infectious Diseases, Kalmar Hospital, Sweden. Scand Jrn Infet Dis, 1991, 23 (2), 153-7.
- 3.- ALARCON GONZALEZ, A.; CANAS E.; JIMENEZ, M. E.; SOBRINO, M. J.; REYES, M. J. y TORRENTAS, R.: Endocarditis por Fiebre Q. Análisis de 6 Casos. Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Med Clin, May. 1993, 100 (17), 664-7.
- 4.- ALKAN, W. J. y Otros.: Q Fever and Infectious Hepatitis. Amer Jrn Med, 1965, 38, 1, 54-61.
- 5.- AMBROISE-THOMAS, P.; GARIN, J. P. y RIGAUD, A.: La Fièvre Q. Presse Méd, 1966, 74, 2215-16.
- 6.- ANCHA, P. y SZYFRE, B.: Zoonosis y Enfermedades Transmisibles Comunes al Hombre y a los Animales. 2ª Ed. O.M.S. Organización Panamericana de la Salud, 1986.
- 7.- ANDERIU FREIXA, A.: Tratado de Med. Int., Medicine, Fiebre Q. 4ª Ed. Madrid. Dic. 1986, 75, 3141-45.
- 8.- ANUARIO del Periódico " El País ", Año 1987.
- 9.- ASCHER, M. S.; BERMAN, M. A. y RUPPNER, R.: Initial Clinical and Immunological Evaluation of a New Phase I Q Fever Vaccine and Skin Test in Humans. Jrn Infect Dis, 1983, 148, 214-222.
- 10.- AUVERGNAT, J. CH.: La Fièvre Q ou Maladie de Derrick et Burnet. Encycl Méd Chir (Paris), Maladies Infectieuses, 1977, Fasc. 8077, 9, 10 y 11.
- 11.- AUVERGNAT, J. CH.; COURET, B.; FAUVEAU, V. y Otros.: L'Hépatite Granulomateuse de la Fièvre Q: Un Diagnostic à Evoquer devant une Fièvre Prolonguée d'Étiologie Obscure. J. Agrépés 1976, 9, 190-5.
- 12.- AUVERGNAT, J. CH.: La Fièvre Q ou Maladie de Derrick et Burnet, 1982.
- 13.- BACA, O. G.; PARETSKY, D.: Q Fever and Coxiella Burnetii: A Model for Host

Parasite Interactions. *Microbiol Rev*, 1983, 47, 127-149.

14.- BABUDIERI, B.: Q Fever: A Zoonosis. *Adv Vet Sci*, 1959, 5, 181-182.

15.- BAUMBACH, A.; BREHM, B.; SAUER, W.; DOELLER, G. y HOFFMEISTER, H. M.: Spontaneous Splenic Rupture Complicating Q Fever. Department of Medicine III, University of Tuebingen, Germany. *Am Jn Gastroenterol*, Nov. 1992, 87 (11), 1651-3.

16.- BAZEX, A.; SALVADOR, R. y Otros.: Les Rickettsioses Cutanées. *Laval Méd*, 1963, 34, 744-761.

17.- BERNSTEIN, M. y EDMONSON, H. A.: The Liver Lesion in Q Fever. *Arch Intern Med*, 1965, 116, 491.

18.- BELEC, L.; EKALA, M. T. y GUILQUIN, J.: *Coxiella Burnetii* Infection among HIV-1-Infected People Living in Paris. *AIDS*, Agos. 1993, 7 (8), 1136-7.

19.- BELEC, L.; GRESENGUET, G.; EKALA, M. T.; JACOB, A.; VOHITO, M. D.; COTIGNY, S. y PAYAN, C.: *Coxiella Burnetii* Infection among Subjects Infected with HIV Type 1 in the Central African Republic. *Eur Jn Clin Microbiol Inf Dis*, Oct. 1993, 12 (10), 775-8.

20.- BETLLOCH, I.; AMADOR, C.; CHINER, E.; VARONA, C.; CARBONELL, C. y VILLAR, A.: Eritema Anular en la Fiebre Q. *Servei de Medicina Interna*, Hospital de La Vila Joiosa, Benidorm, Spain. *Inter Jn Dermat*, Jul. 1991, 30 (7), 502.

21.- BIERENT, P.: Las Afecciones Oculares de las Rickettsiosis Crónicas. *Rev Med*, 1971, 12, 6, 334-336.

22.- BioMERIEUX: Inmunofluorescence, Catálogo de Generalidades, Madrid, 1990.

23.- BLANC, G.: Infection pour Les Rickettsioses: *Bull Acad Méd*, 110, 274, 1933.

24.- BLIDARU, I., LAMBA, N. PETRESCU, C. et al.: Episod de Febra Q intra un Abator Municipal. *Bact Virusol Parazit Epidemiol*, 1984, 27, 179-184.

25.- BONETTI, B.; MONACO, S.; FERRARI, S.; TEZZSON, F. y RIZZUTO, N.: Demyelinating Polyradiculoneuritis following *Coxiella Burnetii* Infection. Instituto di Neurología, Università di Verona. *Ital Jn Neurol Sc*, Aug. 1991, 12 (4), 415-7.

26.- BORCHET, A.: Garrapatas. *Parasitología Veterinaria*. Edit Acribia. Zaragoza, 1964, 443-445.

27.- BRADFORD, W. D., HAWKINS, H. K.: Rocky Mountains Spotted Fever in Childhood. *Am J Dis Child*, 1977, 131, 1228.

- 28.- BROUQUI, P.; DUPONT, H. T.; DRANCOURT, M.; ETIENNE, J.; BERLAND, Y.; LEPORT, C.; GOLDSTEIN, F.; MASSIP, P.; MICOUD, M.; BERTRAND, A. et al.: Chronic Q Fever. Rickettsia Unit, Faculte de Medicine, CHU Sainte Marguerite, Marseilles, France. Arch Int Med, Mar. 1993, 153 (5), 642-8.
- 29.- BROUQUI, P.; RAOULT, D. y GABRIEL, B.: Chronic Coxiella Burnetii Infection Mimicking Malignant Hematologic Disease. Am Jrn Hemat, Abr. 1992, 39 (4), 309.
- 30.- BROSCHE, R.; MIORINI, T.; BUCHRIESER, C. y SIXL, W.: Institute of Hygien, University of Graz, Austria. Additional Human Q Fever Studies on the Cape Verde Islands, 2nd Report. Geogr Med, 1988, Suppl 1, 103-6.
- 31.- BUCHANAN, R. E., y GIBBONS, N. E.: En: Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, 8^a Ed. Williams y Wilkins Co. Baltimore, 1974.
- 32.- BUCKLEY, B.: Q Fever Epidemic in Victorian General Practice. Med Jrn Aust , 1980, 1, 593-595.
- 33.- BURGDORFER, W.: A Review of RMSF, its Agent and its Tick Vectors in the United States. Jrn Med Entomol, 1975, 12, 269.
- 34.- BURGDORFER, W.: Tick-Borne Disease in the United States. RMSF and Colorado Tick Fever. Acta Trop (Basel), 1977, 34, 103.
- 35.- BURROWS, Rickettsia. En: Textbook of Microbiology. Freeman.
- 36.- CAPPONI, M.: Valeur de l'Immunofluorescence Indirecte pour le Diagnostic Sérologique des Rickettsioses. Ann I P, 1966, 111, 458-469.
- 37.- CAPPONI, M.: Généralités sur les Rickettsioses. Encycl Méd Chir, Paris , Maladies Infectieuse, 1973, 8077 G10, 10.
- 38.- CAPPONI, M.: Rickettsioses. Encycl Méd Chir, Paris , Therapeutique 1980, 25042 A-10, 5.
- 39.- CARDELLACH, F.; BRUGUERA, M. y Otros.: Granulomas Hepáticos en la Fiebre Q. Med Clin, 1981, 77, 342.
- 40.- CATROS, A. et BOEL, J.: Névrite Optique Axiale Bilatérale à Fièvre Q. Bull Soc Ophtal, France. 1960, 4, 325-330
- 41.- CHANDLER, C.; READ, P.: Introducción a la Parasitología. Garrapatas. Ed. Omega, Barcelona, 1976, 590-621.
- 42.- CHAKRAVARTY, K.; ELGBANI, S. H. y SCOTT, N. L. M.: Q Fever Polyarthritits. Br Jrn Rheum, Abr. 1993, 32 (4) 346.
- 43.- CHARMOT, G.: FMC. Mal Inf (Le Concours Medical), Jul. 1961, 103, 28, 4589-

4595.

44.- CHAVANET, P.; PECHINOT, A; LOBJOY, B. y PORTIER, H.: Valeur Comparée des Réaction de Fixation du Complement et d'Immunofluorescence Indirecte pour le Despistage de la Fièvre Q. Path Biol, 1984, 32, 1, 53-55.

45.- CHENG, C.T.: Las Garrapatas. Parasitología General. Ed. Acribia 1978, 731-750.

46.- CHERRY, W. B.; GOLDMAN, M.; CORSKI, T. R. y MOODY, M. D.: Fluorescent Antibody Techniques in the Diagnosis of Communicable Diseases. U.S. Public Health Service, 1960, nº 729.

47.- CHRISTIE, B. A.: Infectious Diseases: Epidemiology and Clinical Practice, 1980 Edimburgh, Churchill Livingstone.

48.- CLARCK, W. H.; LENNETTE, E. H. y Otros.: Q Fever in California. Clinical Features in 150 Cases. Arch Intern Med, 1951, 88, 155-167.

49.- CLAVERO, G.; PEREZ-GALLARDO, F. y VALLE, E.: Cuatro Casos de Fiebre Q Contraídos en el Laboratorio. Rev Sanid Hig Publica (Madrid), 1952, 26, 199-201.

50.- CONDENSADOR DE LUZ REFLEJADA-FLUORESCENCIA IV FL.: Instrucciones para el Manejo. ZEISS, D-7082 Oberkochen, West Germany, 1987.

51.- COONS, A. H.; GREECH, H. J.; JONES, R. N. y BERLINER, E. J.: Immunol, 1942, 45, 159.

52.- COONS, A. H. y KAPLAN, M. H.: Jrn Exp Med, 1959, 91, 1.

53.- COWLEY, R.; FERNANDEZ, F.; FREEMANTLE, W. y RUTTER, N. L. M.: Enzyme Immunoassey for Q Fever: Comparision with Complement Fixation and Immunofluorescence Tests and Dot Immunoblotting. Division of Pathology, Center for Applied Microbiology and Research, Salisbury, Wiltshire, U. K. Jrn Clin Microbiol, Sep. 1992, 30 (9), 2451-5.

54.- COX, R. H.: Studies of a Filter-Passing Infectious Agent Isolated from Ticks. V. Further Attempts to Cultivate in Cell-Free Media. Suggested Classification. Public Health Rep, 1939, 54, 1822-1882.

55.- CRACEA, E.: Q Fever Laboratory Diagnostic Methods used in Rumania. Cantacuzino Institute, Bucharest, Rumania. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg (A), 1987 Nov, 267 (1), 64-6.

56.- CROWTHER, R. W.; SPICER, A. J.: Abortion in Sheep and Goats in Cyprus caused by Coxiella Burnetii. Vet Rec, 1976, 99, 29-30.

57.- DATHAN, J. R. E.; HEYWORTH, M. F.: Glomerulonefritis Associated with

Coxiella Burnetii Endocarditis. Br Med J, 1975, 1, 376-377.

58.- DAZA, R. M.; CASTILLO, R.; GARCIA, S. y Otros.: Estudio de la Tasa de Anticuerpos frente a Coxiella Burnetii en la Población Sana. Med Clin (Barcelona), 1980, 74, 52-54.

59.- DECOURT, J.; GENNES, J. L. de et DROSDOWSKI, M.: Fièvre Q Compliquée d'Encephalite a Forme Cérébelleuse. Bull Mém Soc Med Hop, Paris, 1961, 77, 312-315.

60.- DERRICK, E. H.: Q Fever, A New Fever Entity: Clinical Features, Diagnosis and Laboratory Investigations. Med J Aust, 1937, 2, 281-305.

61.- DERRICK, E. H.: The Epidemiology of Q Fever: a Review, Med J Aust, 1953, 1, 245.

62.- DETELS, R.: Textbook of Public Health. 1984, Oxford University Press, Oxford.

63.- DIAGNOSTICO DE SALUD.: Zona Básica de Salud de Riaza. Equipo de Atención Primaria del Centro de Salud de Riaza. Abril 1988.

64.- DINDINAUD, G.; AGIUS, G.; BURUCOA, C.; SENET, J. M.; DESHAYES, M.; MAGNIN, G. y CASTETS, M.: Fièvre Q et Mort Foetale in Utero. Laboratoire de Microbiologie B, CHU La Milettrie, Poitiers. Jrn Gynec Obst Biol Reprod, 1991, 20 (7), 967-72.

65.- DOMINGUEZ CARMONA, M.: En Medicina Preventiva y Salud Pública. 8ª Ed. Salvat Ed. Barcelona 1988.

66.- DUPERRAT, B.: Les Rickettsioses Cutanées. Rev Méd, 1971, 12, 6, 308-313.

67.- DUPUIS, G.; VOUILLOZ, M.; PETER, O. y MOTTIEZ, M. C.: Fréquence de la Fièvre Q en Valais. Rev Med Suisse Romande, 1985, 105, 949-954.

68.- DUPUIS, G.; PETER, O.; PEDRONI, D. y PETITE, J.: Aspects Cliniques Observés lors d'une Epidémie de 415 Cas de Fièvre Q. Schweiz Med Wschr, 1985, 115, 814-818.

69.- DUPUIS, G.; PETER, O.; PEACOCK, M.; BURGDORFER, W. y HALLER, E.: Immunoglobulin Responses in Acute Q Fever. Jrn Clin Microbiol, 1985. Division of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Valais Central Institute, Switzerland.

70.- DURACK, D. T. y WALKER, D. H.: En: Med Int, Jay H. Stein. 1989, Cap. 249, 2ª Ed. Barcelona.

71.- DUVAL, X.; DEBORD, T.; FOURNIER, B.; DARIE, H.; LEMOING, V. y ROUE, R.: Q Fever with Cutaneous and Encephalitic Involvement. Lancet, Abr. 1993, 341 (8852), 1094-5.

- 72.- DWYER, D. E.; GIBBONS, V. L.; BRADY, L. M. y CUNNINGHAM, A. L.: Serological Reaction to Legionella Pneumophila Group 4 in a Patient with Q fever. *Jrn Infect Dis*, Aug 1988, 158 (2), 499-500.
- 73.- EDLINGER, E.: Posibilidades y Límites de la Serología en las Rickettsias. *Med y Mal Infect*, 1976, 6, 138-141.
- 74.- EDLINGER, E.: Serological Diagnosis of Mediterranean Spotted Fever. *Ann Microbiol (Institut Pasteur)*, 1979, 130 A, 203-211.
- 75.- ENCUESTA A LOS VETERINARIOS TITULARES. Provincia de Segovia., año 1987.
- 76.- ESTEBAN C.; ORIBE, M.; FERNANDEZ, A.; RAMOS, J. y CAPELASTEGUI, A.: Incremento de la Actividad de la Adenosin-Deaminasa en la Neumonía por Fiebre Q con Afectación Pleural. *Chest*, Feb. 1994, 105 (2), 648.
- 77.- FERGUSON, I. C. y col.: Clinical, Virological and Pathological Findings in a Fatal Case of Q Fever Endocarditis. *Br Jrn Clin Pathol*, 15, 235, 1962.
- 78.- FERNANDEZ-MARTIN, J.; RAOULT, D.; NORMAND, J. P. y LEPORTE, C.: Endocarditis por Fiebre Q. *Med Clin*, 13 Nov. 1994, 101 (16) 639.
- 79.- FERRANTE, M. A. y DOLAN, M. J.: Q Fever Meningoencephalitis in a Soldier Returning from Persian Gulf War. Department of Neurology, Wilford Hall USAF Medical Center, Lackland Air force Base, Texas. *Clin Infect Dis*, Abr. 1993, 16 (4), 489-96.
- 80.- FIELD, P. R.; HUNT, J. G. and MURPHY, A. M.: Detection and Persistence of Specific IgM Antibody to Coxiella Burnetii by ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay): A Comparision with IFI (Indirect Immunofluorescent) and Complement Fixation Tests. *Jrn Infect Dis*, 1983, 148, 477-487.
- 81.- FISET, P. y WOODWARD, T. E.: Q fever. In: *Bacterial Infections of Humans*. Evans, A. S., Feldman, H. A.(ed.), 435, Plenum Publishing Corp., New York, 1982.
- 82.- FLEISS, J. L.: *The Analysis and Design of Experiments*. Wiley, New York 1985.
- 83.- FONT CREUS, B. y SEGURA PORTA, F.: FBM. *Perspectivas Actuales. Enf Infec y Microbiol Clín*, Septiembre-Octubre 1985, 3, 5.
- 84.- FORTUN, J.; QUEREDA, C.; GONZALEZ-SAINZ, J. y de BLAS, G.: Polineuropatía y Fiebre Q. *Med Clin*, 29 Feb. 1992, 98 (8), 314-5.
- 85.- FREEMAN., En: *Burrows Textbook of Microbiology*; 22ª ed., 376-384.
- 86.- FREEMAN., En: *Burrows Textbook of Microbiology*; 22ª ed., 264-265.

- 87.- FRIEDLAND, J. S.; JEFFREY, I.; GRIFFIN, G. I.; BOOKER, M. y COURTENAY-EVANS, R.: Q Fever and Intrauterine Death. *Lancet*, 29 Ene. 1994, 343 (8892), 288.
- 88.- FRIES, L. F.; WAAG, D. M. y WILLIAMS, J. C.: Safety and Immunogenicity in Human Volunteers of a Chloroform-methanol Residue Vaccine for Q Fever. Department of International Health, John Hopkins University School of Hygiene and Public Health, Baltimore, Maryland. *Infect Immun*, Abr. 1993, 61 (4), 1251-8.
- 89.- FUMAROLA, R., MANZIONNA, M. M., MIRAGLIOTTA, G.: Institute of General Pathology, University of Bari, Italy. Effects of *Coxiella Burnetii* Endotoxin on Granulocyte Functions. *Acta Paediatr Hung*, 1988-89, 29 (1-2), 109-10.
- 90.- FUMAT, B.: Arthropathies Rickettsiennes et Neo-Rickettsiennes. *Rev Med*, 1971, 12, 6, 323-327.
- 91.- GADRAT, J.; DELAUDE, A. et CASSAGNEAU, J.: Cardio-Rickettsioses à propos de quelques Observations. *Toulouse-Méd*, 1961, 62, 215-224.
- 92.- GALVEZ VARGAS, R. y DELGADO RODRIGUEZ, M.: En: *Medicina Preventiva y Salud Pública*; 8ª Ed. Salvat Ed., Barcelona 1988.
- 93.- GAQUIERE, A.: Complications Cardiaques des Rickettsioses. *Rev Méd*, 1971, 12, 6, 295-301.
- 94.- GARCIA CURIEL, A.; MARTIN, A.; TORRONTERAS, R. y Otros: Rickettsiosis. Presentación de 13 Casos. *Rev Clín Esp*, 1982, 164, 119-122.
- 95.- GARCIA-RODRIGUEZ, J. A.: Rickettsiae. En: *Microbiología y Parasitología Médica*. Director: A. Pumarola et al. Salvat, 1ª Ed. 1984.
- 96.- GALLAHER, W. H.: Q Fever. *Jrn Am Med Ass*, 1961, 177, 187.
- 97.- GERSTL, B.: Liver Function and Morphology in Q fever. *Gastroenterology*, 1956, 30, 813.
- 98.- GERTH, H. J.; LEIDIG, U y RIEMENSCHNEIDER, T.: Q Fever Epidemic in an Institute of Human Pathology. *Dtsch Med Wochenschr*, 1982, 107, 1391-1395.
- 99.- GIROUD, P. et Col.: Réaction Allergiques et Rickettsies. *Rev Fr d'Allergie*, Avril - Juin 1961, nº 2.
- 100.- GIROUD, P.: Les Rickettsioses et Néo-rickettsioses en Pathologie Moderne. *Rev. Méd*, 1971, 12, 6, 285-288.
- 101.- GIROUD, P.: Rickettsies. Germes Proches et Appareil Cardiaque. *Med Mal Inf*, 1974, 4, 4, 195-200.

- 102.- GIROUD, P.: La Vaccination dans les Fièvre Exanthématiques. *Biol Méd*, 1974, 36, 721-728.
- 103.- GRILO REINA, A.; PEREZ GIMENEZ, F.; ESCAURIAZA, J. y JIMENEZ, A.: FBM. Estudio de los Factores Pronósticos. *Rev Clín Esp*, 1982, 164, 387-390.
- 104.- GROSS ELLIS, M.; YAGUPSKY, P.; TORIK, V. y GOLDSWASSER, R.: Resurgence of MSF. *Lancet*, 1982, 2, 1,107.
- 105.- GROUPE DE TRAVAIL. OMS.: Un Problème de Morbidité Persistant. *Bull OMS*, 1982, 60, 693-701.
- 106.- GUDIOL, F.: Patología Infecciosa Básica. Enfermedades Bacterianas. *Medicine*. Idepsa, Barcelona 1981.
- 107.- GUERRERO, M.; GUTIERREZ, J.; CARNERO, C.; GONZALEZ-MALDONADO, R. y MAROTO, C.: Meningoencefalitis Aguda como Unica manifestación de Fiebre Q. Servicio de Neurología, Hospital Universitario San Cecilio, Universidad de Granada. *Europ Jrn Clin Microbiol Inf Dis*, Ene. 1993, 12 (1), 35-7.
- 108.- GUIGNO, D.; COUPLAND, B.; SMITH, E. G.; FARRELL, I. D.; DESSELBERGER, U. y CAUL, E. O.: Primary Humoral Antibody Response to *Coxiella Burnetii*, the Causative Agent of Q Fever. *Jrn Clin Microbiol*, Aug 1992, 30 (80), 1958-67.
- 109.- GUTIERREZ, J.; AZOR, E.; SANCHEZ, M.; MAROTO, M. C. y MUÑOZ, A.: Infección Respiratoria Baja por *Coxiella Burnetii* en Niños. *Enf Infec Microbiol Clin*, Oct. 1992, 10 (8), 506-8.
- 110.- HACKSTADT, T.; PEACOCK, M. G. y Otros: Lipopolysaccharide Variation *Coxiella Burnetii*: Intrastrain Heterogenicity in Structure and Antigenicity. *Infect Immun*, 1985, 48, 359-365.
- 111.- HALDANE, E. V.; MARRIE, T. J. y Otros.: Endocarditis Due to Q Fever in Nova Scotia: Experience with Five Patients in 1981-1982. *Jrn Infect Dis* 1983, 148, 978-985.
- 112.- HALL, C. J. et Al.: Laboratory Outbreak of Q Fever Acquired from Sheep. *Lancet*, 1982, 1, 1004-1006,.
- 113.- HAROLD W. BROWN.: Parasitología Clínica. Arácnidos y Garrapatas. Edit. Inter-americana (México) 4ª ed. 1981, 271-276.
- 114.- HATTWICK, M. A., O'BRIEN, R. J. and HANSON, B.: RMSF. Epidemiology of an Increasing Problem. *Ann Intern Med*, 1976, 84, 732.
- 115.- HECHEMY, K. E.; MICHAELSON, E.: Recent Advances in the Immunodiagnosis of Rickettsiosis. *Jrn Med (Marseille)*, 1985.

- 116.- HELLIN, T.; BOUZA, E.; CASIMIR, L. y Otros.: Fiebre Q Aguda: Experiencia en 23 Casos. *Med Clin (Barcelona)*, 1981, 77, 1-7.
- 117.- HERSCH, J.: *Nouveaux Pouvoir de l'Homme, Sens de sa Vie et de sa Santé. En: The Challenge of Life.* Birkhauser, Basilea 1982.
- 118.- HOFMANN, C. E.; HEATON, J. W.: Q Fever Hepatitis. Clinical Manifestations and Pathological Findings. *Gastroenterology*, 1982, 83, 474-479.
- 119.- HUNT, J. G, FIELD, P. R. y MURPHY, A. M.: Immunoglobulin Response to *Coxiella Burnetii*: Single-Serum Diagnosis of Acute Infection, Using an Immunofluorescence Technique. *Infect Immun*, 1983, 39, 2, 977-981.
- 120.- HTWE, K. K.; YOSHIDA, T.; HAYASHI, S.; MIYAKE, T.; AMANO, K.; MORITA, C.; YAMAGUCHI, T.; FUKUSHI, H. e HIRAI, K.: Prevalence of Antibodies to *Coxiella Burnetii* in Japan. Department of Veterinary Microbiology, Gifu University, Japan. *Jrn Clin Microbiol*, Mar. 1993, 31 (3), 722-3.
- 121.- HWANG, Y. M.; LEE, M. C.; SUH, D. C. y LEE, W. Y.: *Coxiella* (Q Fever) Associated Myelopathy. Department of Neurology, Asan Medical Center, Ulsan University, Seoul, Korea. *Neurology*, Feb. 1993, 43 (2), 338-42.
- 122.- IJICHI, S.; YUASA, Y.; KUBOTA, R.; YOSHIIE, K.; NIINA, K.; ODA, H. y OSAME, M.: Lack of anti- *Coxiella Burnetii* Seropositivity in Patients with HTLV-I-Associated Myelopathy. Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Japan. *Neurology*, Mar. 1994, 44 (3 Pt 1), 571.
- 123.- IX CONGRESO NACIONAL DE MICROBIOLOGIA.: Valladolid, 6-10 de Septiembre, 1983.
- 124.- IZZO, A. A. y MARMION, B. P.: Variation in Interferon-gamma Responses to *Coxiella Burnetii* Antigens with Lymphocytes from Vaccinated or Naturally Infected Subjects. Department of Pathology, University of Adelaide, South Australia. *Clin Exper Immunol*, Dec. 1993, 94 (3), 507-15.
- 125.- IZZO, A. A.; MARMION, B. P. y WORSWICK, D. A.: Markers of Cell-Mediated Immunity after Vaccination with an Inactivated Whole-Cell Q Fever Vaccine. Department of Pathology, University of Adelaide, Australia. *Jrn Infect Dis*, 1988 Apr, 157 (4), 781-9.
- 126.- KAZAR, J. y REHACK, J.: Q Fever Vaccines. Present Status and Application in Man. Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Czechoslovakia. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg (A)*, 1987 Nov, 267 (1), 74-8.
- 127.- KAZAR, J.; SCHRAMEK, S.; LISAK, V. y BREZINA, R.: Antigenicity of Chloroform-methanol-Treated *Coxiella Burnetii* Preparations. Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Czechoslovakia. *Acta Virol (Praha)*, 1987 Mar, 3, 1 (2), 158-67.

- 128.- KAZAR, J. y REHACEK, J.: Q Fever Vaccines. Present Status and Application in Man. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg (A), 1987 Nov, 267 (1), 74-78.
- 129.- KOVACOVA, E.; GALLO, J.; SCHRAMEK, S.; KAZAR, J. y BREZINA, R.: Coxiella Burnetii Antigens for Detection of Q Fever Antibodies by ELISA in Human Sera. Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Czecholovakia. Acta Virol (Praha), 1987 May, 3, 1 (3), 254-9.
- 130.- KUMAR, S. y YADAV, M. P.: Note on Coxiellosis Infection in Amphibians. Ind Jrn Anim Sci, 1981, 51, 390-391.
- 131.- LAMBERT, H. P.; FISHER-HOCH, S. P. y GROVER, S. A.: Kawasaki Disease and Coxiella Burnetii. Lancet, 1985 Oct 12, 2 (8459), 844.
- 132.- LARGO AGUADO, F.; PEREZ, O.; MINGO, A. et Al.: FBM en nuestro Medio. Estudio Prospectivo de 21 Casos. Rev Clfn Esp, 1982, 166, 51-53.
- 133.- LAST, R.: Public Health and Preventive Medicine, 12 Ed., P: 1952. Appleton Century Crofts, Norwalk 1986.
- 134.- LEEDOM, J. M.: Q Fever: An Update. En: Remington, J. S. y Swartz, M. N., ed. Current Clinical Topics in Infectious Diseases. New York, Mac Graw Hill Book Company 1980, 304-331.
- 135.- LEFEBVRE, J. C.; FAVIER, G.; DELLA MONICA, P. y VAN DE KERKOVE, M.: Diagnostique de la Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne par Immunofluorescence Indirecte. Nouv Presse Méd, 1979, 81, 1431.
- 136.- LE GAC, P. et ROGER, F.: La Fièvre Rouge Congolaise Exantématique de la Fièvre Q.
- 137.- LENNETTE, E. M. y SCHMIDT, N. J.: Diagnostic Procedure for Viral and Rickettsial Infection. 4ª Ed. Amer Publ Hlth Ass (Nueva York), 1969, 32.
- 138.- LEY GENERAL de SANIDAD, 14-1986: BOE nº 102, 29 de Abril de 1986, Madrid 1986. 15207-15224.
- 139.- LIN, C.: Fluorescent Antibody Techniques: En E. H. Lennette y N. J. Schmidt. Diagnostic Procedures for Viral and Rickettsial Diseases, 4ª ed. American Public Health Association, Nueva York, 1969, 179-204.
- 140.- LIU C. H.: Nonbacterial Pneumonias. En: Hoeprich PD, ed. Infectious Diseases. Filadelfia, Harper and Row, 1983, 340-341.
- 141.- LOPEZ CORTES, L.; PACHON, J.; VICIANA, P. y Otros: R. Tifus Murino. Revisión Clínica y Serológica de 42 Casos. Med Clfn, 1983, 19, 835-838.
- 142.- LORBACHER, H. y SUAREZ, J. B.: Fiebre Q en Antioquia. Antioquia Méd,

1975, 25, 37-42.

143.- LUMIO, J., PETTINEM, K., PATTERSON, T.: Q Fever in Finland. Clinical, Immunological and Epidemiological Findings. Scand Jrn Infect Dis, 1981, 13, 17-21.

144.- MANSUETTO, S.: Sulla Moderne Evoluzione Clinico-Epidemiologica delle Rickettsiasis Dermotifosi. Min Med, 1977, 68, 2, 413-2.246.

145.- MAPA ATENCION PRIMARIA DE SALUD. Consejería de Bienestar Social. Junta de Castilla y León, 1986.

146.- MARRIE, T. J.; HALDANE, E. V. y Otros.: The Importance of Coxiella Burnetii as a Cause of Pneumonia in Nova Scotia. Can Jrn Publ Hlth, 1985, 776, 233-236.

147.- MARRIE T. J.; CUNNING, J. y DURNFORD, P.: Reactivation of Q Fever Following Cardiac Surgery. Department of Medicine, Dalhousi University, Nova Scotia, Canada. Europ Jrn Clin Microbiol Infect Dis, Sep. 1992, 11 (9), 833-6.

148.- MARRIE, T. J. y Otros.: Q Fever Pneumonia Associated with Exposure to Wild Rabbits. The Lancet, Feb 1986, 427-429.

149.- MARRIE, T. J.: Department of Medicine, Dalhousie University, Halifax, N.S., Canada. Seroepidemiology of Q Fever in New Brunswick and Manitoba. Can Jrn Microbiol, Sep, 1988, 34 (9), 1043-5.

150.- MATEOS, V.; SALAS J.; LEIVA, P. y LAHOZ, C.: Meningoencefalitis Aguda por Coxiella Burnetii con Complejos Periódicos EEG. Servicio de Neurología, Hospital General de Asturias, Oviedo. Neurología, Ene. 1992, 7 (1), 30-3.

151.- MEIKLEJOHN, G.; REIMER, G. L. et al.: Cryptic Epidemic of Q Fever in a Medical School. Jrn Infect Dis, 1981, 144, 107-113.

152.- MEIS, J. F.; WEEMAES, C. R.; HORREVORTS, A. M.; AERDTS, S. J.; WESTENEND, P. J. y GALAMA, J. M.: Rapidly Fatal Q Fever Pneumonia in a Patient with Chronic Granulomatous Disease. Department of Medical Microbiology, University Hospital Nijmegen, The Netherlands. Infection, Sep-Oct. 1992, 20 (5) 287-9.

153.- MEMORIA DE ACTIVIDADES REALIZADAS EN LA PROVINCIA DE SEGOVIA. Sub-Programa para la Hidatidosis. Jefatura de Servicio de Bienestar Social, 1986.

154.- MENSA, J.; PUMAROLA, A. y Cols.: Fiebre Q. Med Clin, 1983, 80, nº 1.

155.- MENSA, J.; PUMAROLA, A. y GARCIA SAN MIGUEL: Fiebre Q. Jrn Med Clin, 1983, 80, 249-253.

- 156.- MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. Manual para la Vigilancia, Prevención y Control de los Perros Errantes. Colección Veterinaria de Salud Pública, Vol. II. Inspección Veterinaria.
- 157.- MIRAGLIOTTA, G.; FUMAROLA, D.; BREZINA, R.: The Ability of Mononuclear Cells to Coagulate Blood in Response to *Coxiella Burnetii*. Institute of Medical Microbiology, University of Bari, Italy. *Jrn Med Mirobiol*, 1989 May, 29, 1, 9-12.
- 158.- MOHR, C. O. y SMITH W. W.: Erradication of Murine Typhus Fever in a Rural Area. *Bull. WHO* 16: 255, 1957.
- 159.- MOROVIC, M.; DZELALIJA, B.; NOVAKOVIC, S.; STANKOVIC, S. y DUJELLA, J.: Acute Renal Failure as the Main Complication of Acute Infection With *Coxiella Burnetii*. *Nephron*, 1993, 64 (2), 335.
- 160.- MURGATROYD, F.: *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 1940, 34, 1.
- 161.- MURPHY, A. M. y FIELD, P. R.: The Persistence of Complement-Fixing Antibodies to Q Fever (*Coxiella Burnetii*) after Infection. *Med Jrn Aust*, 1, 1148-1150.
- 162.- NICOLLE, C.: *Paris* 163: 38, 1916.
- 163.- NICOLLE, C. y LAIGRET, J.: *Tunis*, 25, 40, 1936.
- 164.- NOMENCLATOR Comercial de los Pueblos de España.
- 165.- OBACH CIRERA, R.: Consideraciones a propósito de 42 Casos de FEM. *Med Clín*, 1949, 12, 158-161.
- 166.- ODA, H. y YOSHIE, K.: Isolation of a *Coxiella Burnetii* Strain that has Low Virulence for Mice from a Patient with Acute Q Fever. Department of Bacteriology, Faculty of Medicine, Kagoshima University. *Microbiol Immunol*, 1989, 33, 11, 969-73.
- 167.- OLMER, M. D. y OLMER, J.: Sur la Fièvre Exanthématique du Litoral Méditerranéen. I Congrès International d'Hygiène Méditerranée. Marsella 1932.
- 168.- OMS: Working Group on Rickettsial Diseases. Oct. 1981, Geneva, 280.
- 169.- OMS: Grupo de Trabajo.: Rickettsiosis: Un Problema de Morbilidad Persistente. *Bull OMS*, 1982, 60, 693-701.
- 170.- OMS: Technical Report Series. Nº 682, 1982.
- 171.- OMS: Ed., Zoonoses Bactériennes et Virales. Genève, P: 92, 1982.
- 172.- ORDENADOR VAX 11/780 DE LA Universidad de Valladolid.

- 173.- ORGANIZACION PANAMERICANA PARA LA SALUD. Servicios Comunitarios de la Salud y Participación de la Población. XXII Reunión del Consejo Directivo de la OPS. Washington 1974.
- 174.- ORMSBEE, R. A.: Rickettsiae as Organisms. *Acta Virol*, 1985, 29, 432-447.
- 175.- ORTA, C.; MORE, J. y de LLOBET, J. M.: Subacute Brucellosis with Simultaneous Seroconversion against *Coxiella Burnetii*. *Med Clin (Barc)*, 1985 Mar, 9, 84 (9), 377.
- 176.- PADRON MUNICIPAL.: Diputación Provincial de Segovia. 25 de Febrero de 1987.
- 177.- PALMER, S. R. y YOUNG, S. E.: Q Fever in England and Wales, 1975-81. *The Lancet*, 1982, 2, 1448-1449.
- 178.- PASCUAL VELASCO, F.; OTERO FERRIO, I. y BOROBIO ENCISO, M. V.: Estudio de la Prevalencia de Anticuerpos frente a *Coxiella Burnetii* en la Población Sana de Lanzarote (Islas Canarias). *An Med Int*, May. 1993, 8 (5), 233-4.
- 179.- PAUTOV, V. N.: The Phase Variation of *Coxiella Burnetii* (theory and practice). *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*, 1989 Sep (9), 97-103.
- 180.- PEACOCK, M. G.; Fiset, P.; ORMSBEE, R. A. y WISSEMAN, C. L.: Antibody Response in Man Following a Small Intradermal Inoculation with *Coxiella Burnetii* Phase I Vaccine. *Acta Virol*, 1979, 23, 73-81.
- 181.- PEACOCK, M. G.; PHILIP, R. N.; WILLIAMS, J. C. y FAULKNER, R. S.: Serological Evaluation of Q Fever in Humans: Enhanced Phase I Titers of IgG and IgA are Diagnostic for Q Fever Endocarditis. *Infection and Immunity*, 1983, 41, 1089-1098.
- 182.- PEDRO PONS, A.: Una Rickettsiosis Frecuente y Poco Conocida entre Nosotros: La FEM. *Med Clín*, 1945, 5, 1-6.
- 183.- PELLEGRIN, M.: Granulomatous Hepatitis in Q Fever. *Human Pathology*, 1960, 11, 51.
- 184.- PEREZ ORTOLA, R.; FERNANDEZ PEÑALBA, G.; CIA RUIZ, J. y MERINO ANGULO, A.: Osteoarthritis por *Coxiella Burnetii*. Servicio de Medicina Interna, Hospital de Xagorrixiu, Vitoria. *Rev Clin Esp*, Jun. 1992, 191 (1), 25-6.
- 185.- PETER, O.; DUPUIS, G.; BURGDORFER, W. y PEACOCK, M.: Evaluation of the Complement Fixation and Indirect Immunofluorescence Tests in the Early Diagnosis of Primary Q Fever. Division of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Valais Cantal Institute-Switzerland. *Eur Jrn Microbiol*, 1985 Aug, 4 (4), 394-6.

- 186.- PETER, O.; DUPUIS, G.; PEACOCK, M. G. y BURGDORFER, W.: Comparison of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Complement Fixation and Indirect Fluorescent-Antibody Tests for Detection of Coxiella Burnetii Antibody. Division of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Valais Central Institute-Switzerland. *Jrn Clin Microbiol*, 1987 Jun, 25 (6), 1063-7.
- 187.- PICKWORTH, F. E.; el-SOUSSI, M.; WELLS, I. P.; McGAVIN, C. R. y REILLY, S.: The Radiological Appearances of Q Fever Pneumonia. Department of Diagnostic Radiology, Freedom Fields Hospital, Plymouth. *Cliniques Radiologiques*, Sep. 1991, 44 (3), 150-3.
- 188.- PIEDROLA GIL, G.; DOMINGUEZ CARMONA, M.: En Medicina Preventiva y Salud Pública. 1988, 8ª Ed. Salvat Ed., Barcelona.
- 189.- PINILLA MORAZA, J.; LEOZ IPARRAGUIRRE, A.; LABARGA ECHEVERRIA, P.; ANTON BOTELLA, F. y MILAZZO ESTEFANIA, A.: Síndrome Febril Prolongado como Manifestación de Infección por Coxiella Burnetii. Servicio de Medicina Interna, Complejo hospitalario San Millán-San Pedro, Logroño. Sep. 1992, 9 (9), 439-41.
- 190.- PIQUET, P.; RAOULT, D.; TRANIER, P. y MERCIER, C.: Coxiella Burnetii Infection of an Aortic Bypass Graft with Contiguous Vertebral Osteomyelitis. Service de Chirurgie Vasculaire, Hôpital de la Timone, Université d'Aix- Marseille II, France. *Jrn Vasc Surg*, Ene. 1994, 19 (1), 165-168.
- 191.- POWELL, W. H.: Q Fever. Clinical Features in 72 Cases. *Aust Ann Med*, 1960, 9, 214-216.
- 192.- PRADA, J.; GAY, B. y LLORENTE, A. Primer caso de fiebre Q en España. *Rev Clin Esp*, Abril 1949, 131-135.
- 193.- PRASAD, B. N.; CHANDIRAMANI, N. K. y WAGLE, A.: Isolation of Coxiella Burnetii from Human Sources. Department of Veterinary Public Health & Epidemiology. Haryana Agricultural University, Hissar, India. *Int Jrn Zoonoses*, 1986 Jun, 13 (2), 112-7.
- 194.- RANGE, J.: Les Roles de Tiques dans la Transmission des Rickettsioses Humaines. *Marseille Med*, 1947, 84, 548-569.
- 195.- RAOULT, D.; BROUQUI, P.; MARCHOU, B. y GASTAUT, J. A.: Acute and Chronic Q Fever in Patients with Cancer. *Unite des Rickettsies*, CHU La Timone, Marseille, France. *Clin Infect Dis*, Ene. 1992, 14 (1), 127-30.
- 196.- RAOULT, D.; JEAN PASTYOR, M.; XERIDAT, B.; GARNIER, J.; WEILLER, P.; PUIVERT, Y.; GALLAIS, H. y CASANOVA, P.: FEM. A propos de 154 Cas Récents. *An Derm Ven*, 1983, 110, 909-914.
- 197.- RAOULT, D.; ROUSSEAU, B.; TOGA, B.; TAMALET, C.; GALLAIS, H.; DE

- MICCO, Ph. y CASANOVA, P.: Diagnostic Sérologique de la Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne. *Path Biol*, 1984, 32, nº 7, 791-794.
- 198.- RAOULT, D.; DRANCOURT, M.; DE MICCO, C. et Al.: Les Hépatites de la Fièvre Q. A propos de Quatorze Cas. *Revue de la Littérature. Sem Hop Paris*, 1986, 62, 997-999.
- 199.- RAOULT, D.; TOGA, B. y CHAUDET, H.: Rickettsial Antibody in Southern France. Antibodies to *Rickettsia Conorii* and *Coxiella Burnetii* among Urban and Semi-Rural Blood Donors. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1987, 81 (1), 81-82.
- 200.- RAOULT, D.; LEVY, P. Y.; DUPONT, H. T.; CHICHEPORTICHE, C.; TAMALET, C.; GASTAUT, J. A. y SALDUCCI, J.: Q Fever and HIV Infection. *Unite des Rickettsies, Faculte de Medecine, Marseille, France. AIDS, Ene.* 1993, 7 (1), 81-6.
- 201.- RAOULT, D. y STEIN, A.: Q Fever during Pregnancy, a Risk for Women, Fetuses and Obstetricians. *New Eng Jrn Med*, 3 Feb. 1994, 330 (5), 371.
- 202.- RICE, P. S.; KUDESIA, G.; MCKENDRICK, M. W. y CULLEN, D. R.: *Coxiella Burnetii* Serology in Granulomatous Hepatitis. *Public Health Laboratory, Sheffield, U. K. Jrn Infect*, Jul. 1993, 27 (1), 63-6.
- 203.- RICKETTS, H. T.: The Transmission of Rocky Mountain Spotted Fever by the Bite of *Dermacentor Occidentalis*. *JAMA*, 1906, 57-358.
- 204.- RICKETTS, H. T.: A Microorganism which Apparently has a Specific Relationship to Rocky Mountain Spotted Fever. *JAMA*, 1909, 52-379.
- 205.- RIEMANN, H. P.; BEHYMER, D. E. y Otros.: Survey of Q Fever Agglutinins in Birds and Small Rodents in Northern California, 1975-1976. *Jrn Wild Dis*, 1979, 15, 515-523.
- 206.- ROGES, G. y EDLINGER, E.: Immunoenzymatic Test for Q Fever. *Institut Pasteur, Unite de Diagnostic Virologique et Rickettsiales, París, France. Diagn Microbiol Infect Dis*, 1986 Feb, 4 (2), 125-32.
- 207.- RUIZ BELTRAN, R.; MARTIN S. HERRERO, J.; MUÑOZ, V.; MATEOS, A.; SANZ, F.; BECARES, M.; QUEROL, R. y PORTUGAL, J.: FBM. Análisis Clínicos y Diagnóstico de 50 Enfermos. *Enf Infec*, 1983, 1, 16-21.
- 208.- RUIZ-CONTRERAS, J.; GONZALEZ MONTERO, R. y RAMOS AMADOR, J. T.: Fiebre Q en Niños. *Departamento de Pediatría, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid. Am Jrn Dis Child*, Mar. 1993, 147 (3) 300-2.
- 209.- RUPPANNER, H. P.; BROOKS, D. y Otros.: Q Fever Hazards from Sheep and Goats Used in Research. *Arch Environ Hlth*, 1982, 37, 103-110.
- 210.- SAENZ DE SANTA MARIA, J.; GARCIA DE LA LLANA, F. y Otros: Fiebre Q.

Rev Clin Esp, 1983, 168, 6, 411-414.

211.- SAGINUR, R.; SILVER, S. S.; BONIN, R. y Otros.: Q Fever Endocarditis. Can Med Assoc Jrn, 1985, 133, 1228-1231.

212.- SANZO, J. M.; GARCIA-CALABUIG, M. A.; AUDICANA, A. y DEHESA V.: Fiebre Q: Prevalencia de Anticuerpos de Coxiella Burnetii en el País Vasco. Unidad de Epidemiología Servicio Vasco de Salud Pública. Intern Jrn Epidemiol, Dic. 1993, 22 (6), 1183-8.

213.- SAS (STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM). SAS Institute North Carolina.

214.- SAZ, J. V.; BACELLAR, F.; MERINO F. J. y FELIPE, A.: Seroprevalencia de la Infección por Coxiella Burnetii y Rickettsia Conorii en la Provincia de Soria. Departamento de Microbiología y Parasitología Clínica. Enf Inf Microbiol Clin, Nov. 1993, 11 (9), 469-473.

215.- SCAFFIDI, V.: Attuale Espansione Endemo-Epidemica della Febre Bottonosa en Italia. Min Med, 1981, 2.063, 70-72.

216.- SCHACHTER, J. y Col.: Potential Danger of Q Fever in a University Hospital Environment. Jrn Infect Dis, 1971, 123, 301.

217.- SCHATTNER, A.; KUSHNIR, M.; ZHORNICKY, T. y FENAKEL, G.: Lymphocyte Meningitis as the Sole Manifestation of Q Fever. Postgrad Med Jrn, Aug. 1993, 69 (814), 636-7.

218.- SCHMEER, N. y KRAUSS, H.: Serodiagnosis of Q Fever by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Institut für Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere, Justus Liebig Universität Giessen. Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg (A), 1987 Nov, 267 (1), 57-63.

219.- SELLIER, G.: Epidemia de Fiebre Q en Valais, Suiza. Bulletin des Bundesamtes für Gesundheitswesen. Nº 1, 2 Enero 1985.

220.- SEMPERE, A. P.; ELIZAGA, J.; DUARTE, J.; MORENO, J.; CEPEDA, C.; CORIA, F.; CALVO, T. y CLAVERIA, L. E.: Q Fever Mimicking Herpetic Encephalitis. Departamento de Neurología, Hospital General de Segovia. Neurology, Dic. 1993, 43 (12), 2713-4.

221.- SIENKO, D. G.; BARTLETT, P. C. et Al.: Q fever: A Call to Heighten our Index of Suspicion. Michigan Department of Public Health, Center for Health Promotion, Lansing. Arch Intern Med, 1988 Mar, 148 (3), 609-12.

222.- SINGH, S. B. y LANG, C. M.: Q Fever Serologic Surveillance Program for Sheep and Goats at a Research Animal Facility. Department of Comparative Medicine, College of Medicine, Milton S. Hershby Medical Center of The Pennsylvania State University. Am Jrn Vet Res, 1985 Feb, 46 (2), 321-5.

- 223.- SMADEL, J. E.; SNYDER, M. J. y ROBBINS, F. C.: Amer Jrn Hyg, 1948, 47, 71.
- 224.- SMADEL, J. E.: Symposium on Q Fever, Medical Science Publication, 6, Washington, D.C., Walter Reed Army Institute of Research. 1959.
- 225.- SMITH, D. L.; WELLINGS, R.; WALKER, C.; AYRES, J. G. y BURGE, P. S.: The Chest X Ray in Q Fever. Department of Respiratory Medicine, East Birmingham Hospital, U. K. Br Jrn Radiol, Dec. 1991, 64 (768), 1101-2.
- 226.- SOBRADILLO PEÑA, V.; AGUIRRE ERRASTI, J. L. y Otros.: Fiebre Q. Brote Epidémico en el País Vasco. Descripción de 10 Casos. Med Clín (Barcel), 1983, 80, 1, 3-6.
- 227.- SOMMA-MOREIRA, R. E. y CAFFARENA, R. M.: Analysis of Q Fever in Uruguay. Public Health Laboratories Department, Ministry of Public Health, Montevideo, Uruguay. Rev Infect Dis, 1987 Mar-Apr, 9 (2), 386-7.
- 228.- SORIANO, F.; CAMACHO, M. T.; PONTE, C. y GOMEZ, P.: Serological Differentiation between Acute (late control) and Endocarditis Fever. Department of Microbiology, Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Jrn Clin Path, May. 1993, 46 (5) 411-4.
- 229.- SPELMAN, D. W.: Q Fever, a Study of 111 Consecutive Cases. Med Jrn Austr, 1982, (i), 547-553.
- 230.- SPICER, J. A.: Military Significance of Q Fever. A Review. Jrn R Soc Med, 1978, 71, 762-767.
- 231.- SPINELLI, J. S.; ASCHER, D. L. et Al.: Q Fever Crisis in San Francisco. Controlling a Sheep Zoonosis in a Lab Animal Facility. Lab Anim , 1981, 10, 24-27.
- 232.- SPRIET, A. y SIMON, P.: Methodology of Clinical Trials, Karger, Basilea 1985.
- 233.- SRIGLEY, G. R.; VELLEND, H.; PALMER, N.; PHILLIPS, M. J. y Otros.: Q Fever, the Liver and Bone Marrow Pathology. Am Jrn Surg Pathol, 1985, 9, 752-758.
- 234.- STOCKER, M. G. P. y MARMION, B. P.: The Spread of Q Fever from Animals to Man. The Natural History of Rickettsial Disease. Bull WHO, 1955, 13, 781-806,.
- 235.- THIELE, D.; KARO, M. y KRAUSS, H.: Monoclonal Antibody Based Capture ELISA/ELIFA for Detection of Coxiella Burnetii in Clinical Specimens. Institut fuer Hygiene und Infektionskrankheiten der Tiere, Justus Liebig Universitaet, Giessen, Germany. Europ Jrn Epidemiol, Jul. 1992, 8 (4), 568-74.
- 236.- TISSOT DUPONT, H.; RAOULT, D.; BROUQUI, P.; PEYRAMOND, D.; WEILLER, P. J.; CHICHEPORTICHE, C.; NEZRI, M. y POIRIER, R.: Epidemiologic Features and Clinical Presentation of Acute Q Fever in Hospitalized Patients. Unite

- des Rickettsias, Faculte de Medicine, Marseille, France. *Am Jrn Med*, Oct. 1992, 93 (4), 427-34.
- 237.- TOKAREVICH, N. K.; SCHRAMEK, S. y BAIAR, G. A.: Trial of an Erythrocyte Antigenic Diagnostic Agent for Detecting Antibodies to *Coxiella Burnetii*. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*, 1985 Apr (4), 51-5.
- 238.- TURCK, W. P. G.; HEWITT, G. y Otros.: Chronic Q Fever. *Q Jrn Med*, 1976, 45, 193-217.
- 239.- WARREN, J. W. y HORNICK, R. B.: *Coxiella Burnetii* (Q Fever) y *R. Tsutsugamushi*. En: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. John Wiley and Sons, New York, 1979.
- 240.- WEIR, W .R.; BOUCHET, V. A.; MITFORD, E.; TAYLOR, R. F., SMITH, H.: Kawasaki Disease in European Adult Associated with Serological Response to *Coxiella Burnetii*. *Lancet*, 1985 Aug 31, 2 (8453), 504.
- 241.- WELLER y COONS: Aplicación a la Inmunofluorescencia Indirecta con Lectura al Microscopio. *Inmunofluorescence*, bioMérieux, Madrid, 1990.
- 242.- WILLIAMS, J. C.; JOHNSTON, M. R.; THOMAS, L. A.: Monoclonal Antibodies Distinguish Phase Variants of *Coxiella Burnetii*. *Infection and Immunity*, 1984, 43, 421-428.
- 243.- WISHWANATH, S.; HACKSTADT, T.: Lipopolysaccharide Phase Variation Determines the Complement-Mediated Serum Susceptibility of *Coxiella Burnetii*. Rocky Mountain Laboratory, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Hamilton, Montana. *Infect Immun*, 1988 Jan, 56 (1), 40-44.
- 244.- WOODWARD, T. E.: En *Prin. Med. Int.*, Harrison, Mc Graw-Hill de Mexico. 6ª Ed. 1986. Sección 10. Cap. 188.
- 245.- WOODWARD, T. E.: Identification of *Rickettsia* in Skin Tissues. *Jrn Infect Dis*, 1976, V, 134, 297.
- 246.- WORSWICK, D. y MARMION, B. P.: Antibody Responses in Acute and Chronic Q Fever and in Subjects Vaccinated against Q Fever. Division of Medical Virology, Institute of Medical and Veterinary Science, Adelaide, Australia. *Jrn Med Microbiol*, 1985 Jun, 19 (3), 281-296.
- 247.- ZELEN, M.: A New Design for Randomized Clinical Trials. *New Engl Jrn Med*, 1979, 300, 1242-1245.
- 248.- ZDRODOVSKII, P. F. y GOLINEVICH, H. M.: Pergamon Press: Oxford, Inglaterra, P.: 442, 1960.
- 249.- ZDRODOVSKII, P. F. y GENIG, V. A.: *Vop Virus*, 7, 355, 1962.

250.- YADAV, M. P y SETHI, M. S.: A Study of the Status of Q Fever in Avifauna, Wild Mammals and Poikilotherms in Uttar Pradesh (India). Int Jrn Zoon, 1980, 7, 85-89.

251.- YAÑEZ ORTEGA, J. L.; COBOS VICENTE, J. L.; MARTINEZ RODRIGUEZ, F. J. y MINGO LOPEZ, J.: Brote Epidémico de Fiebre Q en un Campamento Militar. Sección de Epidemiología, S. T. de Sanidad y Bienestar Social. Hospital Militar de Burgos, Junio 1992.

VERIFICADA EN EL DIA DE HOY LA LETRA DE LA TITULO

DE LA OVA FIETRE @ DETECCION DE ANTICUERPOS IgG FRENTE A COXIELLA

BURNETTI EN POBLACION SANA DEL MEDIO RURAL

DE LA QUE ES AUTOR DON BASEL YAPUB KAWAR

APTO RUMKAUSE

OBTUVO POR ~~ME~~ LA CALIFICACION DEL

Medio 32 de MAYO de 95

al estudio

El Vocal,

El Vocal,