

# Fiebre Q en Gran Canaria. Aportación de 40 nuevos casos

Margarita Bolaños<sup>a</sup>, Otilia-Evora Santana<sup>a</sup>, José Luis Pérez-Arellano<sup>b</sup>, Alfonso Ángel-Moreno<sup>b</sup>, Gustavo Moreno<sup>c</sup>, Juan Luis Burgazzoli<sup>c</sup> y Antonio Manuel Martín-Sánchez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología. <sup>b</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical.

<sup>c</sup>Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. España.

**INTRODUCCIÓN.** Describir las características clínicas y epidemiológicas de la fiebre Q en la zona sur de la isla de Gran Canaria.

**MÉTODOS.** Se realizó un análisis retrospectivo de los casos diagnosticados de fiebre Q en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria entre los años 1998 y 2000. Para la detección de anticuerpos frente a antígenos de fase II de *Coxiella burnetii* se empleó una técnica de inmunofluorescencia indirecta.

El diagnóstico de fiebre Q aguda se realizó cuando se detectaron títulos de inmunoglobulina G (IgG)  $\geq 1:320$  e IgM  $\geq 1:80$  o cuando se demostró seroconversión.

**RESULTADOS.** Durante el período de estudio se diagnosticaron serológicamente 59 casos de fiebre Q aguda (incidencia anual de 5 casos/ 100.000 habitantes). La seroprevalencia (IgG  $\geq 1:80$ ) encontrada en los pacientes a los que se les solicitaba serología de fiebre Q y durante este período fue del 23,9%. Se dispuso de datos clínicos y epidemiológicos en 40 pacientes, siendo todos los casos esporádicos; el 57% de ellos fueron hospitalizados. La edad media fue de  $40,6 \pm 13,3$  años (intervalo, 20-74), más frecuente en varones (85%) y procedentes del medio rural (67,5%). El 65% de los casos se produjeron de abril a julio. La manifestación clínica más frecuente fue un síndrome febril con elevación de las enzimas hepáticas (87,5%). La forma neumónica fue rara (sólo 3 casos).

**CONCLUSIONES.** La fiebre Q se manifiesta fundamentalmente en nuestra zona como un síndrome febril agudo con afectación hepática subclínica. Esto, y la escasez de formas neumónicas y crónicas sugieren la implicación de cepas de *C. burnetii* diferentes a las de otras zonas geográficas.

**Palabras clave:** *Coxiella burnetii*. Fiebre Q. Gran Canaria. Hepatitis. Neumonía. TTPa.

Q fever in Gran Canaria: 40 new cases

**INTRODUCTION.** The aim of this study was to describe the clinical and epidemiologic features of Q fever in the southern area of the island of Gran Canaria (Spain).

Correspondencia: Dr. A.M. Martín-Sánchez.  
Dr. Pasteur, s/n. 35016 Las Palmas de Gran Canaria. España.  
Correo electrónico: amartin@dcc.ulpgc.es

Manuscrito recibido el 06-02-2002; aceptado el 08-07-2002.

**METHODS.** We conducted a retrospective analysis of the clinical and epidemiological data of the cases of Q fever diagnosed by the Microbiology Laboratory of the Hospital Universitario Insular in Gran Canaria between 1998 and 2000. Antibodies against phase II *Coxiella burnetii* antigens were detected using an indirect immunofluorescence test. The diagnosis of acute Q fever was established by IgG titers  $\geq 1:320$  and IgM titers  $\geq 1:80$ , or by seroconversion.

**RESULTS.** During the period of study 59 cases of acute Q fever were diagnosed, making an incidence of 5 cases/ 100,000 inhabitants/ year. The seroprevalence (IgG  $\geq 1:80$ ) in the patients for whom Q fever serology was requested during that period was 23.9%. Clinical and epidemiologic data were available for 40 patients. All were sporadic cases and 57% were hospitalized. The mean age of the patients was  $40.6 \pm 13.3$  years (range 20-74 years), 85% were males and 67.5% came from a rural background. The majority of cases (65%) clustered from April to July. The most frequent clinical presentation was an acute febrile process with elevated liver enzymes (87.5%). Pneumonia was infrequent (only three cases).

**CONCLUSIONS.** In our area Q fever is mainly manifested as an acute febrile illness with subclinical hepatic involvement. This fact and the small number of cases with pneumonia and chronic forms suggest the etiological involvement of *C. burnetii* strains different from those in other geographic areas.

**Key words:** *Coxiella burnetii*. Q fever. Gran Canaria. Hepatitis. Pneumonia. aPTT.

## Introducción

La fiebre Q es una zoonosis de distribución mundial causada por *Coxiella burnetii*. La infección se caracteriza por el polimorfismo de su espectro clínico, que abarca desde la infección subclínica, en más de la mitad de los casos<sup>1</sup>, hasta cuadros graves, incluso mortales. Las formas clínicas más frecuentes en la fiebre Q de presentación aguda son el síndrome febril aislado, la neumonía y la hepatitis. Otros síndromes como meningitis, meningoencefalitis, miocarditis o pericarditis son excepcionales. La fiebre Q crónica puede adoptar a su vez diversas formas clínicas, fundamentalmente endocarditis, hepatitis granulomatosa o enfermedad pulmonar intersticial difusa, siendo la endocarditis la forma más frecuente y grave<sup>2</sup>.

La fiebre Q fue descrita por primera vez en las Islas Canarias a principios de los años setenta por autores finlandeses

al diagnosticar la infección en turistas que habían estado de vacaciones en el archipiélago<sup>3</sup>. A comienzos de los años ochenta, el Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias de Majadahonda (Madrid) registró la existencia de sueros con títulos significativos de anticuerpos frente a *C. burnetii* procedentes de Tenerife<sup>4</sup>. El primer caso autóctono de Lanzarote<sup>5</sup> se comunica en 1987 y poco más tarde de la primera serie de 35 casos observados entre 1986 y 1988 en La Palma<sup>6</sup>. Posteriormente, se comunican series de Lanzarote<sup>7</sup>, área norte de Gran Canaria<sup>8</sup>, Tenerife<sup>9</sup> y área sur de Gran Canaria<sup>10</sup>. En total se han comunicado unos 170 casos de fiebre Q en el archipiélago, con claro predominio de la forma febril aguda con alteración hepática sobre la forma neumónica y sólo 7 casos de endocarditis.

El propósito de este estudio es describir las características clínicas y epidemiológicas de la fiebre Q en la zona sur de la isla de Gran Canaria.

## Métodos

Se analizaron de forma retrospectiva las características clínicas y epidemiológicas de los casos diagnosticados de fiebre Q en el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria durante un período de 3 años (1998-2000). Este hospital atiende un área sanitaria de 360.000 habitantes.

Se analizaron 1.583 muestras de suero correspondientes a 1.358 pacientes. Para la detección de anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) e IgM frente a antígenos de fase II de *C. burnetii* se utilizó una técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) (bioMérieux, Francia).

El diagnóstico de fiebre Q aguda se realizó cuando se cumplieron los siguientes criterios:

1. La detección de IgG  $\geq$  1:320 e IgM  $\geq$  1:80 o la demostración de seroconversión (positivización de IgG e IgM o aumento de 4 veces el título de IgG en 2 muestras tomadas con un intervalo de 2 a 4 semanas).
2. Un cuadro clínico compatible (incluyendo síndrome febril aislado, cuadro pseudogripal, hepatitis o neumonía).
3. Descartar la existencia de otros procesos.

Como criterio de exposición previa (no reciente) a *C. burnetii* se consideró cualquier título de IgG  $\geq$  1:80 en ausencia de anticuerpos de tipo IgM.

Se revisaron las historias clínicas de estos pacientes recogiendo los siguientes datos: edad, sexo, procedencia (rural o urbana), profesión, contacto con animales, consumo de leche o quesos frescos sin control sanitario, enfermedades previas, manifestaciones clínicas (fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, tos, exantema, hallazgos auscultatorios y neurológicos), analíticas (hemograma, velocidad de sedimentación globular, tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPa], bilirrubina, transaminasas, lacticodehidrogenasa, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa) y otras pruebas complementarias (radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma).

Con respecto al cuadro clínico que presentaban los pacientes, se utilizaron las siguientes definiciones:

1. Hepatitis, cuando existió elevación de transaminasas por encima de su valor normal en más de una determinación.
2. Colestasis disociada, cuando existió elevación de al menos 2 enzimas de colestasis junto a valores normales de bilirrubina.
3. Neumonía, como la existencia de un síndrome clínico pulmonar como disnea o tos, más infiltrado en la radiografía de tórax.
4. Fiebre aislada, se definió como temperatura corporal mayor de 38 °C sin criterios de neumonía, hepatitis u otro síndrome específico.

La evolución se registró como recuperación total, recuperación con secuelas neurológicas, enfermedad crónica o muerte.

## Resultados

En el período de estudio la prevalencia de anticuerpos de clase IgG a títulos iguales o mayores a 1:80 frente a *C. burnetii* en esta población fue del 23,9% (tabla 1). Sólo en el 14% de los pacientes se remitió una segunda muestra de suero para verificar seroconversión.

Se diagnosticaron 59 casos de fiebre Q aguda, lo que representa el 4,3% de los pacientes estudiados. En 8 de los 59 pacientes (13,6%) se documentó seroconversión. Durante este período no se diagnosticó ningún caso de fiebre Q crónica.

Se pudo disponer de datos clínicos y epidemiológicos de 40 pacientes. De ellos, 23 fueron hospitalizados (57,5%). Todos los casos fueron esporádicos. La edad media de los pacientes fue de 40,6  $\pm$  13,3 años (intervalo, 20-74), siendo la edad media de 39,2 años en los varones y 48,2 años en las mujeres (p = 0,131). El 85% de los pacientes eran varones (relación varón:mujer de 5,6:1). La distribución estacional se muestra en la figura 1. El 65% de los casos se acumularon de abril a julio. Tenían su residencia habitual en el medio rural 27 pacientes (67,5%) (p = 0,004), y el resto vivía en la ciudad de Las Palmas.

Sólo 15 pacientes referían contacto habitual con animales: en dos de ellos el contacto era profesional (un ganadero y un estudiante de veterinaria), 6 pacientes referían ingesta de leche o quesos sin control sanitario y 3 pacientes referían contacto con aguas residuales.

TABLA 1. Estudios serológicos realizados en nuestro hospital durante el período de referencia

Año	Sueros	Pacientes	IgG $\geq$ 1/80 (%)	Casos de fiebre Q
1998	532	468	32,7	13
1999	469	382	21,2	17
2000	582	508	17,9	29
<b>Total</b>	<b>1.583</b>	<b>1.358</b>	<b>23,9</b>	<b>59</b>

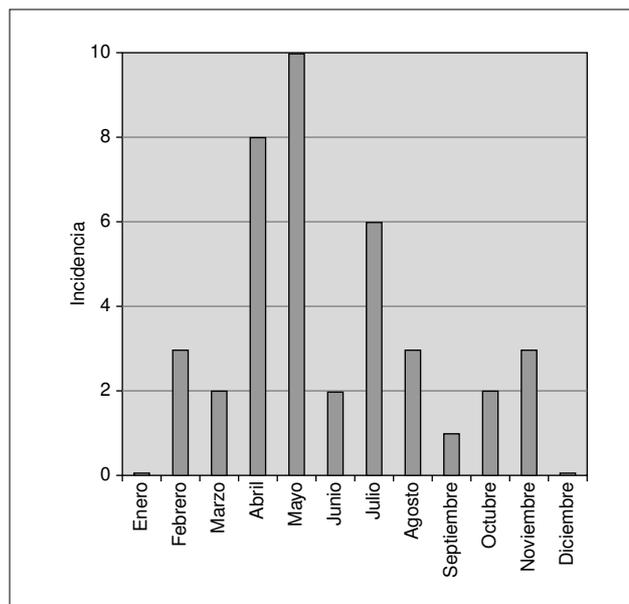


Figura 1. Incidencia estacional de los casos de fiebre Q.

TABLA 2. Prevalencia de datos clínicos y biológicos

Dato	Porcentaje
Fiebre	100
Hepatitis	87,5
VSG elevada	82,5
TTPa* elevado	80
Colestasis disociada	62,5
Neumonía	7,5
Hepatitis y neumonía	5
Accidente cerebrovascular isquémico	5
Exantema	5
Glomerulonefritis aguda	2,5

\*Prueba realizada en 32 pacientes.

VSG: velocidad de sedimentación globular; TTPa: tiempo parcial de tromboplastina activada.

Todos los pacientes presentaron fiebre, con una duración media de  $13,3 \pm 8,3$  días (intervalo, 5-45 días). Las formas de presentación clínica más frecuentes fueron un síndrome febril (100%) con hepatitis (87,5%) o colestasis disociada (62,5%). Otras presentaciones fueron neumonía (7,5%), neumonía y hepatitis (5%), síndrome febril aislado (5%), accidente cerebrovascular (5%), artritis (2,5%) y glomerulonefritis aguda (2,5%). Dos pacientes presentaron exantema cutáneo con fiebre y hepatitis. Un hecho característico fue que el 87,5% de los pacientes presentaron fiebre con elevación de alguna de las enzimas hepáticas (de citólisis o colestasis) (tabla 2).

Es de destacar también la elevada frecuencia de prolongación del TTPa, presente en el 80% de los 32 casos en los que se determinó.

Tenían alguna enfermedad previa 8 pacientes (20%), siendo las más frecuentes diabetes mellitus e hipertensión arterial. Un paciente era portador de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

De los 3 casos con neumonía, dos se manifestaron con tos, dolor pleurítico e infiltrado alveolar segmentario, el tercer paciente era un agricultor de 74 años que ingresó con una neumonía intersticial aguda bilateral y elevación de transaminasas, en situación crítica, y falleció antes de establecerse diagnóstico. La necropsia demostró neumonía aguda bilateral y esteatosis hepática difusa de grado leve a moderado, sin que se mencione la presencia de granulomas.

Todos, a excepción del paciente que falleció, recibieron tratamiento con doxiciclina ante la sospecha clínica o cuando se dispuso del resultado serológico. La duración del tratamiento osciló entre 14 y 21 días. En 37 pacientes la evolución fue favorable con recuperación total. Los 2 pacientes con manifestaciones neurológicas se recuperaron con hemiparesia.

## Discusión

Debido a que la fiebre Q no está incluida dentro de las enfermedades de declaración obligatoria, se desconoce su verdadera incidencia, aunque numerosos estudios indican que esta enfermedad debe considerarse un problema de salud pública en una mayoría de países, incluida España. Con los datos aportados en este estudio asciende a 210 el número de casos de fiebre Q documentados en nuestra comunidad autónoma y a 94 los descritos en la isla de Gran Canaria. Aunque por el número de casos no se llegue a

considerar un grave problema de salud pública como en otras comunidades autónomas, consideramos que es una enfermedad importante, de considerable incidencia en nuestro medio, que durante estos 3 años asciende a 5 casos/100.000 habitantes/año, inferior a la descrita en la isla de La Palma<sup>6</sup> (1986-1988) y en Lanzarote<sup>7</sup> (1985-1992) con 15 y 9 casos, respectivamente. Debido a que muchos casos de fiebre Q son autolimitados sin recibir asistencia médica, y a que precisa pruebas serológicas para su diagnóstico, es probablemente una enfermedad infradiagnosticada, no sólo en España sino en todo el mundo. Así, autores franceses han estimado<sup>2</sup> que la incidencia anual de la enfermedad aguda en su país es de 50 casos/100.000 habitantes, y sólo el 2% de los pacientes son hospitalizados<sup>11</sup>.

Sólo en el 14% de los pacientes se remitió más de una muestra de suero para verificar seroconversión o variación coherente de títulos, lo que explicaría, en parte, el posible infradiagnóstico de esta enfermedad.

La seroprevalencia observada en los pacientes a los que se les solicitaba serología de fiebre Q fue del 23,9%, similar a la descrita entre 1991 y 1997 (24,8%) en este mismo hospital<sup>10</sup>. En la revisión de los datos publicados en España se encuentra una gran dispersión de las tasas en función de la población estudiada y su localización geográfica<sup>12</sup>, con valores que oscilan entre el 0,6 y el 48,6%. Por otra parte, el empleo de diferente metodología (IFI, fijación del complemento), y puntos de corte, obliga a interpretar los resultados con cierta cautela. Al igual que otros autores<sup>12,13</sup>, consideramos necesaria la estandarización de los distintos métodos de estudio para poder comparar la incidencia y seroprevalencia de la enfermedad entre distintas zonas.

La edad media y la distribución por sexos de nuestros pacientes no difieren de los descritos en otras series. Por diversas razones, siendo la más importante la actividad laboral relacionada con animales de granja, la fiebre Q tiende a afectar más a hombres a partir de la tercera década de la vida, dado que las posibilidades de contraer la infección aumentan cuanto más estrecho es el contacto entre hombre y animales. Sin embargo, esta enfermedad no es excepcional en la edad infantil y en ancianos. Diversos estudios de seroprevalencia realizados indican que la infección por *C. burnetii* se produce con la misma frecuencia en hombres que en mujeres, aunque tiende a ser más grave en los primeros<sup>1</sup>.

El 65% de los pacientes tenía su residencia en el medio rural, al igual que ocurre en otras series y a diferencia de lo observado en un estudio previo de nuestro hospital en el que no existían diferencias significativas<sup>10</sup>.

La cabaña ganadera más abundante en nuestra isla es la caprina. La mayoría de casos de fiebre Q se manifiestan en primavera y verano, hecho relacionado con el parto de las cabras que se produce de noviembre a abril, considerando esta demora probablemente debida a desecación, aerosolización y período de incubación. Se supone, por tanto, que esta distribución estacional se debe a mayor contaminación ambiental con *C. burnetii*. En el resto de Europa la máxima incidencia de la enfermedad también ocurre durante estos meses. Teniendo en cuenta que el clima de nuestra isla es muy diferente al de Europa continental, suponemos que esta distribución se debe a otros factores.

La manifestación clínica más frecuente de la enfermedad en nuestra zona es un síndrome febril con elevación discreta de transaminasas y/o colestasis disociada, siendo rara la

neumonía. Este mismo cuadro clínico es similar al descrito en Francia<sup>2</sup>, Extremadura<sup>13</sup> y Andalucía<sup>13</sup>, al contrario de lo que ocurre en otros lugares como Canadá y el País Vasco, donde se manifiesta principalmente como un cuadro neumónico<sup>14,15</sup>. Aunque la fiebre Q debe incluirse entre las causas de neumonía adquirida en la comunidad, la afectación pulmonar es muy poco frecuente en nuestra zona, como queda demostrado tanto en nuestro estudio como en el resto de series de Canarias.

Tampoco en el presente estudio se ha encontrado ningún caso de fiebre Q crónica. Según los datos disponibles de Canarias, se han comunicado 7 casos de endocarditis por fiebre Q, que representan el 3% de los casos totales. En la mayor serie comunicada hasta la actualidad<sup>2</sup>, el 22,6% eran casos de fiebre Q crónica, endocarditis el 73% de ellos. Aunque la expresión clínica de la fiebre Q como forma crónica estaría más relacionada con factores del hospedador (cardiopatía predisponente) que con variaciones genómicas de las cepas, esta gran diferencia en las tasas de fiebre Q crónica con la serie francesa no podría explicarse únicamente sobre el primer supuesto.

Dado que nuestra comunidad es en su mayoría de origen europeo mediterráneo y las vías de transmisión son con toda probabilidad las mismas, esta amplísima diferencia en los porcentajes de neumonía y endocarditis respecto a series del norte peninsular<sup>16</sup> y Francia<sup>2</sup> sugiere principalmente la participación de diferentes cepas infectantes. Aunque no puede descartarse un posible sesgo por infradiagnóstico de formas neumónicas (sólo el 14% de segundas muestras de suero) el grado de sospecha clínica en nuestro hospital es elevado y se solicita de manera sistemática serología de fiebre Q ante todo caso de neumonía extrahospitalaria, de endocarditis con cultivo negativo y de hipertransaminasemia aguda o crónica. La disponibilidad de perfil bioquímico, TTPa y el uso prioritario de β-lactámicos como tratamiento empírico inicial durante la época de estudio hacen muy difícil pasar por alto una neumonía por *C. burnetii*, al menos en los pacientes ingresados. Por otra parte, los estudios sobre una posible correlación entre distintas cepas y distinta geografía o síndrome clínico no han demostrado por ahora resultados concluyentes, aparentemente por usar diferente metodología y sobre distinto sustrato genético o antigénico, correlación que encuentran algunos autores<sup>17-20</sup> pero no otros<sup>21-23</sup>. Lo consideramos una vía abierta para encontrar explicación a esta diferente expresión clínica "norte-sur" de la fiebre Q.

El tanto por ciento de pacientes que recibió tratamiento empírico o específico con doxiciclina es superior al referido en otras series<sup>7,10,24</sup>. Esto podría explicarse por una mayor sospecha clínica debido al reconocimiento de la enfermedad en la zona (la inexistencia de brucelosis y fiebre tifoidea en nuestra zona también aumentaría la sospecha relativa de fiebre Q en casos de síndrome febril aislado).

La conclusión más destacable de este estudio es que la fiebre Q se manifiesta en nuestra zona como un síndrome febril con afectación hepática, principalmente en hombres de edad media, procedentes del medio rural y de manera preferente durante los meses de abril a julio. La diferente

expresión clínica con respecto a otras zonas sugiere principalmente la implicación de diferentes cepas de *C. burnetii*.

## Bibliografía

- Maurin M, Raoult D. Q Fever. Clin Microbiol Rev 1999;12:518-53.
- Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier PE, Bernin E, et al. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1.383 infections. Medicine 2000;79:109-23.
- Palosuo T, Leinikki P, Petterson T, Jantti V. Hazards of expanding tourism: Report of six cases of Q fever in Finland. Scand J Infect Dis 1974;6: 173-6.
- Tellez A, Sainz C, Echevarria C, De Carlos S, Fernández MV, Leon P, et al. Q fever in Spain: Acute and chronic cases; 1981-1985. Rev Infect Dis 1988;10:198-202.
- Layne Cerdeña P, Pascual Velasco F. Fiebre Q en Lanzarote. Can Med 1987;3:37-8.
- Millán Mon A, Argany Fajardo A, Febles Bethencourt J, González Caloca G, Vento Remedios TE, Fernández Cabrera M. Fiebre Q en la isla de Las Palmas. Revisión de 35 pacientes. An Med Intern (Madrid) 1989;6:527-30.
- Pascual Velasco F. Estudio epidemiológico de la fiebre Q en la isla de Lanzarote (Canarias). Tesis doctoral. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, 1994.
- Farfante J, Lafarga B, Sagrera J, Jiménez P, Pérez S. Fiebre Q. Estudio de 14 casos en la isla de Gran Canaria. Can Med 1992;5:23-6.
- Layne P, Romero F, Pérez A, Hayek M, Davila M, Linares M, et al. Fiebre Q. Revisión de 35 casos en la isla de Tenerife. An Med Intern (Madrid) 1994; 11(Supl 1):85.
- Santana OE, Rodríguez E, Rodríguez J, De Miguel I, Martín AM. Características epidemiológicas y presentación clínica de fiebre Q en pacientes hospitalizados. Can Med 1999;14:103-7.
- Dupuis G, Petite J, Peter O, Vouilloz M. An important outbreak of human Q fever in a Swiss alpine valley. Int J Epidemiol 1987;16:282-7.
- Lepe JA, Guerrero FJ, Ruiz Calderón A, Castillo E, Gómez-Salvago S, Jiménez Alonso MA, et al. Epidemiología de la fiebre Q en la zona norte de Huelva. Enferm Infecc Microbiol Clin 1999;17:65-8.
- Pascual Velasco F. Fiebre Q. Zamora. Junta de Castilla y León, 1996.
- Marrie TJ. Q fever, 1979-1987-Nova Scotia. Can Dis Wkly Rep 1988; 14:69-70.
- Montejo Baranda M, Corral Carranceja J, Aguirre Errasti C. Q fever in the Basque country: 1981-1984. Rev Infect Dis 1985;7:700-1.
- Sobradillo V, Ansola P, Baranda F, Corral C. Q fever pneumonia: A review of 164 community -acquired cases in the Basque country. Eur Respir J 1989;2:263-6.
- Valkova D, Kazar J. A new plasmid (QpDV) common to *Coxiella burnetii* isolates associated with acute and chronic Q fever. FEMS Microbiol Lett 1995;125(2-3):275-80.
- Ho T, Htwe KK, Yamasaki N, Zhang GQ, Ogawa M, Yamaguchi T, et al. Isolation of *Coxiella burnetii* from dairy cattle and ticks, and some characteristics of the isolates in Japan. Microbiol Immunol 1995;39:663-71.
- Zhang GQ, To H, Yamaguchi T, Fukushi H, Hirai K. Differentiation of *Coxiella burnetii* by sequence analysis of the gene (com1) encoding a 27-kDa outer membrane protein. Microbiol Immunol 1997;41:871-7.
- To H, Hotta A, Zhang GQ, Nguyen SV, Ogawa M, Yamaguchi T, et al. Antigenic characteristics of polypeptides of *Coxiella burnetii* isolates. Microbiol Immunol 1998;42(2):81-5.
- Stein A, Raoult D. Lack of pathotype specific gene in human *Coxiella burnetii* isolates. Microb Pathog 1993;15:177-85.
- Masuzawa T, Sawaki K, Nagaoka H, Akiyama M, Hirai K, Yanagihara Y. Relationship between pathogenicity of *Coxiella burnetii* isolates and gene sequences of the macrophage infectivity potentiator (Cbmip) and sensor-like protein (qrsA). FEMS Microbiol Lett 1997;54:201-5.
- Sekeyova Z, Roux V, Raoult D. Intraspecies diversity of *Coxiella burnetii* as revealed by com1 and mucZ sequence comparison. FEMS Microbiol Lett 1999;180:61-7.
- González L, Corral JL, Rodríguez-Baño J, Borobio MV, Conejo MJ, Muniain MA. Fiebre Q aguda en Sevilla: características clínicas y epidemiológicas de 100 casos: En VII Congreso de la SEIMC. Torremolinos; 5-8 mayo 1996.