



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION

SALVADOR ZUBIRAN

“Detección de Fiebre Q en población de área rural con riesgo”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A

Dr. Javier Araujo Meléndez

Tutor de tesis

Dr. José Sifuentes Osornio

Asesores:

Dra. Miriam Bobadilla del Valle

Dra. Lourdes Guerrero Almeida



México D.F.

Febrero 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Jefe de la Dirección de Enseñanza

Dr. José Sifuentes Osornio

Tutor de Tesis

Dr. Guillermo Ruiz Palacios y Santos

Profesor Titular del Curso

DEDICATORIA

“Para Clau y ahora también para Cecita, ustedes dos son todo para mi.”

AGRADECIMIENTOS

Me llena de satisfacción el terminar este trabajo del cual no encuentro las palabras para definir la magnitud de aprendizaje que obtuve.

En estos dos años me hice mejor médico y lo mas importante para mi, mejor persona, es gratificante poder haber alcanzado las dos metas en el mismo lugar; cientos de personas influyeron en mi y la gran mayoría en una forma estimuladora y propositiva, a todos los que conocí en este tiempo “Muchas gracias”, hago un agradecimiento especial para los que lograron este proyecto:

al Dr. José Sifuentes Ososrnio por haber creído en este proyecto y por ser para mi, mi mentor en Infectología.

a la Dra. Miriam Bobadilla del Valle, por su apoyo, su enseñanza y su amistad

a la Dra. Lourdes Guerrero Almeida por mostrarme su capacidad intelectual envidiable y su amable trato siempre conmigo.

al Dr. Guillermo Ruiz Palacios y Santos que me dejo impresionado con su habilidad para razonar los problemas y sagacidad para investigar.

al Dr. Antonio Aguilar Cruz y al Dr. José Luis Ramírez Gonzales por el gran apoyo en Huichapan, siempre fueron muy amables y dispuestos a colaborar.

a mis amigos del trabajo: Pedro, Raquel ,Samuel, Rafa, Ariel ,Uri, Mondris, Kari, el profesor Katime y Christian. A parte de ser personas muy competentes, convivimos mucho y me la pase muy bien.

A todo el departamento de Infectología: Todos... de verdad... todos son lo mejor, espero haber entendido bien la receta para ser el mejor.

ÍNDICE

	Página
Resumen.....	6
Marco teórico.....	8
1. Microbiología.....	8
2. Epidemiología.....	9
3. Manifestaciones clínicas.....	11
4. Diagnóstico y tratamiento	12
Definición del problema.....	15
Planteamiento y justificación.....	17
Objetivos.....	17
Metodología.....	17
Resultados.....	28
Discusión.....	36
Conclusiones.....	38
Anexos.....	39
Bibliografía.....	48

RESUMEN

Título:

Detección de Fiebre Q en población de área rural con riesgo

Introducción:

La fiebre Q (FQ), es una infección causada por *Coxiella burnetii*, microorganismo intracelular gramnegativo.

Es una zoonosis de distribución mundial y los humanos son hospederos incidentales de esta bacteria, los reservorios más identificados para la infección en humanos son el ganado ungulado (ovino, caprino y bovino). Una vez infectado el reservorio se liberan microorganismos en orina, heces, leche y productos al nacimiento de sus crías. El espectro de la infección es vasto e inespecífico y debido a su naturaleza intracelular puede evolucionar a infección aguda o crónica. En México su prevalencia es poco conocida y es considerada una enfermedad exótica. En nuestra institución detectamos tres casos de FQ aguda que fueron referidos del Hospital General de Huichapan, Hidalgo, por lo cual justificamos la búsqueda intencionada de más casos en esta área rural con características laborales y ambientales para la adquisición de esta enfermedad.

Material y Métodos:

Realizamos un estudio piloto, de escrutinio, transversal para la detección de casos de FQ aguda y se realizó un estudio de seroprevalencia en personal con riesgo ocupacional en los 5 municipios de la Jurisdicción sanitaria No 4.

Resultados:

Se recolectaron 159 muestras de diferentes personas, se encontraron 17 (10.7%) pruebas positivas por método de ELISA y posteriormente todas fueron confirmadas con inmunofluorescencia indirecta (IFI). Encontramos 8 casos con criterio clínico y serológico de FQ aguda y 6 casos con criterio serológico; 6 pacientes requirieron hospitalización y 2 fueron manejados de manera ambulatoria, la fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, fatiga, escalofríos y cefalea fueron los síntomas principales; en 6 pacientes se documentó transaminasemia leve, los 8 pacientes resolvieron el episodio agudo. Los factores de riesgo asociados con seropositividad fueron el género masculino; OR= 5.99; 95% CI (0.73-48.72); p= 0.094; la edad ≥ 40 años; OR 4.22; 95% CI (1.35-13.20); p= 0.013; y el lugar de residencia en Huichapan/Tecoautla; OR= 11.63; 95% CI (2.33 -57.94) p= 0.003.

Conclusiones:

Se demuestra la presencia de FQ en el área de estudio, los hallazgos clínicos son similares a los ya conocidos, la edad y el género son factores de riesgo para la seropositividad; sin embargo se requiere un estudio con mejor diseño epidemiológico para corroborar esto y encontrar otras asociaciones de riesgo.

ABSTRACT

Title:

Detection of Q fever in rural population at risk

Introduction:

Q fever (CF) is an infectious disease caused by *Coxiella burnetii*, an intracellular gram-negative microorganism. It is a zoonosis of worldwide distribution, and humans are incidental hosts of these bacteria, most identified reservoirs for human infection are hooved livestock (sheep, goats and cattle). Once infected, the reservoir releases microorganisms in urine, feces, milk and the birth of their offspring. The spectrum of infection is broad and unspecific and due to its intracellular nature may evolve into acute or chronic infection. In Mexico its prevalence is unknown and is considered an exotic disease. At our institution we detected three cases of Q fever who were referred from Huichapan General Hospital, Hidalgo, by which we justify the deliberate search for more cases in this rural area with labor and environmental characteristics for the acquisition of this disease.

Methods:

We conducted a pilot study of screening, cross sectional, to the detection of cases of acute Q fever, and conducted a seroprevalence study of occupational risk personnel in the municipalities of Jurisdiction Health No IV.

Results:

159 samples were collected from different persons, in 17 (10.7%) tested positive by ELISA and all were subsequently confirmed by indirect immunofluorescence (IFI). We found 8 cases with clinical and serological criteria of acute Q fever and 6 cases with serological criteria, 6 patients required hospitalization and 2 were managed on an outpatient basis, fever > 38.5°C, fatigue, chills and headache were the main symptoms; in 6 patients mild transaminasemia was documented, all eight patients, the acute episode resolved. Risk factors associated with seropositivity were male gender, OR = 5.99, 95% CI (0.73-48.72), P = 0.094, and age > 40 years, OR 4.22, 95% CI (1.35-13.20), p = 0.013 and place of residence Huichapan / Tecozautla, OR = 11.63, 95% CI (2.33-57.94); p=0.003.

Conclusions:

Our study shows the presence of Q fever in the study area, the clinical findings are similar to those already known, the age and gender are risk factors for seropositivity, but requires an epidemiological study design to better understanding ,and find more risk factors associated.

MARCO TEÓRICO

a) ANTECEDENTES

La fiebre Q (FQ), es una infección causada por *Coxiella burnetii*, microorganismo intracelular gramnegativo, descrito por primera vez por Derrick en Queensland, Australia en 1935; durante una epidemia de síndrome febril en trabajadores de un matadero. Posteriormente, Burnet y Freeman aislaron al microorganismo en cobayos, a los cuales se les inyectó sangre u orina de los pacientes del brote epidémico en Queensland, en ese entonces se le dio nombre de *Rickettsia burnetii* por su similitud en morfología, fisiopatología y presentación clínica de la fiebre manchada de las Montañas Rocallosas, años más tarde por las características bioquímicas y de su crecimiento en cultivos fue reclasificada dentro del género *Coxiella* en honor a Cox quien fue el primero en aislar el microorganismo en los Estados Unidos (1). La infección puede ser adquirida por varias rutas, la vía respiratoria es la más común, su incidencia real se desconoce, sin embargo, durante los últimos años se ha incrementado posiblemente por la búsqueda intencionada de la enfermedad. La presentación clínica es variable, no específica y aguda, pueden ocurrir infecciones subclínicas. La determinación de anticuerpos es todavía el método diagnóstico más utilizado para esta enfermedad y debe sospecharse fiebre Q en aquellos pacientes con antecedentes epidemiológicos y fiebre sin causa aparente.

Microbiología

C. burnetii es tradicionalmente conocida en el grupo de las rickettsias, pero está relacionada filogenéticamente con *Legionella pneumophila* (1). *C. burnetii* es un microorganismo gramnegativo intracelular obligado que mide 0.3 a 1.0 μm , puede ser cultivada en huevos embrionarios, animales de laboratorio y cultivos celulares de especímenes animales o clínicos(4), tiene una variante celular que protege al organismo contra el medio ambiente externo lo que le permite sobrevivir en periodos prolongados, es capaz de multiplicarse dentro de los fagolisosomas a un pH de 4.5(4), en mamíferos, el hospedero habitual de *C. burnetii* es el macrófago, el cual no es capaz de eliminar a la bacteria. Puede ser teñido en cultivos de tejidos con tinción de Giménez o de Giemsa; ha sido clasificada en el orden de los Rickettsiales, pero de acuerdo a la secuencia

genómica del gen rDNA 16S (3), se ha ubicado dentro la familia de *Legionella* y *Francisella*, en la subdivisión de las Proteobacterias. Una característica importante de *C burnetii* es su variación antigénica o fases antigénicas. En animales o humanos *C burnetii* en Fase I es extremadamente virulento y en cultivos en huevos embrionarios una delección cromosómica da por resultado un cambio antigénico a una fase II menos virulenta (5). Actualmente, el genoma de *C. burnetii* ha sido secuenciado (1.6 millones de pares de bases), cuenta con un cromosoma y un plásmido (4), en modelos murinos existe una correlación entre la fase de lipopolisacárido, el tipo de plásmido y las manifestaciones clínicas de la infección aguda. (6) (7)

Epidemiología.-

La FQ es una zoonosis de distribución mundial, los humanos son hospederos incidentales de *C. burnetii*, el reservorio es vasto e incluye mamíferos, aves y artrópodos (principalmente garrapatas) (4). Los más identificados para la infección en humanos son el ganado ungulado (ovino, caprino y bovino), sin embargo la infección ha sido descrita en gatos, conejos y perros (4). Una vez infectado el reservorio se liberan microorganismos en orina, heces, leche y productos al nacimiento de sus crías. Así, se han encontrado concentraciones elevadas de *C. burnetii* (más de 10^9 bacterias por gramo de tejido) en las placentas de animales infectados (4).

En humanos la infección suele ocurrir como resultado de la exposición a aerosoles contaminados de fluidos genitales desprendidos durante el parto de los animales infectados (4, 8). La ruta oral ocurre por el consumo de leche cruda y es otra vía posible de infección. La exposición a garrapatas se ha vinculado con casos de infección; así mismo, existen casos esporádicos de transmisión entre humanos por productos de la atención del parto (9), por transfusiones de productos sanguíneos (10) y por contacto sexual (11). Igualmente, se han descrito casos de transmisión transplacentaria, es decir infección congénita (12).

Por otro lado, *C. burnetii* es considerado un agente potencial de bioterrorismo, se encuentra en la categoría B de la lista de los Centros de Control de Enfermedades en los Estados Unidos (CDC) y se empleó por la Unión Soviética como arma biológica durante la segunda guerra mundial (5).

Distribución Geográfica.-

Debido a la variedad de la presentación clínica, la prevalencia de infección por *C. burnetii* en humanos es poco conocida, depende del interés médico en la búsqueda de la enfermedad y en la presencia de un laboratorio que determine la serología correspondiente. Hasta ahora, el único sitio geográfico libre de FQ es Nueva Zelanda (4).

Se ha sugerido que la prevalencia de FQ sigue la distribución geográfica de investigadores expertos en enfermedades por rickettsias (19), (sitios en donde se ha estudiado exhaustivamente la infección). Por lo tanto, la prevalencia en estos sitios puede llegar a ser extremadamente alta.

Holanda, Francia, España, Suiza, Israel y el Reino Unido son los países con mayor número de casos de FQ (4). En Inglaterra (21) y Suiza (22) se encontraron dos epidemias de larga duración y dotaron de información adicional acerca de la epidemiología de FQ. En el estudio Británico (21) los habitantes que vivían en una provincia ganadera, desarrollaron FQ como resultado de la exposición a paja y estiércol contaminado. En el estudio Suizo (22), 415 residentes que habitaban en una comunidad dedicada al pastoreo de ganado ovino, desarrollaron FQ. En Francia de 1985 a 1995, 1018 casos (731 agudos y 287 crónicos) fueron diagnosticados en el Centro de Referencia Nacional (4). En estudios de donadores de sangre sanos en Marsella, Francia, se encontró una seroprevalencia (IgG Fase II > 50) de 4.03% (4); esto predice que más de 2,000 personas pudieron haber estado infectadas anteriormente, y estos resultados han sido consistentes y reproducibles en otras áreas de las regiones francesas. En los Alpes Suizos se ha encontrado seroprevalencia de hasta 30% en poblaciones rurales (4).

Fiebre Q en México.

La FQ es considerada una enfermedad exótica y su prevalencia es poco conocida, es difícil definir si ocurren casos endémicos y/o epidémicos en México. Recientemente, se realizó un estudio piloto de pesquisa serológica de *C. burnetii* en una población de ganado lechero, ganado de carne, ovinos y caprinos seleccionados al azar en el estado de Nuevo León en 2002 (27), los investigadores encontraron anticuerpos contra *C. burnetii* en el 28% del ganado lechero y en el 10% del ganado de carne. La tasa de

positividad en el ganado caprino y el ovino fue de 35% y 40%, respectivamente (27). Por otro lado, en la literatura médica reciente se han reportado casos en humanos de manera esporádica, sin embargo parece ser un problema poco habitual en el país o quizá subregistrado (23-26).

Manifestaciones clínicas

La infección sintomática se ha clasificado en forma aguda y forma crónica. El espectro de la infección por *C. burnetii* es vasto e inespecífico. Se ha observado que las manifestaciones clínicas pueden ser variables, es decir en ciertas ocasiones los individuos expuestos desarrollan hepatitis y en otras ocasiones neumonía. Como explicaciones para este fenómeno se han propuesto: a) que los adultos mayores desarrollan predominantemente neumonía, en tanto que los individuos más jóvenes presentan hepatitis (8); b) en relación con el inoculo, se ha observado que la exposición a aerosoles favorece el desarrollo de neumonía en contraste la hepatitis guarda relación con la ingesta de microorganismo (2); c) finalmente, se ha descrito variabilidad en la virulencia de las cepas, así se han encontrado algunas variantes que contienen plásmidos vinculados con genes de virulencia (3), relacionado con ello se ha observado variabilidad en relación con el sitio geográfico de origen de la infección (28). El periodo de incubación es aproximadamente de 20 días (13). La neumonía y la hepatitis son las principales manifestaciones sintomáticas graves de la enfermedad, sin embargo la manifestación clínica más común es un síndrome gripal de inicio súbito, acompañado de fiebre de 39 a 40°C, fatiga, cefalea y mialgias. La radiografía de tórax generalmente es normal, cuando hay neumonía la mayoría de los casos se presentan con tos no productiva, fiebre y anormalidades auscultatorias mínimas, sin embargo la insuficiencia respiratoria grave puede ocurrir en pacientes con enfermedad avanzada y en algunos casos con derrame pleural, los hallazgos radiológicos semejan un cuadro de neumonía viral. La duración de los síntomas suele ser de 10 a 90 días y la mortalidad es menor del 3% (4).

La hepatitis es frecuentemente asintomática y se manifiesta con fiebre y aumento de las aminotransferasas, clásicamente es una hepatitis granulomatosa que da apariencia de “granuloma en dona” en el estudio histopatológico, el cual corresponde a depósito de contenido lipídico alrededor de un anillo fibrinoide (4).

Otras manifestaciones de la forma aguda incluyen exantema maculopapular o purpúrico (10%), pericarditis o miocarditis (1%), cefalea grave, meningitis aséptica y encefalitis (1%). Aún cuando, la miocarditis es rara suele ser una manifestación grave de FQ (4).

La infección crónica (endocarditis) generalmente es tiene un periodo de incubación de 6 meses o más y los síntomas clínicos son principalmente secundarios a la respuesta inflamatoria celular de hospedero contra el microorganismo.

DIAGNOSTICO.-

En la FQ aguda la cuenta de leucocitos es habitualmente normal (2). Sin embargo el 25% de los pacientes tiene leucocitosis en el rango de 14×10^3 a $21 \times 10^3/\mu\text{L}$. La velocidad de sedimentación globular puede estar elevada, la trombocitopenia se ha descrito en el 25% de los casos, las transaminasas hepáticas están elevadas en un 85% de los pacientes, el aumento de ellas es moderado (2 a 10 veces los valores normales), la trombocitosis se puede manifestar en fase de convalecencia, el 20% de los pacientes tienen CPK elevada y en la meningoencefalitis por FQ, en líquido cefalorraquídeo la pleocitosis leve con predominio de linfocitos es lo habitual.(2, 4,5).Frecuentemente, se llegan a detectar auto anticuerpos durante el curso de la FQ, su significado clínico no es conocido pero probablemente se trate de un epifenómeno, se han detectado niveles considerables de anticuerpos anti-músculo liso, antifosfolípidos, especialmente anticardiolipina o anticoagulante lúpico. (2)

Los hemocultivos son negativos, las manifestaciones de síndrome inflamatorio es la regla, esto incluye a la anemia, velocidad de sedimentación globular elevada e hipergammaglobulinemia policlonal, frecuentemente se encuentran fenómenos inmunológicos como crioglobulinas y auto anticuerpos como factor reumatoide, anti-músculo liso o reacción de Coombs positiva (18)

El diagnóstico definitivo de la FQ se realiza principalmente por serología, y se realiza *a posteriori* en la mayoría de las ocasiones; la técnica más empleada es la inmunofluorescencia indirecta (IFI), aunque también se puede realizar por fijación de complemento o por ELISA, (34). La realidad es que no existen grandes diferencias entre estas técnicas en cuanto a sensibilidad y especificidad (34, 35,36). Debido a que el cultivo puede ser poco asequible en algunos laboratorios, varios investigadores han

utilizado la prueba de ELISA como prueba de escrutinio y como método de referencia a la IFI.

Los resultados serológicos pueden ser confusos para los que no están familiarizados con la enfermedad, son distintos según se trate de FQ aguda o crónica. En la fase aguda se detectan anticuerpos frente al antígeno en fase II de *C. burnetii*, mientras que la FQ crónica, cursa con un título elevado de anticuerpos frente al antígeno en fase I. Actualmente, la prueba serológica más usada es la detección de anticuerpos fase I y fase II por IFI, descrita por Bengtson (28) en 1941. Un título ≥ 200 de IgG y ≥ 50 para IgM en fase II indican infección reciente por FQ y un título de IgG ≥ 800 contra anticuerpos fase I sugiere infección crónica (17). Los anticuerpos fase II pueden ser detectados dos semanas después de la infección y tres semanas después en el 90% de los pacientes. La falta de respuesta de anticuerpos a las 4 semanas de iniciados los síntomas sugiere otro diagnóstico. Los anticuerpos generalmente tienen un pico a los 2 meses y disminuyen gradualmente, sin embargo, los títulos de IgG pueden persistir elevados y se debe sospechar de fase crónica (18).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un método ya desarrollado para la detección temprana de *C. burnetii*, y actualmente solo se realiza en laboratorios de investigación y de referencia (16). Sin embargo, en casos de sospecha clínica y con títulos de anticuerpos bajos o negativos, la presencia de una PCR positiva puede usarse para diagnóstico de FQ aguda o FQ crónica en endocarditis sin germen aislado (16).

TRATAMIENTO.-

En las infecciones agudas (60%), el tratamiento de elección es doxiciclina 100 mg por vía oral cada 12 horas por 14 días (2). La utilidad de los macrólidos todavía no es muy clara, sin embargo, estudios *in vitro* con claritromicina y roxitromicina sugieren efectividad. Al igual que con los macrólidos, las fluoroquinolonas han demostrado ser eficaces *in vitro* en infección aguda, pero los estudios clínicos son limitados(32), la doxiciclina continua siendo el tratamiento para enfermedad aguda, salvo mujeres embarazadas o niños menores de 8 años donde las sulfas son otra opción.

En enfermedad crónica, la recomendación actual es la terapia combinada a base de doxiciclina (100 mg dos veces al día) más hidroxiclороquina (200 mg tres veces al día) (6) por al menos 18 meses, sin embargo, la duración de la terapia óptima no ha sido bien

evaluada. Otras combinaciones útiles con doxiciclina son rifampicina o fluoroquinolonas y han mostrado beneficio. El tratamiento quirúrgico sigue siendo la piedra angular en pacientes con daño valvular sustancial o evidencia de insuficiencia cardiaca, la decisión de tratamiento se hace generalmente en conjunto con infectólogos, cardiólogos y cirujanos cardiorrácicos, la monoterapia disminuye síntomas pero lamentablemente pocas veces resulta en cura clínica por la falta de actividad bactericida de las tetraciclinas.

OTRAS ZOONOSIS EN MÉXICO QUE PUEDEN MIMETIZAR FQ.-

Existen otras zoonosis de importancia clínica que deben de aparecer en los diagnósticos diferenciales de síndrome febril inespecífico con factor de riesgo para zoonosis:

Brucelosis.

La brucelosis es la zoonosis con mayor distribución en todo el mundo, existen varias regiones consideradas endémicas. Ej. Francia, Israel y Latinoamérica, sin embargo muchos de estos países han logrado mantener un control de la enfermedad en animales y en humanos. Se trata de una infección con una mortalidad mínima pero con una morbilidad considerable.

México tiene una tasa global de brucelosis humana que va de 10 a 50 casos por 1, 000,000 de habitantes al año, los últimos datos mostrados por la Dirección General de Epidemiología en México (www.dgepi.salud.gob.mx/infoepi/index.htm) son que entre el año de 1996 a 2000 hubo una disminución de los casos de brucelosis humana, sin embargo del año 2000 al 2003 hubo un incremento considerable de la misma. De acuerdo a la encuesta nacional de salud del año 2000 los casos de brucelosis humana en México se encuentran localizados primordialmente en dos zonas: La zona norte: Ej. Coahuila, Nuevo León, Sonora y Chihuahua (incidencia anual de 186, 85, 57 y 54 por millón de habitantes respectivamente) y la zona del noroeste y estados centrales: Ej. Sinaloa, Zacatecas, Durango y Guanajuato.

Leptospirosis.

La leptospirosis ha sido descrita en México como una enfermedad febril inespecífica, hasta sus formas graves con hepatitis, ictericia e insuficiencia renal (síndrome de Weil). Es una enfermedad bien conocida en áreas tropicales como Chiapas, Veracruz y Yucatán, la seroprevalencia en humanos ha sido encontrada desde un 4 a 14.5 % (37-38). Los factores de riesgo más encontrados para padecer la infección son el contacto con roedores y la exposición a aguas naturales (lagos o ríos), la mayor parte de las

infecciones en humanos ocurren durante las temporadas de lluvias y sigue siendo un problema grave de salud pública en zonas afectadas.

Enfermedad de Lyme.

La enfermedad de Lyme es la infección mas relacionada con vectores, su mayor incidencia es conocida en Estados Unidos y Europa (39). Los signos y síntomas pueden ser variados, sin embargo la historia de mordedura por insecto no volador (garrapata), la aparición de “eritema migratorio” acompañado de fiebre, fatiga, mialgias y artralgias, sugieren el diagnóstico. Hay ocasiones en donde no se cuenta con el antecedente de la mordedura de garrapata o con la aparición del eritema migratorio y entonces es cuando los hallazgos clínicos son más heterogéneos.

El grupo de la Dra. Gordillo y cols. Han recolectado a través de los años evidencia serológica y clínica de la presencia de *B. burgdorferi* en México. En el año de 2007 encontraron 4 casos de enfermedad de Lyme con antecedente de mordedura por garrapata, tres de ellos con historia de viaje a zonas boscosas de la Cd. de México y otra con antecedente de viaje al estado de Quintana Roo, el mismo autor, informó en el año de 2003 una seroprevalencia de 12.6% en sueros de donadores sanguíneos de la Cd. de México y la Cd. de Monterrey, con estos hallazgos se sugiere, la presencia definitiva de *B. burgdorferi* en el país. (39,40)

DEFINICION DEL PROBLEMA.-

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) es un hospital de tercer nivel y de referencia nacional. En el mes de abril y mayo del 2008 ingresaron a sala de hospitalización dos pacientes referidos del Hospital General del municipio de Huichapan en el estado de Hidalgo, ambos pacientes con historia de síndrome febril y hepatitis asintomática de 3 semanas de evolución, son pacientes jóvenes (30 y 42 años), residentes de Huichapan y Tecozautla ;ambos; municipios vecinos , los pacientes comparten antecedentes epidemiológicos como la convivencia y exposición cercana a ganado ovino y vacuno; el abordaje de su padecimiento siguió la línea de fiebre de origen desconocido, los dos pacientes fueron sometidos a biopsia hepática que mostró hepatitis granulomatosa (fig.4), posteriormente se solicitó la detección de anticuerpos contra fase I y fase II de *Coxiella burnetii* los cuales resultaron marcadamente elevados, se inició tratamiento con doxiciclina a dosis habituales; el

cuadro remitió y fueron dados de alta. En algunos contactos de los pacientes observamos anticuerpos tipo IgG fase II contra *C. burnetii* sin evidencia de enfermedad. En el mes de marzo del 2009 detectamos un tercer caso de FQ; se trata de un paciente de 51 años originario de Progreso, Hidalgo con el antecedente epidemiológico ligado a viaje reciente a Huichapan, sin antecedente de convivencia con animales y con cuadro agudo de fiebre elevada, hepatitis y síntomas sistémicos como fatiga, mialgias y cefalea intensa, actualmente se encuentra asintomático después del tratamiento antimicrobiano. En el mismo mes, se publicó un reporte de caso de Fiebre Q en el estado de Hidalgo, este caso comparte similitudes geográficas, epidemiológicas y demográficas (41).

Huichapan, Hidalgo se localiza en el centro de la República Mexicana cuyas coordenadas son de latitud Norte 20° 31', y 99° 52' de longitud Oeste, dentro del estado de Hidalgo, y al oeste del mismo. Su superficie total es de 608.10 km² que representa el 3.03% (40,000 habitantes aproximadamente) del total del Estado, la altura sobre el nivel del mar es de 2,102 m, zona considerada como de no desastres naturales. Clima templado promedio de 15.9°C., precipitación pluvial promedio anual de 437.4 mm, vientos dominantes ocasionales de norte a sur. La actividad ganadera representa una de sus principales ocupaciones dentro de la población, en general el ganado vacuno y ovino predomina en esta área, el estado de Hidalgo ocupa el segundo lugar nacional de producción agropecuaria en ovinos y el octavo lugar en producción bovina (lácteos).

El diagnóstico clínico de FQ es muy inespecífico y tiene una variedad muy amplia de diagnósticos diferenciales; al igual que otras zoonosis puede pasar desapercibida y puede ser sub-diagnosticada; dentro de la gama de diagnóstico diferencial se incluyen otras zoonosis de importancia clínica que pueden mimetizar el cuadro de FQ.

Con estos antecedentes, es de importancia epidemiológica demostrar el impacto de esta enfermedad en esta área rural a estudiar.



Fig 1. Localización del estado de Hidalgo.

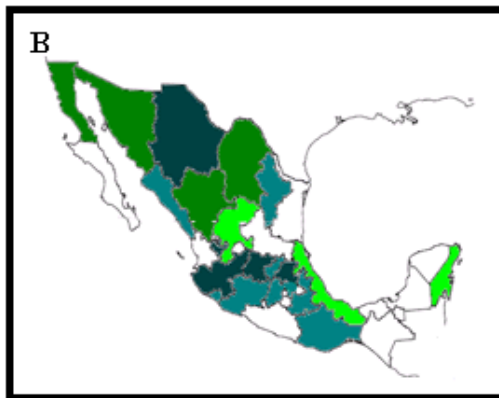


Fig 2. Porcentaje de superficie ganadera en México.

Fuente: INEGI 2005

PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACION.-

La FQ es considerada mundialmente una enfermedad emergente en zonas rurales. En el área rural es relativamente común la consulta por síndrome febril inespecífico. Es de interés médico y de investigación, el estudio y conocimiento de esta patología infecciosa en México. Además, existen pocos estudios en este país que reflejen los conocimientos con respecto a los factores de riesgo para la positividad en la detección de anticuerpos contra *C. burnetii*. Por otro lado, existen otras zoonosis de importancia clínica y epidemiológica que pueden mimetizar el cuadro de FQ. Con base en todo ello pensamos que la población atendida por la Jurisdicción Sanitaria número IV con sede en el municipio de Huichapan, Hidalgo, puede ser representativa de un grupo humano en riesgo para desarrollar esta zoonosis ya que reúne las condiciones laborales y ambientales propicias para el desarrollo de esta enfermedad.

OBJETIVOS.-

General: Determinar la prevalencia de infección sintomática y asintomática por *C. burnetii* en un muestra de la población de la Jurisdicción Sanitaria N° IV de Huichapan, Hidalgo.

Específicos:

- 1) Analizar las variables demográficas asociadas con y sin enfermedad clínica.
- 2) Evaluar si el régimen de vida y condiciones laborales de la población son factores de riesgo para la infección por *C. burnetii*.

METODOLOGIA:

Diseño general.

- a) Estudio piloto de escrutinio, transversal para la detección de casos de FQ aguda, con el objetivo de definir la carga de enfermedad.
- b) Estudio de seroprevalencia en individuos sanos con factores de riesgo ya conocidos para la infección por *C. burnetii*.

Población de estudio:

- Habitantes de los municipios pertenecientes a la Jurisdicción Sanitaria No IV del estado de Hidalgo (Huichapan Tecozautla, Nopala, Chapantongo, Alfajayucan) que acudan a consulta médica al Hospital General de Huichapan, Hgo. y/o a los Centros de Salud. Se incluyeron a todos los pacientes que buscaron atención médica por fiebre, con o sin antecedentes de exposición y sin diagnóstico definitivo durante el periodo de mayo del 2008 a octubre del 2009.
- Habitantes de estos municipios, sin síntomas, con factores de riesgo para exposición a *C. burnetii* (ej. matanceros, carniceros, granjeros, pastores, veterinarios).
- La información fue recolectada mediante el uso de un cuestionario previamente diseñado y validado para la detección de casos con riesgo de zoonosis.
- El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación Biomédica en Humanos del INCMNSZ. Todos los individuos participantes firmaron el formato de consentimiento informado.

Procedimientos:

- A los individuos incluidos en el estudio se les tomó muestra de sangre (10 mL). El suero fue separado por centrifugación, etiquetado, refrigerado y enviado al INCMNSZ para su proceso.
- Se realizó prueba de ELISA para la detección de anticuerpos IgG fase II de *C. burnetii* (SERION ELISA classic *Coxiella burnetii* Phase 2 IgG, virion/serion®, Würzburg, Germany)
- En aquellos casos positivos por prueba de ELISA, el resultado fue confirmado con el método de referencia (inmunofluorescencia indirecta). (*Coxiella burnetii*-Spot IF bioMérieux®, Marcy l'Etoile, France)
- En los casos con sospecha de FQ aguda, se tomó a discreción de los médicos tratantes, estudios de diagnóstico como hemocultivos, citología hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, examen general de orina y radiografía PA de tórax.
- En los casos que se sospechó la presencia de FQ con una primera determinación negativa, se solicitó una segunda prueba 2 semanas después de la primera determinación.
- En los pacientes con FQ aguda, se inició tratamiento antimicrobiano ya conocido como primera elección (doxiciclina 100 mg VO c/12 horas) por 14 días.
- Se dio clínico a los casos de FQ a las dos y 6 semanas de iniciado el tratamiento antimicrobiano.

Algoritmo para la detección de anticuerpos contra *C. burnetii* por método

ELISA

Dilución de sueros 1:100 (10 µL suero + 1000 µL diluyente)

Diluir el suero diluido 1:5 (50 µL suero diluido + 200 µL diluyente)



Agregar 100 µL de los sueros control, estándar sin diluir

Agregar 100 µL de los sueros problema (diluidos 1:500) a cada pozo

Según hoja de protocolo



Incubar a 37°C, por 60 minutos en cámara húmeda



Lavar 4 veces con 300 µL de solución de lavado



Agregar 100 µL de conjugado



Incubar a 37°C por 30 minutos en cámara húmeda



Lavar 4 veces con 300 µL de solución de lavado



Agregar 100 µL de sustrato (pNPP)



Incubar a 37°C por 30 minutos en cámara húmeda



Agregar 100 µL de solución de paro



Medir DO a 405 nm en no más de una hora



Conversión de la DO de acuerdo a protocolo



Resultado positivo: ≥ 30 UI/mL

Criterios de selección

a) Se incluyeron al estudio a los siguientes:

- Casos de sospecha con FQ: Personas mayores de 18 años que aceptaron participar en el estudio (hoja de consentimiento informado firmada), con historia de enfermedad febril inespecífica y sin diagnóstico (*ver definición operacional abajo*). Estas personas solicitaron valoración médica en el Hospital General de Huichapan y/o en los Centros de Salud de la Jurisdicción N° 4. La definición de casos se realizó de acuerdo a los estándares establecidos por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos (<http://www.cdc.gov/search/casedefinition>.)
- Sujetos asintomáticos, mayores de 18 años y con factores de riesgo para haber adquirido previamente FQ.
- Ingresaron al estudio sólo aquellas personas que no se encontraban participando en otro proyecto de investigación.

Definición operacional para la selección de pacientes con sospecha de FQ:

Al menos una de las siguientes:

- Persona que sea residente de los municipios que pertenecen a la jurisdicción sanitaria No IV del estado de Hidalgo.

Más uno de los siguientes:

- Fiebre ≥ 38.5 °C (más de 3 días), con o sin cuadro gripal.
- Fiebre ≥ 38.5 °C , escalofríos, sudoración profusa, mialgias, artralgias, cefalea, dolor retro orbital, hiporexia y/o náuseas y vómitos.
- Fiebre con hepatitis leve a moderada (aminotransferasas elevadas, pero ≤ 10 veces su límite superior normal).
- Fiebre ≥ 38.5 °C con neumonía atípica (tos leve, expectoración escasa y a veces dolor torácico, radiografía de tórax con infiltrados intersticiales parahiliares, aspecto de neumonía difusa o bilateral y discordancia radiológica/clínica).
- Fiebre ≥ 38.5 °C ondulante ≥ 3 meses de evolución con síntomas inespecíficos como fatiga, ataque al estado general, mialgias, artralgias etc.

Definición operacional para personas sin síntomas con riesgo de haber adquirido la infección previamente:

- Persona con exposición laboral directa con animales ungulados (borregos, cabras, vacas, y bueyes, puercos) Ej. matanceros, ganaderos, rancheros, veterinarios, curtidores, trabajadores de fieltro.
- Persona que estuvieron en relación directa con una de las ocupaciones mencionadas y que se consideró haber tenido la oportunidad de contraer la infección.
- Personas que estuvieron intencionadamente o accidentalmente expuestas a productos biológicos provenientes de animales ungulados. Ej. leche, estiércol, productos del parto animal etc.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.
- Pacientes con enfermedad febril de otra etiología identificada.
- Menores de edad.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no firmaron hoja de consentimiento informado o que se encontraban participando en algún otro proyecto de investigación.
- Pacientes con enfermedad febril cuyo diagnóstico final sea diferente de FQ.

Desenlaces y variables

VARIABLES CLINICAS.

- **Fiebre.-** Síntoma cardinal de la enfermedad cuyo desenlace esperable fue la desaparición de la misma una vez empezado el tratamiento.
- **Síntomas acompañantes.-** Se registraron los síntomas que acompañaron a la enfermedad (cefalea, náusea, vómito, escalofríos, mialgias, artralgias, ataque al estado general, síndrome gripal etc.) cuyo desenlace esperable fue la desaparición de estos, una vez iniciado el tratamiento.

- **Hallazgos clínicos.-** Como hepatomegalia, esplenomegalia, insuficiencia renal, hepatitis, etc. De las cuales se esperó como desenlace la desaparición de los mismos.

VARIABLES DEMOGRAFICAS.

Asociadas con la FQ (edad, género, ocupación, convivencia con animales, hábitos higiénicos, consumo de productos de origen animal no pasteurizados o cocinados, actividades recreativas de riesgo etc.) cuyo desenlace fue la caracterización de factores de riesgo para adquirir la infección.

VARIABLES DE PRUEBAS DE LABORATORIO.

Determinación de anticuerpos contra *C. burnetii* como positiva o negativa, para determinar diagnóstico definitivo de Fiebre Q.

CRITERIOS DE ÉXITO.

En los casos de enfermedad, remisión del cuadro clínico y mejoría.

CRITERIOS DE FALLA.

En los casos de enfermedad, persistencia de los síntomas y/o empeoramiento clínico.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Caso confirmado de Fiebre Q aguda: Al menos uno de los siguientes criterios: 1.- Serología positiva por inmunofluorescencia indirecta (Ac. anti fase II IgM \geq 1: 50 ó anticuerpos anti fase II IgG \geq 1: 200). 2.- Aumento de los títulos de anticuerpos cuando menos 4 veces más en un periodo de 2 semanas. Además de la aparición de las manifestaciones clínicas y/o relación epidemiológica con un caso confirmado por laboratorio.

Caso probable de Fiebre Q aguda: Caso clínicamente compatible con infección aguda sin evidencia confirmada por serología pero con evidencia sugerente de infección aguda (anticuerpos tipo fase II mayores que tipo fase I).

Caso confirmado de Fiebre Q crónica: Caso clínico compatible con enfermedad crónica y con anticuerpos fase I IgG \geq 1: 800.

Caso probable de Fiebre Q crónica: Caso clínico compatible con enfermedad crónica sin evidencia confirmada por serología pero con evidencia sugerente de infección crónica (anticuerpos fase I mayores que fase II).

ANALISIS ESTADISTICO:

Los datos fueron capturados en el programa Excel para Windows® 2007. Para la descripción de los datos se utilizaron medidas de tendencia central (media , mediana) y de dispersión (desviación estándar, rangos) para las variables de tipo cuantitativo (numéricas, dimensionales), así como medidas de frecuencia y proporciones (%) para las variables de tipo cualitativo (nominales y categóricas). Para medir la significancia de las asociaciones entre las variables de estudio se utilizó la prueba de Chi cuadrada o la Prueba exacta de Fisher según corresponda. Con la finalidad de medir la magnitud de la asociación para las variables de riesgo se calculó la razón de momios y sus intervalos de confianza al 95% correspondiente. Se utilizó un modelo de regresión logística para ajustar la magnitud de la asociación entre variables de riesgo y su predicción de seropositividad para Fiebre Q. Se consideró un valor de $P \leq 0.05$ de dos colas como estadísticamente significativo. El análisis de los datos se llevó a cabo utilizando el programa estadístico STATA® versión 8:0 (College Station, Texas, U.S.A)

RIESGOS Y BENEFICIOS DEL ESTUDIO:

- a) Para la detección de anticuerpos se realizó venopunción en un máximo de dos ocasiones y se extrajeron aproximadamente 10 mililitros de sangre por punción.
- b) Para la toma de hemocultivos se realizó venopunción en dos ocasiones y se extrajeron 10 mililitros por cada toma.
- c) No existen riesgos potenciales graves, únicamente la producción de hematoma post punción, los métodos de evaluación como lo es la entrevista no toca temas sensibles o susceptibles que alteren la integridad como personas de los pacientes.
- d) En caso de pacientes a los cuales se les administró el tratamiento antibiótico como parte del tratamiento de FQ, se vigiló al paciente de las posibles reacciones adversas del uso de doxiciclina (nausea, vómito, fotosensibilidad).
- e) En el caso de los pacientes con otro diagnóstico diferente de FQ, se les otorgó atención médica en el Hospital General de Huichapan y se les dio seguimiento correspondiente.
- f) Se esperan beneficios para los pacientes, para la comunidad al reconocer un problema endémico y para el hospital, por la transferencia de tecnología.

- g) Los beneficios de participar superan a los riesgos, ya que independientemente de no participar en el estudio, el paciente requirió atención médica y en algunos casos ésta fue especializada; se ofreció la posibilidad de apoyo en el área de diagnóstico en este estudio.

COSTOS

- a) La participación de los sujetos en el estudio no tuvo costo monetario para ellos, los exámenes y los estudios de gabinete solicitados corrieron a cargo de los investigadores, con apoyo del Hospital General de Huichapan y la Jurisdicción Sanitaria No IV.
- b) No se ofreció compensación económica o incentivos a los participantes del estudio.
- c) No existieron otros incentivos.

IMPLICACIONES ÉTICAS:

Este estudio no viola los derechos de los pacientes y se apega a los criterios descritos en la Ley General de Salud (*DOF 30-12-2009*), el mismo se rige bajo las buenas prácticas clínicas en investigación y fue aprobado por el Comité de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto.

Figura 1. Algoritmo para la detección de los pacientes con sospecha de Fiebre Q.

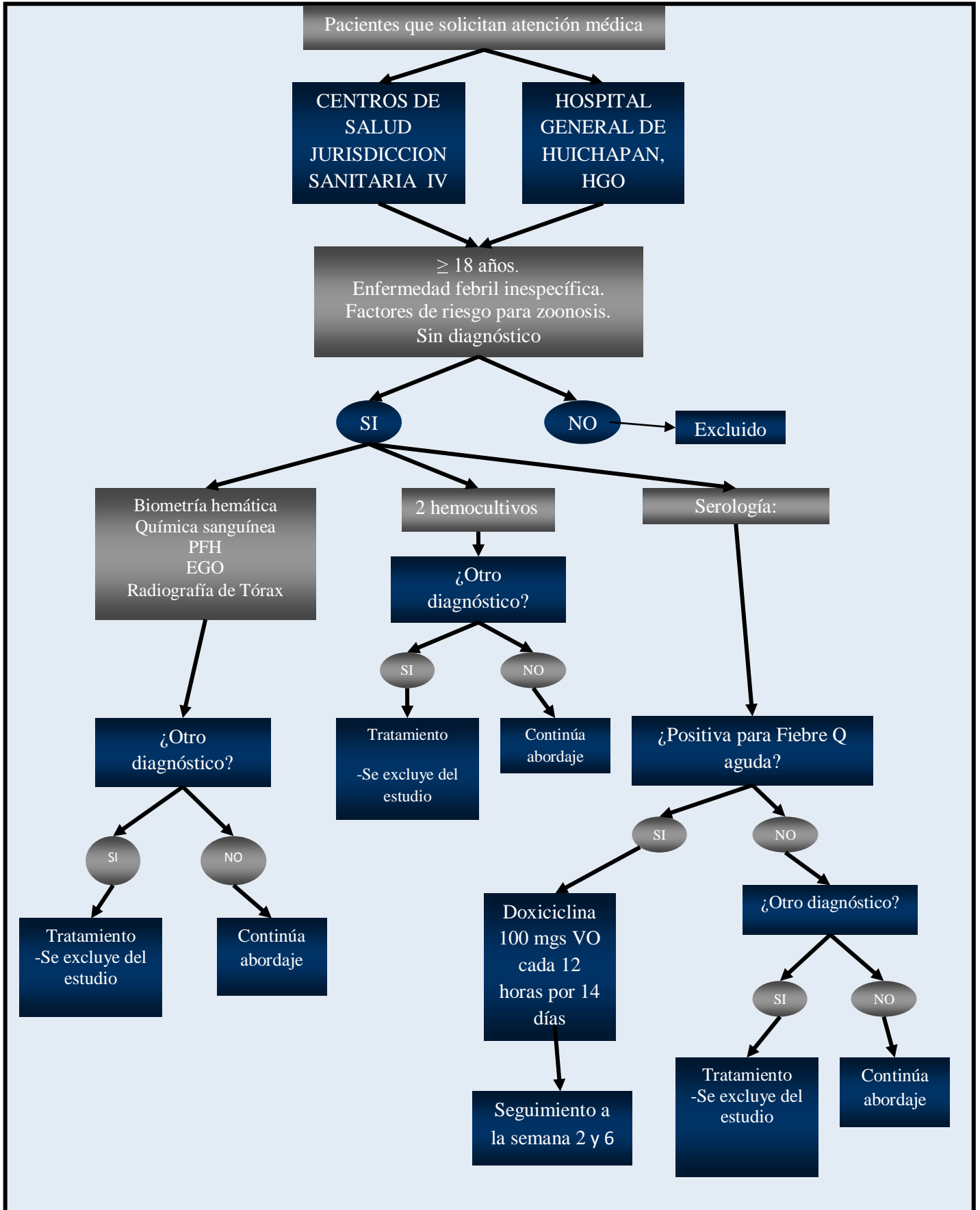
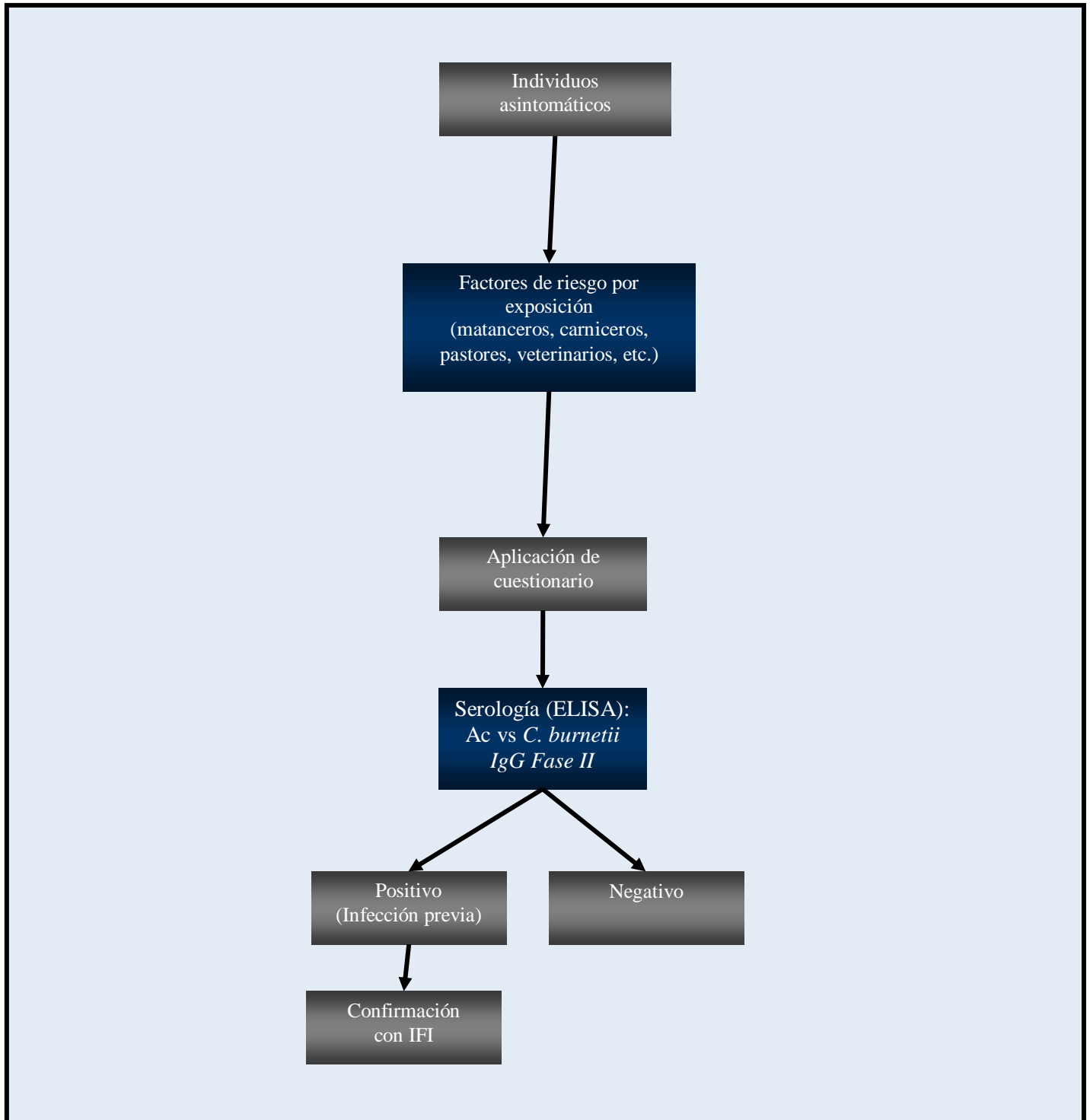


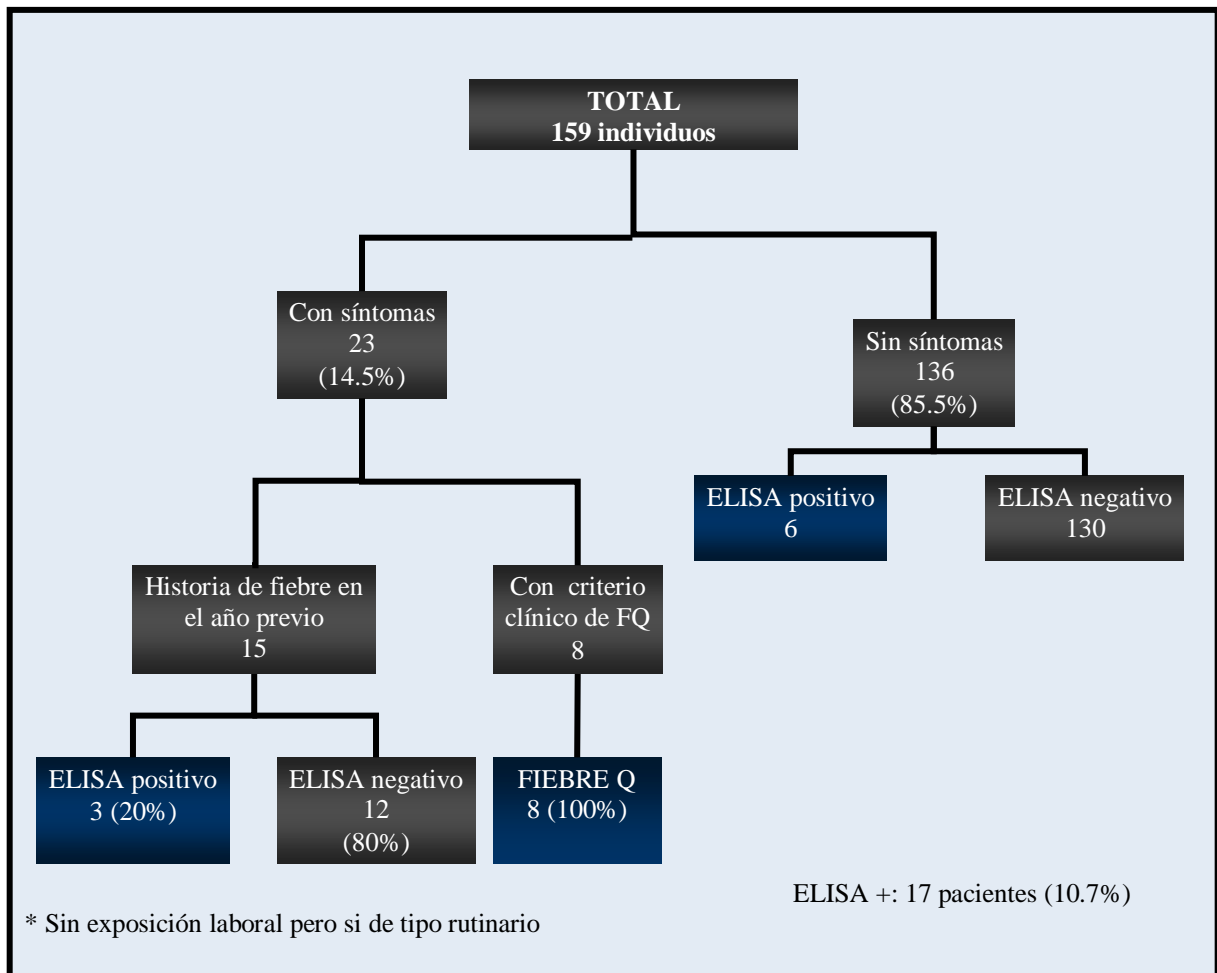
Figura 2. Algoritmo para el estudio de seroprevalencia de infección por *Coxiella burnetii*.



RESULTADOS.-

Durante el periodo de estudio, se incluyeron un total de 159 individuos para determinación de anticuerpos contra *C. burnetii* IgG fase II por técnica de ELISA. En la Figura 1 se muestra la distribución de los resultados de la prueba serológica, 23 pacientes refirieron síndrome febril durante el año previo a la toma de la muestra y 136 se refirieron asintomáticos. Ocho pacientes estuvieron febriles durante el estudio y 6 de ellos fueron hospitalizados y otros tres pacientes refirieron historia de fiebre durante el año anterior. De los 136 individuos asintomáticos 6 tuvieron serología positiva, ver Figura 3.

Fig. 3 Distribución de pruebas serológicas



Casos confirmados de Fiebre Q aguda.

En los cuadros 1 y 2 se muestran las características demográficas y clínicas de aquellos pacientes que cursaron con síndrome febril, síntomas sistémicos y evidencia serológica de infección aguda. Los primeros 3 se consideraron como pacientes índices, el resto de los pacientes fueron incluidos durante la fase de estudio y de estos, los pacientes 5 y 6 no requirieron hospitalización. En todos los casos, los síntomas predominantes fueron fiebre, cefalea, escalofríos y fatiga, ver Cuadro 2. La elevación de aminotransferasas se observó en 6 pacientes, en los pacientes 1 y 2 se realizó biopsia de hígado con demostración de hepatitis granulomatosa (Fig. 4). En ningún paciente se observó neumonía. El tiempo de duración de las manifestaciones varió entre 8 y 17 días. El tratamiento administrado fue doxiciclina en 4 pacientes y quinolonas en los otros 4, con respuesta satisfactoria en todos ellos.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas de 8 pacientes con Fiebre Q.

Variable	n (%)
SISTEMICOS	
Fiebre	8 (100)
Cefalea	8 (100)
Escalofríos	8(100)
Fatiga	8 (100)
Hiporexia	3 (37.5)
OSTEOMUSCULAR	
Mialgias	6 (75)
Artralgias	4 (50)
OTROS	
Tos	2 (25)
Odinofagia	2 (25)
Disnea	1 (12.5)
Neumonía	0
Elevación de enzimas hepáticas	6/6
ALT	114 (87-164)
AST	66 (30-82)
Hospitalización	6 (75)
Tiempo con síntomas (días)	12.5 (8-17)
Antibiótico prescrito	
Doxiciclina	4 (50)
Ciprofloxacino	3 (37.5)
Moxifloxacino	1 (12.5)
Resolución de síntomas	8 (100)

En el cuadro 2 se describe que siete de los pacientes fueron del género masculino con mediana de edad de 43.5 años (rango 30 a 70 años), 5 de los pacientes radicaban o trabajaban en Huichapan al momento del diagnóstico, dos en Tecozautla y uno en Nopala. Sólo en tres pacientes se observó el antecedente laboral de riesgo. Todos los pacientes tuvieron títulos de anticuerpos por ELISA superiores a 200 UI/mL

Cuadro 2. Características demográficas, profesionales y resultado de la determinación de anticuerpos contra *Coxiella burnetii* en los pacientes con Fiebre Q.

	Edad	Género	Lugar de residencia	Ocupación	Título de ac. IgG Fase II UI/mL	Fecha de Inicio de síntomas
1	30	M	Huichapan, Hgo.	Pastor	> 200	25abr2008
2	42	M	Tecozautla, Hgo.	Matancero	> 200	27may2008
3	47	M	Huichapan, Hgo.	Médico	> 200	8feb2009
4	51	M	Progreso, Hgo.*	Contratista	> 200	3mar2009
5	45	F	Tecozautla, Hgo.	Hogar	> 200	31mar2009
6	70	M	Nopala, Hgo.	Granjero	> 200	13abr2009
7	33	M	Huichapan, Hgo.	Mecánico	> 200	18may2009
8	39	M	Huichapan, Hgo.	Mecánico	> 200	11jun2009

* Este paciente trabajó en Huichapan, Hidalgo al momento de desarrollar Fiebre Q & UI/mL: Unidades internacionales por mililitro.

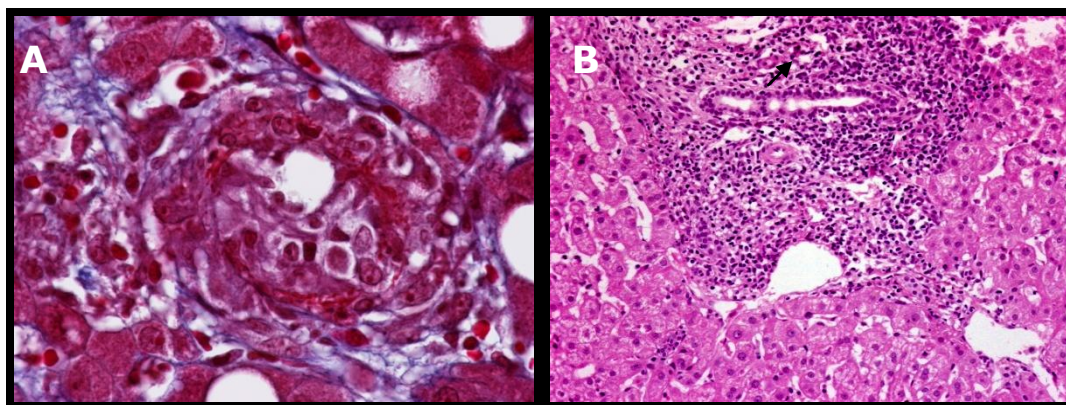
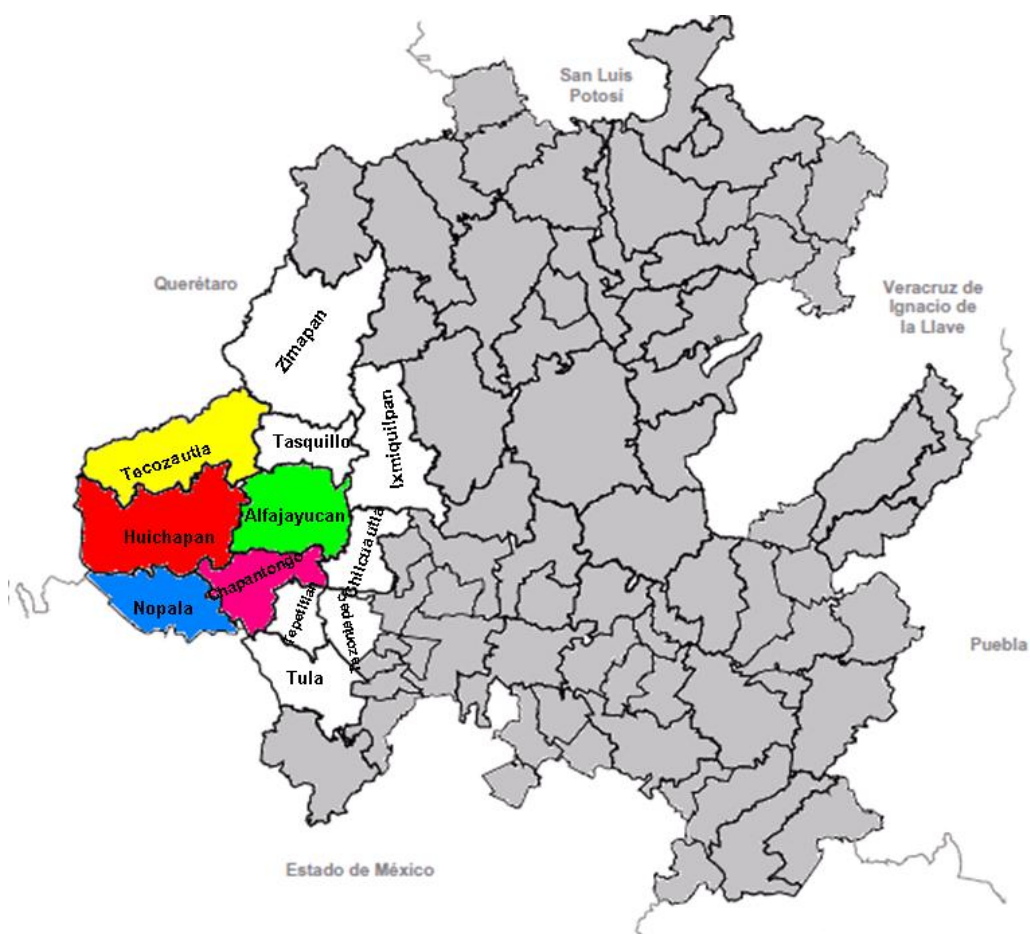


Fig. 4 (A) Paciente 1. Microfotografía de hígado (100x), tinción Hematoxilina y Eosina que muestra lesión característica de “granuloma en dona” y (B) Paciente 2. Microfotografía de hígado (40x), tinción H y E con infiltrado inflamatorio linfocitario y células gigantes multinucleadas. (flecha).

Casos de infección asintomática.

Se detectaron 9 casos con títulos de anticuerpos IgG fase II positivos, 3 de ellos, refirieron cuando menos un episodio febril en el año previo de iniciado el estudio, sin embargo la sintomatología fue inespecífica, leve y pasajera, no se obtuvo mayor información en estos pacientes. Todos ellos con ocupaciones de riesgo para exposición directa y rutinaria a ganado, principalmente bovino y ovino (Cuadros 3 y 4), los títulos de anticuerpos fueron mayores en el grupo que refirió episodio febril con un año previo de antelación. Los casos con serología positiva estuvieron mayormente distribuidos en los municipios de Huichapan y Tecozautla, que son los municipios con mayor población y mayor actividad ganadera. (fig. 5)

Fig. 5 Municipios del Estado de Hidalgo que integran la Jurisdicción Sanitaria número 4 donde se encontraron casos de infección asintomática por *Coxiella burnetii* y casos de Fiebre Q.



Como se muestra en el Cuadro 3, solamente encontramos una mujer entre los pacientes con serología positiva, cinco pacientes no tuvieron el factor de riesgo de exposición a ganado y desarrollaron enfermedad clínica, se observó una clara tendencia para la positividad de anticuerpos en los residentes de los municipios de Huichapan y Tecozautla; la convivencia directa con ganado, el consumo de lácteos y la atención de animales en parto no tuvieron relevancia entre ambos grupos. En el grupo de pacientes con enfermedad se observó una marcada elevación de anticuerpos en comparación con los individuos asintomáticos.

Confirmación de la determinación de anticuerpos contra *Coxiella burnetii* por el método de inmunofluorescencia indirecta (IFI) (método de referencia).

En los 17 casos que la prueba de ELISA resultó positiva la determinación de anticuerpos contra *C. burnetii* por IFI. Como se muestra el Cuadro 4 los casos sintomáticos (casos 1 a 8) fueron los enfermos con síndrome febril y con diagnóstico clínico y serológico de FQ. Por otro lado, entre los 9 sujetos asintomáticos 6 tuvieron títulos de anticuerpos contra *C. burnetii* fase II > 1:200 (casos 9, 10, 11, 13, 14 y 16), lo que define el diagnóstico de enfermedad aguda tipo FQ, Asimismo, 4 de estos pacientes tuvieron títulos variables de anticuerpos IgM fase I/II (casos 10, 14, 15 y 17) lo que apoya la sospecha de enfermedad reciente, además tres de estos individuos (10, 11 y 14) refirieron historia de fiebre 6 a 12 meses antes de la toma de la muestra sanguínea. A todos ellos se les ha iniciado tratamiento al conocer el resultado del estudio serológico.

Solamente en tres pacientes (casos 1, 2 y 3) se hizo ecocardiograma transtorácico sin evidencia de valvulopatía o lesiones sugerentes de endocarditis. Hasta ahora, hemos seguido con muestras sanguíneas a cuatro pacientes (casos 1, 2, 3 y 4), en quienes observamos disminución paulatina de los títulos de anticuerpos sin persistencia de IgG Fase I. (datos no mostrados)

Cuadro 3. Casos agrupados de acuerdo con los resultados de la determinación de anticuerpos contra *Coxiella burnetii* por ELISA.

Variable	Serología positiva N= 17(%)	Serología negativa N=142 (%)
Edad	42.41(20-70)	37.2(18-76)
Género		
H	16 (95)	102 (72)
M	1 (5)	40 (28)
Ocupación		
Matancero	5 (29)	38 (27)
Tablajero	1 (6)	44 (31)
Pastor	3 (18)	18 (13)
Granjero	2 (12)	17 (12)
Veterinario	1 (6)	2 (1.0)
Personal de salud	1 (6)	11 (8)
Otros	4 (23)	12 (8)
Lugar de residencia		
Huichapan	11 (64.5)	36 (25.5)
Tecoautla	4 (23.5)	39 (27.5)
Nopala	1 (6)	36 (25)
Chapantongo	0	17(12)
Alfajayucan	1 (6)	14 (10)
Convivencia directa con animales		
bovino	10 (60)	117 (82.4)
ovino	6 (35.2)	73 (51.4)
caprino	2 (11.8)	22 (15.5)
porcino	4 (23.5)	30 (21.1)
otros	1 (6.0)	31 (24.7)
más de dos	0	62 (49.2)
Consume de leche no pasteurizada	3 (17.6%)	28(19.7)
Consumo de queso no pasteurizado	6 (35.2)	72(50.1)
Contacto con animales en parto	4 (23.5%)	21(16.7)

Cuadro 4. Confirmación de serología con método de IFI en los 17 pacientes positivos.

Paciente	ELISA IgG fase II UI/mL	IgG fase I Título	IgG fase II Título	IgM fase I Título	IgM fase II Título
1	> 200	1: 256	≥ 1: 1024	≥ 1: 1024	≥ 1: 1024
2	> 200	1: 512	≥ 1: 1024	≥ 1: 1024	≥ 1: 1024
3	> 200	≥ 1: 1024	≥ 1: 1024	≥ 1: 1024	≥ 1: 1024
4	> 200	1: 256	1: 256	Negativo	1: 64
5	> 200	1: 512	≥ 1: 1024	1: 256	1: 512
6	> 200	Negativo	≥ 1: 1024	1: 128	≥ 1: 1024
7	> 200	≥ 1: 1024	≥ 1: 1024	Negativo	Negativo
8	> 200	≥ 1: 1024	≥ 1: 1024	≥ 1: 1024	1: 256
9	50	1: 128	1: 256	Negativo	Negativo
10	88	Negativo	≥ 1: 1024	1: 256	≥ 1: 1024
11	95	1: 512	1: 512	Negativo	Negativo
12	55	1: 128	1: 128	Negativo	Negativo
13	39	1: 16	1: 256	Negativo	Negativo
14	110	1: 128	1: 512	1: 32	1: 16
15	62	1: 128	1: 128	1: 32	Negativo
16	122	1: 256	1: 512	Negativo	Negativo
17	70	1: 128	1: 128	Negativo	1: 16

ANÁLISIS DE RIESGOS UNIVARIADO Y MULTIVARIADO

Para llevar a cabo el análisis univariado y multivariado se agruparon las variables de acuerdo a los siguientes grupos: a) Variable dependiente: Sujetos con serología positiva y serología negativa; b) Variables independientes de exposición: Pacientes originarios de los municipios en los que se observó el mayor número de casos positivos (Huichapan y Tecozautla) en comparación con: sujetos de los municipios restantes (Nopala, Chapantongo y Alfajayucan), sujetos con ocupaciones de mayor riesgo por exposición a ganado (matanceros, tablajeros, pastores, granjeros y veterinarios) y sujetos con un menor riesgo de exposición (personal de salud, contactos de pacientes y ocupaciones no relacionadas con la exposición a ganado) ver cuadro 5

Cuadro 5. Análisis univariado tomando en cuenta el género, la edad, el lugar de residencia y la ocupación.

Variable	Serología positiva	Serología negativa	OR 95% CI	P
Género:				
M	16	102	6.2 (0.80-48.88)	0.080
F	1	40		
Edad:				
≥ 40 años	10	60	1.95 (0.70-5.42)	0.199
≤ 40 años	7	82		
Ocupación:				
Mayor riesgo	12	119	0.2761 (0.13-1.85)	0.17
Menor riesgo	5	23		
Lugar de residencia:				
Huichapan/Tecozautla	15	75	6.7 (1.47-30.38)	0.014
Otros	2	67		

En el análisis univariado se observó un valor estadístico con una significancia marginal a favor de una probabilidad mayor de tener anticuerpos positivos en aquellos pacientes del género masculino ($p=0.08$). Así mismo, el grupo de pacientes residentes en Huichapan/Tecozautla tuvieron 7 veces más el riesgo de tener anticuerpos positivos para Fiebre Q ($p= 0.014$) que los sujetos de otras poblaciones (Cuadro 6). Una vez que se ajustó por el efecto de una variable de riesgo sobre otra variable en el modelo multivariado (Cuadro 6), se observaron los siguientes riesgos: a) un sujeto del género masculino tiene una probabilidad 6 veces mayor de tener anticuerpos positivos para *C. burnetii* comparado con el sexo femenino; ($p= 0.094$); b) una edad mayor o igual a 40 años tiene una probabilidad de 4 veces más ($p=0.013$), y c) vivir en Huichapan/Tecozautla tiene una probabilidad 11 veces mayor para la presencia de anticuerpos positivos contra *C. burnetii* que residir en otras comunidades ($p= 0.003$). Con base en todo ello se puede sugerir que los residentes de los municipios de Huichapan y Tecozautla tienen un riesgo mayor para la infección por *C. burnetii* (89% de las serologías positivas pertenecieron a este grupo).

El número de individuos con ocupación de menor riesgo de exposición es muy pequeño, por lo tanto, analizar la variable de ocupación tiene sus limitantes en este momento para determinar si efectivamente constituye un factor de riesgo real; esto puede ser explicado en parte a que el grupo con mayor riesgo de exposición fue mejor seleccionado desde un principio como es evidente. Ver cuadro 5.

Cuadro 6. Análisis multivariado.

Variable	OR	95% CI	P
Género masculino	5.99	(0.73-48.72)	0.094
Edad \geq 40 años	4.22	(1.35-13.20)	0.013
Residencia en Huichapan/Tecoautla	11.63	(2.33-57.94)	0.003

Log likelihood = -44.15; LR chi2 (3) = 19.83; Prob > chi2 = 0.0002

DISCUSION

Los datos de este estudio responden a la pregunta de investigación y generan asimismo una hipótesis de trabajo, la población del municipio de Huichapan, Hgo. es representativa de un grupo humano en riesgo para la adquisición de la infección, sintomática o asintomática, por *C. burnetii*, los municipios estudiados pertenecen a una jurisdicción sanitaria que por su ubicación geográfica y por el clima templado, entre otros factores, son propicios para las actividades ganaderas intensas como la crianza de ganado ovino y bovino tanto en criaderos como en el mismo hogar. Así, en los dos municipios principales de esta jurisdicción, Huichapan y Tecozautla, se cumplen factores para la exposición al ganado de manera continua: ambos municipios son vecinos, son los que mayor densidad de población tienen (39,734 y 31,609 habitantes, respectivamente), asimismo tienen los rastros más grandes de la región y las actividades de venta de ganado, de manejo de forraje y la misma actividad comercial en general se centraliza en ellos.

Encontramos que la población del municipio de Nopala tiene una mayor relación comercial con Huichapan, en contraste la población de los municipios más alejados como Alfajayucan y Chapantongo utiliza más las vías comerciales hacia municipios colindantes como Ixmiquilpan en el caso de Alfajayucan y Tula en el caso de Chapantongo.

Los casos encontrados con FQ reflejan las características clínicas previamente descritas¹, son pacientes de predominio masculino, jóvenes y con síntomas inespecíficos, no necesariamente con factores asociados a la exposición directa a ruminantes, situación previamente descrita y que pudiera responderse por la transmisión de aerosoles que pueden viajar con el viento a varios kilómetros de distancia del sitio primario, en ninguno de los casos detectados se encontró asociación epidemiológica que

nos condujera al sitio donde pudiera haber animales infectados. Como es de esperarse, la mortalidad asociada a FQ es infrecuente y no observamos un solo caso de muerte. La mayoría de los pacientes cursaron con fiebre elevada y ligera transaminasemia, ninguno con neumonía, lo cual va de acuerdo a lo descrito en series de casos numerosos en donde la hepatitis es lo predominante en jóvenes inmunocompetentes⁸, ninguno de nuestros pacientes tiene comorbilidades asociadas y no se demostró neumonía o hasta el momento endocarditis, esta pendiente el desenlace clínico y serológico ya que los pacientes con FQ pueden cursar con cuadros de exacerbación de síntomas inespecíficos como fatiga, mialgias, episodios febriles y enfermedad crónica como endocarditis, infecciones endovasculares u osteomielitis.⁵

El análisis estadístico sugiere lo ya conocido, el género masculino tiene mayor preponderancia para la positividad de anticuerpos, esto puede estar sesgado por el diseño del estudio que va encaminado a ocupaciones que realizan generalmente los hombres, quizá pueda contribuir la predilección de la bacteria hacia receptores de hormonas masculinas, por otro lado es de esperarse que a mayor edad mayor tiempo para la exposición a *C. burnetii*.

El empleo de la IFI nos permitió ratificar a los 8 casos de infección aguda y, por otro lado, pudimos detectar infección reciente por *C. burnetii* en 6 de los 9 casos que habían sido identificados como casos prevalentes con la serología por ELISA. Tomando en cuenta las características ecológicas, ambientales y los factores de hipervirulencia ya conocidos de este microorganismo, probablemente solo se este observando la punta de un “iceberg” ya que los individuos asintomáticos fueron seleccionados de manera aleatoria, por ello es posible que existan más casos de FQ aguda que no han sido detectados además de otros individuos con infección actualmente asintomática...

La seropositividad de casi un 11% global es considerable para una muestra tan pequeña, aún si tomamos en cuenta que es población con riesgo de exposición a ganado. Por ello creemos que se debe considerar un estudio con una muestra más amplia para conocer la carga de la infección en esta región.

Actualmente la FQ es considerada una enfermedad emergente; en Holanda se ha descrito un brote epidémico de magnitudes no descritas previamente (42), esto refleja la necesidad de programas de vigilancia epidemiológica y/o un estudio de seroprevalencia en áreas propicias para el desarrollo de esta zoonosis como lo es el estado de Hidalgo.

CONCLUSIONES.-

Se corrobora la presencia de FQ en esta área rural con factores epidemiológicos de riesgo, el impacto de la carga de enfermedad es considerable en 2 de los 5 municipios estudiados, sugerimos que en el municipio de Huichapan y Tecozautla existen condiciones propicias para el desarrollo de esta zoonosis, esta área reúne condiciones laborales y ambientales que eventualmente ponen en riesgo a la población. Como estudio piloto, invita a realizar en humanos, animales o ambos un estudio con mejor diseño epidemiológico para caracterizar factores de riesgo asociados a la seropositividad a FQ.

ANEXO 1

HOJA DE INFORME PARA PARTICIPAR EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Título del Proyecto:

DETECCION DE FIEBRE Q EN POBLACION DE AREA RURAL CON RIESGO

Usted ha sido invitado a participar en un estudio que busca la detección de una enfermedad llamada fiebre Q, la cual suponemos existente en el municipio de Huichapan, Hidalgo, por su trabajo, por la forma de convivencia y exposición cercana a ganado ovino y vacuno. Los responsables del estudio son médicos/investigadores del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición de la ciudad de México, del Hospital General de Huichapan y de la Jurisdicción Sanitaria No. IV del estado de Hidalgo, quienes esperan aprender más acerca de las situaciones y lugares donde se contagia esta enfermedad. Con este conocimiento se podrá evitar la extensión a otras personas y a otras regiones. Este es un estudio piloto cuya meta es estudiar a aquellos pacientes con fiebre que busquen atención en los Centros de Salud de la Jurisdicción o en el Hospital General, durante los meses de junio a octubre de 2009.

Usted fue seleccionado para participar en este estudio porque tuvo fiebre persistente y con los resultados de laboratorio sospechamos que la causa sea fiebre Q. Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Su decisión de participar o rechazar, no modificarán su atención ni el cuidado médico. Si usted desea participar, será necesario firmar esta forma de consentimiento.

Si usted decide no participar, puede retirar su consentimiento, incluyendo su autorización respecto al uso de la información sobre su estado de salud, usted puede dejar de participar en el estudio en cualquier momento sin que esto perjudique o afecte la calidad de la atención o el tratamiento médico. Si usted decidiera terminar su participación en este estudio, le pedimos que lo informe al Dr. Javier Araujo Meléndez, o al Dr. José Sifuentes Osornio, en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán al Tel (0155) 54870900 ext. 2179, o al Dr. Antonio Aguilar Cruz, Dr. Orestes Torres Ángeles en la Jurisdicción No. IV de Huichapan, Hgo., o al teléfono 2 00 51.

Si usted acepta participar en esta investigación le solicitamos su autorización para tomar una muestra de sangre de 10 Ml (aproximadamente dos cucharadas) y se le hará una evaluación rutinaria que incluye una historia clínica. El personal entrenado le explicará los resultados y le proporcionarán una copia de los mismos, cuando estén disponibles. Si sus resultados son positivos, ello quiere decir que usted tiene fiebre Q, entonces usted será referido al Hospital General de Huichapan para administrarle el tratamiento adecuado. La muestra de sangre será tomada con aguja y jeringa estériles en la vena del antebrazo y podría presentársele un pequeño moretón, el cual desaparecerá en dos o tres días. Además de estos estudios, una vez que ha ingresado al estudio se le hará una entrevista que dura 45 minutos para conocer con más detalle su enfermedad y también se le harán dos visitas posteriores en su domicilio para conocer su estado de salud. Ninguno de los estudios que se le realicen afectará su estado de salud.

También le solicitaremos información acerca de las personas con las que mantiene contacto a nivel familiar, social o laboral. Se realizará al menos una visita a sus contactos para entrevistarlos para saber si padecen o han padecido esta enfermedad, sin mencionar en ningún momento y bajo ninguna circunstancia su nombre u otros datos que permitan relacionarlos con usted. Si algún miembro de la familia, vecinos o la gente con la que usted tiene contacto desarrolla fiebre, pudiera ser beneficiado con el tratamiento para esta enfermedad, mismo que es recomendado por la Secretaria de Salud.

Si usted persistiera con las molestias, se le realizaría otra toma de muestra de sangre de 10MI en cualquier momento durante el siguiente mes para determinar si persiste con el mismo microbio. También

se le proporcionará información reciente de que se disponga acerca de la enfermedad que tiene y su tratamiento, aunque esto pueda influir en su deseo de continuar participando en este estudio.

Mientras participe en este estudio, es necesario que no participe en otro proyecto de investigación, sin la aprobación de los investigadores de este proyecto. Esto es con la finalidad de protegerlo de alguna complicación que pudiera suceder por interacción con algún medicamento y/o extracción de sangre en forma repetida.

A reserva del investigador principal, los participantes pueden ser retirados de este estudio bajo circunstancias inesperadas.

ALGUNAS POSIBLES RAZONES PARA RETIRAR UN PARTICIPANTE DE ESTE ESTUDIO SON:

1. Que el estudio sea cancelado
2. Por otra razón administrativa como por ejemplo cambio del lugar de residencia, disminución del presupuesto para poder continuar el seguimiento, o que se certifique que su enfermedad es un diagnóstico distinto al de motivo de ingreso a este estudio.
3. A discreción del director del proyecto, los participantes pueden ser retirados del estudio por circunstancias no anticipadas.

Toda la información que usted proporcione, así como, los resultados de sus estudios se manejará con absoluta confidencialidad. Cualquier información publicada en revistas científicas no revelará su identidad. La información de los pacientes puede ser proporcionada a las Agencias Regulatorias pertinentes cuando sean requeridas.

Usted recibirá el mismo trato y el tratamiento para su enfermedad si acepta participar o prefiere no hacerlo. Su participación es voluntaria y puede retirarse en cualquier momento sin que afecte la calidad de la atención médica que se le brinda. A pesar de las precauciones que se tomen, pueden llegar a presentarse algunas complicaciones médicas como la presencia de hematoma (moretón) en el sitio de la punción. Si esto ocurriera, los investigadores le asistirán para obtener el tratamiento apropiado; sin embargo, este estudio no pagará atención médica adicional o cualquier otro costo. Su participación en el estudio no representará ningún costo para usted. El proyecto pagará los estudios de diagnóstico. Usted no recibirá ningún pago por su participación en el proyecto.

NOSOTROS NO PODEMOS GARANTIZAR Y NO PROMETEMOS QUE USTED RECIBIRA ALGUN BENEFICIO ADICIONAL ESPECIFICAMENTE DE ESTE ESTUDIO. NO SE LE PAGARÁ POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO.

EXPIRACION

Su autorización para el uso o revelación de la información que se obtenga al realizar el estudio relacionada a su salud, terminará cuando el estudio haya concluido y se haya publicado el resultado de la investigación en forma de artículos cuya publicación será en revistas científicas y donde se guarda totalmente la confidencialidad, es decir solo aparecen resultados totales y en ningún momento se mencionan nombres o direcciones.

SU FIRMA INDICA QUE HA LEIDO Y ENTENDIDO LA INFORMACION QUE SE LE HA SEÑALADO MAS ARRIBA. ASIMISMO, QUE HA DISCUTIDO EL PROYECTO CON LA PERSONA ENCARGADA DE OBTENER EL CONSENTIMIENTO, QUE HA DECIDIDO PARTICIPAR CON BASE EN LA INFORMACION PROVISTA, Y QUE SE LE HA PROPORCIONADO A USTED UNA COPIA DE ESTA FORMA

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

DECLARACION DEL CONSENTIMIENTO

Número del paciente _____

Iniciales del paciente _____

He leído la información contenida en esta forma de consentimiento informado. Comprendo el objetivo del estudio, así como los posibles riesgos y beneficios de participar. Tuve oportunidad de hacer preguntas acerca de los procedimientos del estudio, sus inconveniencias, riesgos y posibles efectos secundarios, mismas que me fueron respondidas en una forma clara y comprensible a mi entendimiento y satisfacción. Toda información verbal y por escrito y las pláticas sobre el estudio que se me han proporcionado han sido en mi propio idioma (español).

Mi firma indica que voluntariamente consiento en participar en este estudio después de haber leído detenidamente, entendido y recibido una explicación completa de la anterior información. Asimismo comprendo que puedo rehusarme a participar en este estudio o que puedo retirarme del mismo en cualquier momento sin que esto afecte mi atención médica.

Por lo tanto doy mi autorización para que el Dr. Javier Araujo Meléndez recabe y procese la información que de mí se obtenga, incluyendo información sobre mi estado de salud, sin embargo se me ha explicado que bajo ninguna circunstancia se mencionará mi nombre o datos que puedan relacionarse con mi persona, siendo así, doy mi consentimiento para que la información sea procesada y compartida.

Se me dará una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento informado. Yo no estoy renunciando a ninguno de mis derechos legales al firmar este consentimiento. Guardaré esta forma por el tiempo que dure mi participación en el estudio.

IMPORTANTE Marque una de las siguientes casillas.

ACEPTO

NO ACEPTO

Nombre completo _____ Fecha _____

Firma _____

Dirección del paciente: _____

Numero telefónico del paciente: _____

Nombre y Firma del Investigador (o del médico que haya explicado el consentimiento):

Nombre completo _____ Fecha _____

Firma _____

Nombre y Firma de un primer Testigo:

Nombre completo _____ Fecha _____

Firma _____

Dirección del testigo: _____

Relación o parentesco con el paciente _____

Nombre y Firma de un segundo Testigo:

Nombre completo _____ Fecha _____

Firma _____

Dirección del testigo: _____

Relación o parentesco con el paciente _____

ANEXO 3 APROBACION POR COMITÉ DE ETICA



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

MÉXICO, D.F., A 08 DE JUNIO DE 2009

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNO
INVESTIGADOR PRINCIPAL
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA
P R E S E N T E

ESTIMADO DR. SIFUENTES:

Por este medio, me permito informarle que el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, ha revisado y aprobado el Protocolo de Investigación, titulado:

"Detección de Fiebre Q en Población de Área Rural con Riesgo"
REF. 2040

Así mismo se solicita que al terminar el estudio se deberá de enviar los resultados con resumen de todos los datos sobresalientes y conclusiones, un informe anual (si la duración del estudio es mayor de un año), donde comunique los avances y resultados parciales de su investigación.

Sin más por el momento quedo de usted.

ATENTAMENTE,

- 8 JUN 2009

DR. PATRICIO SANTILLÁN DOHERTY
COORDINADOR

COMITÉ INSTITUCIONAL DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN HUMANOS

Investigación: Lisker Y. Dirección de Investigación.
C.P. Martha Arredondo Urzúa. Jefe del Depto. C.F.E.I.

Tradicón Servicio

Asistencia Delegancia

20007700

- * Vasco de Quiroga 15.
- * Delegación Tlalpan
- * C. P. 14000 Mexico, D. F.
- * Tel. 54-87-09-00

ANEXO 4

CUESTIONARIO SEROPREVALENCIA FIEBRE Q

1. Fecha entrevista: dd/mm/aa |__|_|_| |__|_|_|_|_|_| 2. Entrevistador: |_____

2. Nombre del paciente: |_____

Genero 1) M

2) F

3. Ocupación:

a) Matancero b) Pastor c) Veterinario d) Médico e) Trabaja con fieltro

f) Trabaja con lana g) Carnicero h) Granjero o ranchero i) Ganadero j) Curtidor de piel

k) Convive o es contacto con alguno de estos.

4. Escolaridad:

1) No estudio 2) Pre- escolar 3) Primaria 4) Secundaria completa 5) Secundaria
incompleta 6) Preparatoria 7) Técnico 8) Profesional

VIVIENDA

5. ¿La tenencia de la vivienda es?

(1) Prestada (2) Rentada o alquilada (3) Propia y la están pagando

(4) Propia totalmente pagada (5) Otro ¿Cuál?

6. ¿La vivienda es?

(1) Terreno, lote, casa en donde solo habita la familia

(2) Terreno, lote, casa donde viven además de la familia otras familias con servicio

(3) Terreno, lote, casa donde viven además de la familia, otras familias con servicios comunes (toma de agua, baño, lavadero)

(4) Otro.- ¿Cuál? |_____

7. ¿De que material es la mayor parte de los pisos de la casa?

(1) Mosaico/loseta/madera (2) tierra (3) cemento /firme

(4) Otro ¿Cuál? |_____

8. ¿De que material son la mayor parte de las paredes de la casa?

- (1) Cartón (2) Madera (3) Lámina de metal/asbesto/fibra de vidrio/plástico o mica
(4) Adobe (5) Ladrillo/Block/Tabique (6) Otro ¿Cuál? |_____

9. ¿De que material es la mayor parte de los techos de la casa?

- (1) Lámina de cartón
(2) Madera
(3) Lámina de metal/asbesto/fibra de vidrio/plástico o mica
(4) Teja
(5) Concreto
(6) Otro ¿Cuál? |_____

10. ¿Tiene un cuarto aparte para preparar los alimentos? (cocinar)

- (1) Si (2) No

11. ¿En el cuarto de la cocina, también duermen?

- (1) Si (2) No

12. ¿Cuántos cuartos tiene la vivienda? (excluya cocina, baño y pasillos)

|_____

13. ¿Esta vivienda tiene drenaje?

- (1) Si (2) No

14. ¿Cual es el lugar donde la mayoría de los miembros de la familia “van al baño”?

- (1) WC
(2) Letrina
(3) Aire libre (alrededor del hogar)
(4) Aire libre (lejos del hogar, > 100 m)

RIESGO DE ZONOSIS

15. ¿Consume leche no pasteurizada?

- (1) Si (2) No

16. ¿De que animales consume leche o queso?

- (1) Vaca
(2) Cabra

17. ¿Cuanto tiempo hierve la leche?

- (1) Menos de 10 minutos (2) De 10 a 20 minutos (3) Más de 20 minutos (4) No la hierve y no aplica

18. ¿Consume queso de cabra o vaca no pasteurizado?

- (1) Si (2) No

19. ¿Hay algún recipiente especial para colocar la basura?

	Hay algún recipiente	¿El recipiente esta tapado?
	1) Si 2) No	1) Si 2) Ocasionalmente 3) Nunca
Dentro de la casa	(1) (2)	(1) (2) (3)
Fuera de la casa	(1) (2)	(1) (2) (3)

20. ¿Cómo desecha la basura? (puede haber mas de una opción)

- (1) Camión recolector (2) La entierra
(3) La quema (4) La tira al aire libre

21. ¿Vive alrededor de un lote que se use como tiradero de basura o un depósito de basura?

- (1) Si (2) No

22. ¿En su casa es común que dentro de la habitación ande alguno de los siguientes animales? (puede haber más de una opción)

- Perros Gatos
 Gallinas/Pollos/Guajolotes Pájaros de jaula (canarios, pericos)
 Otros, especifique Ninguno

23. ¿Tiene en su patio (cerca de su casa) alguno de los siguientes animales? (puede haber más de una opción)

- Perros Gatos
 Gallinas/Pollos/Guajolotes Pájaros de jaula (canarios, pericos)
 Cerdos/Lechones Borregos
 Bueyes /Vacas Caballos
 Otros, especifique Ninguno

24. ¿Ha tenido contacto cercano los dos meses previos con alguno de los siguientes grupos de animales? (puede haber más de una respuesta)

- Bovinos Aves de corral
 Gatos Ovinos
 Caprino Otros: _____

25. ¿Ha tenido exposición cercana a animales en parto o con sus productos biológicos?

(1) SI (2) NO ¿Cual animal? _____

26. ¿Ha realizado viajes fuera del país o fuera de su región en los últimos 2 meses?

(1) SI (2) NO ¿En dónde? _____

27. ¿Los últimos dos meses ha realizado alguna de las siguientes actividades?

Campismo

Excursión

Deportes extremos

Natación en ríos y/o lagos ¿En dónde? _____

Otra actividad recreativa ¿Cuál? _____

28. ¿En el ultimo año enfermó de síndrome febril, sin causa aparente, y sin diagnóstico?

(1) SI (2) NO

29. ¿Algún miembro de la familia con enfermedad previa similar a la pregunta anterior?

(1) SI (2) NO

30. ¿Conoce alguna persona con enfermedad similar a la pregunta anterior en el año previo?

(1) SI (2) NO

REFERENCIAS

1. **Raoult D**, Rickettsial Diseases. Editorial Health Care, London, UK. 2007:257-304.
2. **Parker NR, Barralet JH, Bell AM**. Q fever. *Lancet*. 2006; 367:679-88.
3. **Stein A, Saunders NA, Taylor AG, et al**. Phylogenetic homogeneity of *Coxiella burnetii* strains as determined by 16S ribosomal RNA sequencing. *FEMS Microbiol Lett* 1993;113: 339–44.
4. **Maurin M, Raoult D**. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:518–53.
5. **Raoult D, Marrie T, Mege J**. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005;5:219–26.
6. **Stein A, Louveau C, Lepidi H, et al**. Q fever pneumonia: virulence of *Coxiella burnetii* pathovars in a murine model of aerosol infection. *Infect Immun* 2005; 73:2469–77.
7. **Beare PA, Samuel JE, Howe D, et al**. Genetic diversity of the Q fever agent, *Coxiella burnetii*, assessed by microarray-based whole-genome comparisons. *J Bacteriol* 2006; 188:2309–24.
8. **Tissot-Dupont H, Raoult D, Brouqui P, et al**. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med* 1992; 93:427–34.
9. **Raoult D, Stein A**. Q fever during pregnancy—a risk for women, fetuses, and obstetricians. *N Engl J Med* 1994; 330:371.
10. **Pantanowitz L, Telford SRI, Cannon ME**. Tick-borne diseases in transfusion medicine. *Transfus Med* 2002;12:85–106.
11. **Milazzo A, Hall R, Storm PA, et al**. Sexually transmitted Q fever. *Clin Infect Dis* 2001;33:399–402.
12. **Rolain JM, Maurin M, Raoult D**. Bacteriostatic and bactericidal activities of moxifloxacin against *Coxiella burnetii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:301–2.
13. **Dupuis G, Petite J, Peter O, et al**. An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. *Int J Epidemiol* 1987;16:282–7.
14. **Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, et al**. Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak. *Clin Infect Dis* 2007; 44:232–7.
15. **Glazunova O, Roux V, Freylikman O, et al**. *Coxiella burnetii* genotyping. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1211–7.
16. **Fournier PE, Raoult D**. Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q fever. *J Clin Microbiol*. 2003;41:5094-8.
17. **Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D**. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol*. 1998;36:1823-34.
18. **Hartzell J; wood R; Martinez et al**. Q fever. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:574-9.
19. **Raoult D, Marrie TJ**. Q fever. *Clin Infect Dis* 1995; 20:489-96.
20. **Montejo Baranda M, Corral Carranceja J, Aguirre Errasti C**. Q fever in the Basque Country: 1981-1984. *Rev Infect Dis* 1985; 7:700-1.
21. **Salmon MM, Howells B, Glencross EJG, et al**. Q fever in an urban area. *Lancet* 1982; 1:1002-4.
22. **Dupuis G, Petite J, Peter O, et al**. An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. *Int J Epidemiol* 1987; 16:282-7.

23. **Sahagún G, Cotter L, Zamora C, et al.** *Coxiella Burnetii* endocarditis. A report of the fifth case diagnosed in México. Arch Inst Cardiol Mex. 1998; 68:322-7.
24. **González JA, Vega B, Nellen-H, et al.** Granulomatous hepatitis caused by Q fever. Gac Med Mex 1997; 133:475-7.
25. **Varela G, Velasco R.** Studies on Q fever in the Mexican Republic. Rev Invest Salud Publica. 1966; 26:301-6.
26. **Varela G.** New rickettsial diseases found in Mexico: Q fever and trench fever. Gac Med Mex. 1955; 85:275-9.
27. **Salinas JA, Avalos R, Riojas V, et al.** Serologic survey in animals of 'Q' fever in Nuevo Leon. Rev Latinoam Microbiol 2002;44:75-8
28. **Bengtson IA.** Complement fixation in "Q" fever. Proc Soc Exp Biol Med. 1941;46:665-8.
29. **Robbins FC, Rustigan R, Snyder MJ, Smadel JE.** Q fever in the Mediterranean area: report of its occurrence in allied troops. III. The etiologic agent. Amer Jour Hyg. 1946;44:51-71.
30. **Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al,** Infectious Diseases Society of America. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association [published corrections appear in Circulation. 2005;112:2373, 2007;115:e408, and 2007;116:e547]. Circulation. 2005;111:e394- e434
31. **Landais C, Fenollar F, Thuny F, Raoult D.** From acute Q fever to endocarditis: serological follow-up strategy. Clin Infect Dis. 2007; 44:1337-40.
32. **Yeaman MR, Mitscher LA, Baca OG.** In vitro susceptibility of *Coxiella burnetii* to antibiotics, including several quinolones. Antimicrob Agents Chemother 1987;31:1079-84.
33. **Ackland JR, Worswick DA, Marmion BP.** Vaccine prophylaxis of Q fever: a follow-up study of the efficacy of Q-Vax (CSL) 1985-1990. Med J Aust. 1994;160:704-8.
34. **Peter O, Dupuis G, Peacock MG, Burgdorfer W.** Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and complement fixation and indirect fluorescent-antibody tests for detection of *Coxiella burnetii* antibody. J Clin Microbiol. 1987; 25:1063-7.
35. **Iyorlumun J. Uhaa,'t Taniel B. Fishbein, James G. Olson et al.** Evaluation of Specificity of Indirect Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Human Q Fever. J Clin Microbiol, 1994; 32:1560-5.
36. **Field P, Mitchell J, Santiago A, Dickeson J et al.** Comparison of a Commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assay with Immunofluorescence and Complement Fixation Tests for Detection of *Coxiella burnetii* Immunoglobulin M. J Clin Microbiol, 2000;38:1645-7.
37. **Navarrete-Espinosa J, Acevedo- Vales JA y cols.** Prevalence of dengue and *leptospira* antibodies in the state of Veracruz, México. Salud Pública Mex 2006;48:220-8.
38. **Vado-Solís I; Cárdenas-Marrufo MF y cols.** Clinical-epidemiological study of leptospirosis in humans and reservoirs in Yucatán, México. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2002; 44:335-40.

39. **Gordillo-Pérez G, Torres J y cols** *Borrelia burgdorferi* infection and cutaneous Lyme Disease in Mexico. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13:1556-8.
40. **Gordillo-Pérez G, Torres J y cols.** Seroepidemiologic study of Lyme's borreliosis in Mexico City and the northeast of the Mexican Republic. *Salud Pública Mex.* 2003; 45:351-5.
javascript:PopUpMenu2_Set(Menu14628614);
41. **Santamaría JR.** Fiebre Q en el estado de Hidalgo, México. Reporte de caso. *Perinatol Reprod Hum* 2009;23: 34-7
42. **Enserink M.** Questions abound in Q fever explosion in the Netherlands. *Science* 2010; 327:266-7