



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA Y
EPIDEMIOLOGÍA

Asociación entre las variables de la definición de caso sospechoso de fiebre Q utilizada en brote, durante los años 2017-2018 en 3 regiones del sur de Chile y su confirmación mediante IFI.

Memoria para optar al grado de Magíster en Epidemiología

María Fernanda Olivares Barraza

Profesor tutor: Dra. Marcela Garrido Valdebenito

Co tutor: Dr. Alejandro Sepulveda

Santiago, Chile

2022

Carta de calificación

Para María Cecilia.

Contenido

Resumen.....	6
Introducción.....	9
Marco Conceptual.....	12
Características de <i>Coxiella burnetii</i>	12
Reservorio.....	13
Aspectos clínicos.....	14
Infección aguda.....	15
Infección crónica.....	16
Fiebre Q durante el embarazo.....	17
Infección Asintomática y paucisintomática.....	17
Epidemiología.....	17
Prevalencia y brotes de importancia.....	18
Letalidad y remisión.....	20
Diagnóstico.....	21
Toma de muestra y almacenamiento.....	22
Amplificación de ADN (RT-PCR).....	22
Cultivo de <i>C. burnetii</i>	22
Diagnóstico serológico de <i>C. burnetii</i>	23
Inmunofluorescencia indirecta (IFI).....	24
Pronóstico de la enfermedad.....	25
Tratamiento.....	26
Brote de fiebre Q en Chile.....	27
Notificación.....	29
Pregunta de investigación.....	29
Hipótesis.....	30
Objetivo general de investigación.....	30
Objetivos específicos.....	30
Metodología.....	31
Diseño del estudio.....	31
Periodo de análisis.....	31
Definición de caso aplicada.....	31
Operacionalización de variables.....	32
Plan de análisis.....	36

Consideraciones éticas	36
Resultados.....	37
Asociación entre variables que componen la definición de caso y resultado positivo a fiebre Q.	42
Análisis univariado.	44
Análisis multivariado.....	45
Análisis <i>Stepwise</i>	46
Modelo 1.	47
Modelo 2.	47
Propuesta de modelo para nueva definición de caso sospechoso de fiebre Q.....	48
Modelo 3.....	49
Modelo 4.	49
Limitaciones	52
Discusión	53
Conclusiones	55
Referencias	57
Anexo.	67
Formulario de investigación de brote de fiebre Q.	67

Resumen.

Coxiella burnetii, agente causante de fiebre Q, es una bacteria pequeña, intracelular obligada, gram negativa y pleomórfica, perteneciente al orden *Legionellales* (1). El reservorio primario de *C. burnetii* y la principal fuente de infección para el hombre son el ganado bovino, ovejas y cabras. La transmisión a humanos ocurre por la inhalación de aerosoles y el contacto con orina, heces, leche, líquido amniótico, placenta o desechos de abortos, a partir de un animal infectado (2) (3).

El microorganismo es capaz de formar esporas, lo cual le permite sobrevivir mucho tiempo en ambientes adversos, como por ejemplo el suelo. Presenta dos formas antigénicas de gran utilidad en el diagnóstico de la fiebre Q: el antígeno de fase I (microorganismos virulentos con lipopolisacárido liso) y el de fase II (microorganismos avirulentos con lipopolisacárido rugoso). La determinación del nivel de anticuerpos frente a cada uno de estos antígenos puede ayudar a diferenciar la fiebre Q aguda de la crónica. En los pacientes en fase aguda, los títulos frente a fase II son superiores a los títulos frente a fase I, mientras que en lo crónicos ocurre lo contrario.

La infección en humanos suele ser asintomática o sintomática y auto limitada, similar a influenza, también se describen formas sintomáticas muy polimórficas e inespecíficas, de carácter agudo, que progresan favorablemente, junto con un número de casos que derivan en formas crónicas con afectación cardíaca, complicaciones y evolución fatal en ausencia de tratamiento.

La enfermedad presenta una amplia distribución geográfica y una prevalencia heterogénea, registrándose el mayor número de casos en primavera y verano (coincidente con las épocas de parto animal). Se presenta en todas las edades, pero es más frecuente en los adultos de edad activa y varones, explicado probablemente por la exposición laboral.

En Chile los primeros casos detectados correspondieron a un brote ocurrido en 1998 en personal del SAG (información no publicada) en la estación cuarentenaria pecuaria de Lo Aguirre, debido a la manipulación de ovejas importadas de España, posteriormente la enfermedad no fue detectada en nuestro país hasta agosto de 2017, en que se declaró un brote que abarcó las regiones de los Ríos, Los Lagos y Araucanía (4).

Dada sus características iniciales, el brote fue catalogado como “evento inusitado”, por presentar alta transmisibilidad y gravedad en los primeros casos, se relacionó con la producción ganadera bovina y afectó a población adulta, sumado a la demora en identificar el agente etiológico. Una vez identificado el agente en un laboratorio de referencia internacional, fue clasificado como un evento de importancia en salud pública, debido a que es el primer brote notificado en esta región y el de mayor magnitud conocido en Chile.

Para poder realizar la pesquisa de los casos sospechosos del brote se utilizó una definición de caso operativa en base a la clínica observada en los casos confirmados, sumado al antecedente de riesgo, que fue ser trabajador pecuario, trabajar en mataderos o contacto con un caso confirmado de fiebre Q. Luego las sospechas eran confirmadas mediante el Gold estándar que es la inmunofluorescencia indirecta (IFI) en el laboratorio de referencia nacional, Instituto de Salud Pública (ISP).

En el 2019, con la actualización del Decreto N.º 7 que aprueba el reglamento sobre notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria y su vigilancia, fiebre Q pasó a ser una enfermedad de notificación obligatoria, de modalidad diaria (5).

Al año 2020 se han notificado 80 casos confirmados de fiebre Q en Chile, observándose en muchos casos que las sospechas resultan positivas a otros agentes con similares características de presentación clínica como lo es Rickettsiosis o Psitacosis, que también son zoonosis emergentes en nuestro país.

Dado que es una definición de caso utilizada en un brote y actualmente se utiliza esta definición en la vigilancia regular de la enfermedad, es importante conocer los resultados de esta definición de caso aplicada, y la asociación entre la definición de caso y un resultado positivo a fiebre Q.

El diagnóstico oportuno es fundamental, no solo para realizar el seguimiento del caso clínico y su tratamiento, sino también para tomar las acciones de control zoonótico-ambiental y disminuir el impacto en la comunidad que suponen los brotes de fiebre Q.

Entregar directrices eficaces para la identificación oportuna de casos sospechosos puede contribuir a predecir con mayor certeza quiénes de ellos tienen mayores posibilidades de llegar a confirmarse como casos de Fiebre Q.

La necesidad de contar con una definición de caso sospechoso con mayores probabilidades de confirmarse como positivo mediante IFI resulta importante para la toma de decisiones más acertadas para el control de un posible brote y frenar la cadena de transmisión.

En esta tesis se describió cómo se relacionan las variables de caso sospechoso de fiebre Q y su probabilidad de confirmarse mediante IFI en el brote de fiebre Q de 2017 y 2018 en las regiones de Los Lagos, Los ríos y Araucanía. Además, se propone una nueva definición de caso sospechoso en base a los resultados observados.

Dentro de los hallazgos, destaca lo siguiente:

Se analizaron 336 registros de notificaciones del brote de 2017-2018 de las regiones de Los Lagos, Los Ríos y Araucanía (zonas pecuarias asociadas al brote).

Un 22% de los casos analizados resulto positivo a fiebre Q

No se observaron diferencias significativas en la sintomatología clínica de la definición de caso sospechoso entre resultados positivos y negativos a fiebre Q mediante IFI, excepto en la sintomatología de dificultad respiratoria

Dentro de las variables de exposición se detectó que el haber tenido contacto con bovinos en el último mes previo al inicio de síntomas, está asociada a un resultado positivo de fiebre Q mediante IFI.

La definición de caso sospechoso utilizada en el brote de fiebre Q de 2017 y 2018 de Los Lagos, Los Ríos y Araucanía, puede confirmar el resultado de fiebre Q utilizando menos variables, dejando afuera aquellas que no tienen asociación positiva ni significancia estadística, para esto se utilizó la metodología de *stepwise* para la regresión logística multivariada.

Como resultado se obtuvo el siguiente modelo y definición de caso asociada:

$$\text{logit } P[y=1] = \beta_0 + \beta_1 \text{dificultad respiratoria} + \beta_2 \text{contacto con bovino}$$

Caso sospechoso de fiebre Q: “toda persona que consulte con síntomas de dificultad respiratoria y que haya tenido contacto con bovinos en el último mes”

Introducción.

Coxiella burnetii, agente causante de fiebre Q, es una bacteria pequeña, intracelular obligada, gram negativa y pleomórfica, perteneciente al orden *Legionellales* (1). El reservorio primario de *C. burnetii* y la principal fuente de infección para el hombre son el ganado bovino, ovejas y cabras. La transmisión a humanos ocurre por la inhalación de aerosoles y el contacto con orina, heces, leche, líquido amniótico, placenta o desechos de abortos, a partir de un animal infectado (2) (3).

El microorganismo es capaz de formar esporas, lo cual le permite sobrevivir mucho tiempo en ambientes adversos, como por ejemplo el suelo. Debido a su gran contagiosidad, se describe como arma de bioterrorismo (6) con clasificación de tipo B.

Presenta dos formas antigénicas de gran utilidad en el diagnóstico de la fiebre Q: el antígeno de fase I (microorganismos virulentos con lipopolisacárido liso) y el de fase II (microorganismos avirulentos con lipopolisacárido rugoso). La determinación del nivel de anticuerpos frente a cada uno de estos antígenos puede ayudar a diferenciar la fiebre Q aguda de la crónica. En los pacientes en fase aguda, los títulos frente a fase II son superiores a los títulos frente a fase I, mientras que en lo crónicos ocurre lo contrario.

La infección en humanos suele ser asintomática o sintomática y auto limitada, similar a influenza, también se describen formas sintomáticas muy polimórficas e inespecíficas, de carácter agudo, que progresan favorablemente, junto con un número de casos que derivan en formas crónicas con afectación cardíaca, complicaciones y evolución fatal en ausencia de tratamiento.

La enfermedad presenta una amplia distribución geográfica y una prevalencia heterogénea, registrándose el mayor número de casos en primavera y verano (coincidente con las épocas de parto animal). Se presenta en todas las edades, pero es más frecuente en los adultos de edad activa y varones, explicado probablemente por la exposición laboral.

Se han reportado casos de fiebre Q en casi todos los países del mundo, excepto Nueva Zelanda, país declarado libre de fiebre Q (7). La prevalencia de fiebre Q es altamente variable de un país a otro, sin embargo, la información respecto de la presencia de la enfermedad en humanos generalmente es subestimada. Por ejemplo, en Estados Unidos la enfermedad es notificable a partir de 1999 (8), lo que llevó a un incremento de nueve veces en el número de casos humanos entre 2000 y 2007.

Entre los años 2010 y 2012 se realizó un estudio de seroprevalencia en humanos, en cuatro regiones de Chile. En aquel estudio se detectó una muy baja endemia en las zonas estudiadas (regiones de Arica, Coquimbo, Metropolitana y Araucanía). En

efecto, de las 1.112 muestras estudiadas, solo 1 muestra resulto ser positiva confirmada contra *Coxiella burnetii* en un habitante de la región de la Araucanía (9).

Luego, durante el año 2018, se realizó un estudio de seroprevalencia de fiebre Q que utilizó el banco de suero de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017, estimando la prevalencia en un 3%. En hombres esta prevalencia aumenta al 3,7% y en zonas rurales a 5,9%, en comparación con la zona urbana que presentó una prevalencia de 2,6% (10).

A nivel mundial, en áreas endémicas como son Francia, España y los Estados Unidos, los casos de fiebre Q aparecen en forma de casos esporádicos, usualmente después de la identificación de actividades de riesgo (actividades en granjas, trabajo en mataderos o turismo rural). También se pueden presentar pequeños brotes (especialmente brotes familiares) que pueden ocurrir después de la exposición a una fuente común como el parto de mascotas infectadas con *Coxiella burnetii* y brotes de gran escala (a nivel de país), como fue lo ocurrido en Los Países Bajos entre 2007 y 2010, con más de 4.000 casos reportados (11).

En Chile los primeros casos detectados correspondieron a un brote ocurrido en 1998 en personal del SAG (información no publicada) en la estación cuarentenaria pecuaria de Lo Aguirre, debido a la manipulación de ovejas importadas de España, posteriormente la enfermedad no fue detectada en nuestro país hasta agosto de 2017, en que se declaró un brote que abarcó las regiones de los Ríos, Los Lagos y Araucanía (4).

Dada sus características iniciales, el brote fue catalogado como “evento inusitado”, por presentar alta transmisibilidad y gravedad en los primeros casos, se relacionó con la producción ganadera bovina y afectó a población adulta, sumado a la demora en identificar el agente etiológico. Una vez identificado el agente en un laboratorio de referencia internacional, fue clasificado como un evento de importancia en salud pública, debido a que es el primer brote notificado en esta región y el de mayor magnitud conocido en Chile.

Para poder realizar la pesquisa de los casos sospechosos del brote se utilizó una definición de caso operativa en base a la clínica observada en los casos confirmados, sumado al antecedente de riesgo, que fue ser trabajador pecuario, trabajar en mataderos o contacto con un caso confirmado de fiebre Q. Luego las sospechas eran confirmadas mediante el Gold estándar que es la inmunofluorescencia indirecta (IFI) en el laboratorio de referencia nacional, Instituto de Salud Pública (ISP). Junto con la confirmación diagnóstica se realizaba calificación clínico-epidemiológica de los casos y se les daba seguimiento clínico. Los casos asociados al brote continuaron hasta principios del año 2018, donde luego de los estudios de seroprevalencia nacional, se establece que existe una endemia de casos y se comienzan a vigilar de manera regular.

En el 2019, con la actualización del Decreto N.º 7 que aprueba el reglamento sobre notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria y su vigilancia, fiebre Q pasó a ser una enfermedad de notificación obligatoria, de modalidad diaria (5).

Al año 2020 se han notificado 80 casos confirmados de fiebre Q en Chile, observándose en muchos casos que las sospechas resultan positivas a otros agentes con similares características de presentación clínica como lo es Rickettsiosis o Psitacosis, que también son zoonosis emergentes en nuestro país.

Dado que es una definición de caso utilizada en un brote y actualmente se utiliza esta definición en la vigilancia regular de la enfermedad, es importante conocer los resultados de esta definición de caso aplicada, y la asociación entre la definición de caso y un resultado positivo a fiebre Q.

El diagnóstico oportuno es fundamental, no solo para realizar el seguimiento del caso clínico y su tratamiento, sino también para tomar las acciones de control zoonótico-ambiental y disminuir el impacto en la comunidad que suponen los brotes de fiebre Q.

Entregar directrices eficaces para la identificación oportuna de casos sospechosos puede contribuir a predecir con mayor certeza quiénes de ellos tienen mayores posibilidades de llegar a confirmarse como casos de Fiebre Q.

La necesidad de contar con una definición de caso sospechoso con mayores probabilidades de confirmarse como positivo mediante IFI resulta importante para la toma de decisiones más acertadas para el control de un posible brote y frenar la cadena de transmisión.

En esta tesis se estudió y describió cómo se relacionan las variables de caso sospechoso de fiebre Q y su probabilidad de confirmarse mediante IFI en el brote de fiebre Q de 2017 y 2018 en las regiones de Los Lagos, Los ríos y Araucanía. Luego, se propone una nueva definición de caso sospechoso en base a los resultados observados.

Marco Conceptual.

Características de *Coxiella burnetii*.

Coxiella burnetii es una bacteria pleomórfica pequeña (0,3 a 1,0 μm) que posee una membrana similar a la de las bacterias gramnegativas (Figura 1). Son de crecimiento intracelular estricto en células eucariotas y en artrópodos como garrapatas (12). *C. burnetii* se puede cultivar desde muestras clínicas o animales y puede subcultivarse sin afectar la viabilidad de estas células infectadas de forma persistente. Por otro lado, *C. burnetii* muestra características particulares, como un proceso similar a la esporulación que confiere resistencia a las duras condiciones ambientales (13), entrada pasiva en las células huésped por fagocitosis y una supervivencia en fagolisosomas donde un pH bajo es necesario para su metabolismo (14). Además, a diferencia de *Rickettsia*, clasificada en la subdivisión $\alpha 1$ de la familia Proteobacteria, *C. burnetii* ha sido clasificada recientemente en la subdivisión γ de esta familia, cercana a *Rickettsiella grylli*, *Legionella spp.* Y *Francisella spp.*, Sobre la base de una comparación de las secuencias del gen que codifica el ARNr 16S (15).

FIGURA 1: C. BURNETII. MICROGRAFÍA ELECTRÓNICA DE TRANSMISIÓN QUE MUESTRA LA PARED CELULAR DE TIPO GRAM NEGATIVO. X75.000



La envoltura de *C. burnetii* contiene una membrana externa proteica de lipopolisacárido (LPS) y peptidoglicano de tipo A-1-gamma (16). Variaciones mutacionales en el LPS están relacionadas a cambios en antigenicidad y virulencia de la bacteria llamados “variación de fase”. La fase I de *C. burnetii* es recuperada desde humanos infectados y animales y está caracterizada por un LPS de tipo liso y alta virulencia. En cambio, la fase II de *C. burnetii* es obtenida luego de muchos pasajes en huevos embrionados o cultivos celulares, donde expresa un LPS de tipo

rugoso y baja virulencia. Las modificaciones en el LPS hacen a las proteínas de superficie accesibles a los anticuerpos (17). Esta particularidad antigénica es muy valiosa para la diferenciación serológica entre fiebre Q aguda y crónica.

Sumado a todo lo anterior, *C. burnetii* se somete ciclos intracelulares complejos llevándola a la formación de variantes de diferente tamaño y esporulación (desarrollo bifásico), bajo condiciones ambientales específicas. La variante celular grande (VCG) de la bacteria es la forma replicativa (exponencial), mientras que la variante celular pequeña (VCP) es una forma no replicativa estacionaria. La VCP son pequeñas varillas (0.2 a 0.5 μm de largo) caracterizadas por cromatina condensada, una envoltura gruesa y un inusual sistema de membranas interno. La VCG tiene un tamaño más grande ($>0.5 \mu\text{m}$), cromatina dispersa y una envoltura similar a las clásicas bacterias Gram negativas. La VCP es observada luego de cultivos prolongados (21 días) en células Vero y en medio citrato de cisteína acidificado axénico (ACCM2) (18). Fuera del ambiente de laboratorio la VCP es muy estable y resistente al stress osmótico, mecánico, químico, calor y desecante. Estas propiedades llevaron a la adopción de altas temperaturas (71,7 °C) en el proceso de pasteurización en 1950 (19).

La alta virulencia de esta bacteria y la posibilidad de su aerolización, sumado a la gran estabilidad ambiental, llevó al CDC de Estados Unidos a clasificarla como un agente amenazante de categoría B (20). un ataque bioterrorista con este patógeno, si bien no causaría altas tasas de muerte en comparación con otros agentes de Clase A, si puede causar discapacidad y consecuencias a largo plazo debido a la infección persistente en la población.

Reservorio.

El reservorio de *C. burnetii* son las ovejas, vacas y cabras. Garrapatas, aves, reptiles domésticos y mamíferos marinos también pueden ser fuente de infección (21) (22). La inhalación de la bacteria es la causa más frecuente de infección, especialmente durante el parto o aborto de animales infectados, donde hay contacto con aerosoles del fluido amniótico y placenta. También la orina, leche sin pasteurizar, heces, mucus vaginal de animales infectados pueden estar contaminados con *C. burnetii*. La bacteria puede ser transportada a través del viento desde los restos de animales infectados (23).

Aspectos clínicos.

La infección primaria por *C. burnetii* puede manifestarse a través de una amplia diversidad de síntomas clínicos. El periodo de incubación para la infección primaria antes del inicio de síntomas puede durar de 2 a 3 semanas y depende del tamaño del inoculo. En una gran proporción de pacientes, la infección primaria puede ser asintomática, en otros casos se puede observar neumonía, hepatitis o enfermedad tipo influenza (24).

Los determinantes en la sintomatología de la infección primaria por *C. burnetii* dependen de factores del huésped y de la cepa involucrada.

Hace algún tiempo atrás quedó demostrado el rol del sexo y edad en la expresión clínica, en donde hombres de más edad son más sintomáticos que mujeres jóvenes y mujeres embarazadas (25) (26).

También se observó en el brote de Países Bajos, que los pacientes sintomáticos eran en su mayoría de edad más avanzada y hombres, en comparación con personas asintomáticas (27). Los niños también son en menor frecuencia sintomáticos en comparación con los adultos (28). Hasta el momento no se ha observado mayor incidencia en grupos de personas con comorbilidades e inmunosupresión.

La cepa de *C. burnetii* involucrada es el segundo determinante de las manifestaciones clínicas en la infección primaria. Este fenómeno puede ser explicado por ejemplo con lo sucedido con el clon MST-17, que fue el único genotipo responsable de los casos de fiebre Q observados en Cayenne, Guyana Francesa (29).

Las manifestaciones clínicas de fiebre Q pueden ser leves, asintomáticas, caracterizadas por tos no productiva y fiebre. En algunos casos más graves, pueden presentar dificultad respiratoria. Los hallazgos radiológicos pueden ser no específicos. A continuación, se describen las principales presentaciones.

Infeción aguda.

El periodo de incubación ha sido estimado en 20 días aproximadamente (30). Si bien, no hay una forma típica de fiebre Q aguda, existen 3 formas comunes de presentación y los signos clínicos varían ampliamente entre pacientes.

Síndrome autolimitado similar a Enfermedad Tipo Influenza: esta es la manifestación más común de fiebre Q. En España, esta forma de fiebre Q ha sido indicada como la causa del 21% de los episodios de fiebre prolongada por más de una semana y menos de 3 semanas. Los síntomas más frecuentes son un inicio repentino de fiebre alta (mayor a 40°C), fatiga, cefalea y mialgia.

Neumonía: la neumonía atípica es la forma más conocida de fiebre Q aguda. Usualmente se presenta en hombres de edad adulta, que no presentan comorbilidades (31). La neumonía aguda usualmente está asociada a fiebre, tos, disnea y anormalidades en la auscultación. Está frecuentemente asociada con signos extrapulmonares como mialgia, artralgia, bradicardia relativa, dolor de garganta, escalofríos, vómitos, dolor abdominal, náuseas, diarrea o constipación (32) (33). Esta es la forma de manifestación más común de fiebre Q en Nueva Escocia (34), Canadá, en el país vasco (35) y Suiza (36). Mientras que, en Francia (37), Ontario, California (38) y Australia (39), la hepatitis es la forma predominante de fiebre Q aguda.

Con respecto a los hallazgos de laboratorio más comunes destaca un nivel de Proteína C Reactiva (PCR) más alto que en otros tipos de neumonías (40; 41). Niveles elevados de enzimas hepáticas fueron reportados en el 32,3% de los pacientes del brote de Países Bajos (42) y esto también fue reportado en el 60% de los pacientes con fiebre Q aguda en Croacia (43). Los hallazgos radiológicos son variados pudiendo encontrarse desde opacidades redondeadas hasta derrames pleurales (44). El pronóstico de la neumonía asociada a *C. burnetii* es favorable con una resolución de los síntomas dentro de 30 días.

Hepatitis: hay 3 formas de hepatitis que pueden ser observadas como lo es la hepatitis con hepatomegalia, pero rara vez con ictericia, hepatitis clínicamente asintomática y una fiebre prolongada de origen desconocido con granulomas en biopsia hepática (45; 46). Esta presentación es más frecuente en países donde la enfermedad es endémica, como Francia (47), España (48), Israel (49), Portugal (50) y Taiwán (51; 52). La prognosis de hepatitis aguda asociada a *C. burnetii* es buena. Casos fatales debido a esta condición son muy raros y han sido reportados en pacientes con cáncer o alcoholismo (53; 54).

Otras manifestaciones: exantema maculopapular o purpúrico en 10% de los pacientes, pericarditis y/o miocarditis (la cual es frecuentemente fatal) y cefalea severa. Meningitis aséptica y/o encefalitis puede ocurrir en 0,2 al 1,3% de los

pacientes con fiebre Q (55) y son raramente acompañadas por convulsiones y coma.

Infeción crónica.

Fue inicialmente descrita como un cuadro de fiebre Q que dura más de 6 meses luego de su inicio. Ocurren en aproximadamente el 5% de los pacientes infectados con *C. burnetii* y pueden desarrollarlo meses a años después de la enfermedad aguda. En esta fase de la enfermedad *C. burnetii* se multiplica en los macrófagos lo que se traduce en títulos muy altos de anticuerpos. Típicamente el corazón es el órgano más involucrado, seguido de las arterias, huesos e hígado (56).

La endocarditis usualmente ocurre en pacientes con daño valvular previo o en aquellos que son inmunocomprometidos (57; 58; 59). La incidencia de endocarditis después de sufrir fiebre Q aguda en pacientes con valvulopatías ha sido estimada en un 39% (60). La fiebre Q crónica representa el 3% de todos los casos de endocarditis en Inglaterra (61) o Lyon, Francia. Clínicamente la enfermedad se presenta con un hemocultivo negativo agudo o subagudo para endocarditis (62; 63), sin una sintomatología específica. El embolismo arterial ocurre en cerca del 20% de los pacientes (64). Debido a la falta de especificidad, el diagnóstico es usualmente retrasado entre 1 a 2 años, aumentando su tasa de mortalidad. La vasculitis es otra forma de fiebre Q crónica que ocurre en pacientes con aneurismas concomitantes o prótesis vasculares con una tasa de mortalidad sobre el 25%. En estos casos, puede ser necesario tratamiento quirúrgico (65).

Las infecciones vasculares son otra forma de presentación clínica encontrada en casos de fiebre Q crónica. Es la forma más frecuente de presentación reportada en los Países Bajos (66). En Francia es el segundo sitio más prevalente de infección luego de la endocarditis (67; 68). Generalmente este tipo de infección se desarrolla en personas que sufren la infección primaria por *C. burnetii*, pero con el antecedente de lesiones vasculares presentes o antecedente de aneurisma previo. Debido a que este tipo de presentación no es muy común y se presenta con un conjunto inespecífico de síntomas como pérdida de peso, fiebre inexplicada en pacientes con antecedente de aneurisma, el diagnóstico se realiza cuando se presentan las complicaciones como fistulas aortoduodenales que llevan a hemorragias catastróficas, espondilodiscitis asociada a menudo con abscesos en el psoas, rotura de aneurisma o complicaciones embólicas.

Las infecciones osteoarticulares ya sea de huesos o articulaciones son consideradas una rareza, observándose solo en un 2% de los casos de fiebre Q. Sin embargo, se ha observado un aumento en los reportes en la última década. Osteomielitis, a menudo multifocal, suele ser una presentación frecuente en niños, con un total de 9 casos reportados en la literatura (69; 70).

Por último, también se han descrito que la forma crónica de fiebre Q puede llevar a procesos neoplásicos en el sistema linfático (71).

Fiebre Q durante el embarazo.

Ya sea en fiebre Q aguda o crónica, esta ha sido descrita durante el embarazo. La infección primaria en embarazadas es a menudo asintomática (72), sin embargo, se han descrito resultados adversos en el embarazo, sobre todo cuando la infección ocurre en el primer trimestre (73; 74). Entre las complicaciones observadas en el embarazo se encuentra aborto, muerte fetal, malformaciones, retardo en el crecimiento, oligohidramnios y parto prematuro (75; 76). Se han descrito casos de transmisión nosocomial durante el parto (77). Probablemente debido a la diseminación de esporas en el momento del parto y los fluidos involucrados. El mecanismo de aborto es debido a placentitis (78; 79) y se ha podido aislar *C. burnetii* de los restos de placenta.

Infección Asintomática y paucisintomática.

Clásicamente, está establecido que aproximadamente el 60% de los individuos son asintomáticos durante la infección primaria por *C. burnetii* (80). Formas sintomáticas suaves se asemejan a un resfriado común y a menudo son diagnosticadas retrospectivamente o durante brotes mediante testeo sistemático o búsqueda activa. Este fenómeno fue ilustrado por las discrepancias entre los estudios de seroprevalencia y las tasas de casos sintomáticos de fiebre Q durante los primeros brotes en Montana (81) y Suiza (82). Un estudio reciente en Dinamarca mostró un que un 64% de los pacientes infectados por primera vez con fiebre Q eran asintomáticos (83).

Epidemiología.

Como se ha indicado anteriormente, la fiebre Q es una zoonosis mundial. Los reservorios son variados y poco conocidos, que incluye mamíferos, aves, artrópodos (principalmente garrapatas).

Esta enfermedad puede ser un problema de salud pública en regiones donde el ganado vacuno, ovino o caprino es común. También las mascotas incluyendo perros, gatos (84) y conejos, han mostrado ser fuente de brotes urbanos (85). Todos estos mamíferos, cuando son infectados, liberan bacterias resistentes a la desecación en el ambiente; ya sea a través de la orina, heces, leche y

especialmente a través de los fluidos y productos del parto (86). En las hembras infectadas ocurre una reactivación de la infección durante el embarazo. La fiebre Q causa aborto en cabras y, en menor frecuencia, ovejas. También es un gran problema en vacas ya que puede causar problemas reproductivos (87; 88). Al momento del parto liberan una gran carga de bacterias en sus fluidos al ambiente y como ya se describió anteriormente, esta bacteria puede vivir en forma esporulada por largos periodos en el ambiente.

En humanos, la infección se adquiere a través de inhalación de aerosoles contaminados en fluidos y productos del parto de mamíferos infectados como vacas o también a través de lana contaminada, por lo tanto, esta enfermedad también es de riesgo ocupacional. Los grupos de riesgo incluyen granjeros y veterinarios.

En Chile en 1998, fiebre Q se agregó en el Reglamento para la Calificación y Evaluación de los Accidentes del Trabajo y Enfermedades Profesionales, en el capítulo 18, entre los agentes biológicos específicos que entrañan riesgo de enfermedad profesional (Decreto Supremo 109, del Ministerio del Trabajo y Previsión Social). Por lo tanto, la fiebre Q, en Chile es considerada una enfermedad profesional. Esto significa que la atención de la salud del trabajador está protegida por la Ley 16.744 (89). También cuenta con un protocolo de vigilancia ocupacional (90).

En Bélgica, durante el 2013 se realizó una encuesta seroepidemiológica entre 108 veterinarios. La seroprevalencia general fue de 45,4%, pero aumentó al 58,3% entre los veterinarios que tuvieron contacto con ganado, siendo el contacto con estiércol durante el mes anterior el principal factor de riesgo asociado a seropositividad.

Prevalencia y brotes de importancia.

Epidemiológicamente, la prevalencia de fiebre Q es muy variable de un país a otro. Dependiendo del área geográfica, la enfermedad puede ser endémica o presentarse como brotes. En áreas endémicas, la fiebre Q ocurre más bien como casos esporádicos relacionados con actividades de riesgo (agricultura, trabajo en mataderos o turismo rural). Este ha sido el caso de países como Francia, España y Estados Unidos. En otros casos pueden presentarse brotes. Por ejemplo, en los Países Bajos durante los años 2007-2010 ocurrió uno de los mayores brotes conocidos de la enfermedad, el que involucró a 4.107 casos notificados en humanos. Este brote se vinculó principalmente a granjas de cabras lecheras, estas se encontraban cerca de áreas densamente pobladas y que presumiblemente la exposición a la bacteria se produjo por vía aerógena. En trabajadores y los miembros de su hogar que vivían o trabajaban en granjas de cabras lecheras, entre el 2007 y 2009 se encontró seroprevalencias de 73,5% en granjeros, de 66,7% en las parejas y en 57,1% en niños de 12 a 17 años (91). La epidemia en los Países

Bajos reportó una incidencia de 2,6 por 10.000 habitantes adultos y de 0,15 por 10.000 niños (92).

En Australia (Queensland) desde 1977 se registran los casos de fiebre Q confirmados por laboratorio. En el período de 1984 -2008 hubo una mayor notificación en hombres y en zonas rurales. El 2006 la tasa de infección fue de 107 por 100.000 habitantes y la actividad principal de los casos era la agricultura (93).

En España (Bilbao) el 2014 se presentó un brote en una planta de residuos, afectando al 58,5% del total de los trabajadores investigados (n=106) y, de estos, 47,2% de los casos fueron confirmados (PCR y/o serología). En el condado donde se produjo el brote, la incidencia de fiebre Q en los últimos años osciló entre 3,5 casos en 2010 a 2 casos en 2013 por cada 100.000 habitantes, coincidiendo con el final de la temporada de parición (94).

Otro estudio de seroprevalencia realizado en 2010-2011 en predios con 50 o más vacas adultas encontró una seroprevalencia global en personas expuestas de 72,1%, y de 87,2%, 54,5%, y 44,2% entre granjeros, esposas y niños, respectivamente (95).

En Estados Unidos, durante el 2008 se notificaron 167 casos, aumentando los casos nueve veces en comparación al 2000, en el que se notificaron 17 casos. La seroprevalencia nacional de la fiebre Q se estimó en 3,1% según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (2003-2004), y se han notificado infecciones en humanos en todos los estados del país (96).

En Inglaterra y Gales durante el 2000 y 2005, no considerando los brotes ocurridos en esos años, se reportó una incidencia media anual de 0,09 por 100.000 habitantes (97). Se informaron 904 casos de fiebre Q aguda. La proporción de hombres a mujeres afectadas fue de 2,5:1 y con una edad media de 45 años.

En Suiza, la seroprevalencia de fiebre Q se encontró entre 1,7% a 3,5%, estimada por medio del reporte por los 5 principales laboratorios de ese país (98). En África las prevalencias encontradas en adultos, exceptuando Egipto, son menores al 8% (99).

En 1955 se reportaron los primeros casos en nueve países africanos, desde Marruecos a Sudáfrica, lo que sugería que la infección estaba diseminada en ese continente (100). Estudios de seroprevalencia en humanos indicaron que las mayores tasas de seropositividad se dieron en Mali, Burkina Faso, Nigeria y la República Centroafricana, que son los países que tienen mayor densidad de rumiantes domésticos. Las cifras de seroprevalencia en humanos se han estimado en rangos que van desde 1% en Chad, hasta 16% en Egipto. En animales, por su parte, se han reportado cifras de seropositividad desde 4% hasta 55% en ganado en general, 33% en ovejas, y desde 13% a 23% en cabras (101). Se estima que el impacto global de la fiebre Q desde el punto de vista de la salud pública ha sido

infraestimado en estos países, en gran parte por la falta de métodos diagnósticos disponibles.

En Cayenne, Guyana Francesa, la bacteria *C. burnetii* es causal de 24% de las neumonías adquiridas en la comunidad, siendo esta la mayor prevalencia reportada en el mundo (102). El primer caso se diagnosticó en 1955 en un matadero y ha habido casos esporádicos hasta la década de 1990. En esos años, la seroprevalencia aumentó de 2% en 1992 a 24% en 1996 en una cohorte de pacientes febriles, aumentando hasta llegar a 105 casos por cada 100.000 habitantes en 2005 (103). La mayoría de los casos ocurrieron en el área de Cayenne y sus suburbios, lo que contrasta con la habitual distribución rural de la enfermedad. Un análisis más profundo de la incidencia encontró una distribución heterogénea, con siete áreas de alta incidencia. En estas áreas en específico había colinas selváticas cerca de las casas. El vivir cerca del bosque y ver a animales salvajes (murciélagos y marsupiales) alrededor de las casas fue considerado un factor de riesgo para fiebre Q. No se encontró un factor clásico de exposición en los casos agudos de fiebre Q en estas zonas, y hubo una baja tasa de seroprevalencia en ganado vacuno, ovino y caprino, así como en mascotas domésticas. Asimismo, no se observó una seroprevalencia significativa en mamíferos salvajes y artrópodos, pero un estudio más reciente identificó la presencia de *C. burnetii* por PCR cuantitativa en garrapatas, bazo y heces de un oso perezoso de tres dedos muerto en Cayenne (104). Adicionalmente se ha observado asociación entre el aumento de incidencia de fiebre Q en su presentación aguda con la época de lluvias, observándose un retraso de 1 a 2 meses entre este aumento de fiebre Q aguda y el número de nacimientos de perezosos de tres dedos en Cayenne. Clínicamente, además, las neumonías por *C. burnetii* en Cayenne se manifiestan con una presentación inicial más severa, con cefaleas, escalofríos y sudoración nocturna más frecuentes que en neumonías por otros microorganismos. Estos hallazgos atípicos parecen estar relacionados con un clon particular de *C. burnetii*, MST 17, que ha sido aislado solo en esta zona geográfica.

Letalidad y remisión

En casos agudos no tratados, la letalidad suele ser menor de 1%, pudiendo alcanzar 2,4%. En casos crónicos, también presenta una letalidad menor al 2%. Sin embargo, la fiebre Q puede provocar complicaciones graves e incluso la muerte en pacientes con enfermedad aguda, especialmente aquellos pacientes con meningoencefalitis o miocarditis, y con mayor frecuencia en casos crónicamente infectados con endocarditis, los que requieren tratamientos por periodos prolongados. En el brote ocurrido en los Países Bajos, el 2009, se informaron seis muertes, todas en pacientes con otras afecciones clínicas previas. La mediana de edad de los pacientes fue de 49 (IC: 35-59), y el 61% eran hombres. Este brote afectó a un área

cerca de una granja de cabras lecheras afectadas por la fiebre Q. Durante el 2015 la letalidad de la Unión Europea fue de 0,7% entre los 398 casos confirmados para ese año.

Diagnóstico

La gran variedad de manifestaciones clínicas, así como la existencia de formas asintomáticas, hacen difícil el diagnóstico de esta enfermedad. Por esto es importante que exista un alto grado de sospecha clínica y que se estudien las circunstancias epidemiológicas del contacto con reservorios animales o ambientales.

La PCR de sangre entera o suero suele ser positiva después del inicio de los síntomas, pero puede resultar negativa a medida que aumenta el título de anticuerpos y después de la administración de antibióticos (105). El diagnóstico microbiológico directo se puede establecer mediante el aislamiento en cultivo celular a partir de muestras sanguíneas o tejidos, o mediante técnicas de amplificación y detección del ADN bacteriano mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR), sin embargo, se requieren laboratorios con un nivel de bioseguridad de tipo 3 (106). Para que los resultados de PCR sean útiles, la muestra clínica debe obtenerse en la fase aguda de la infección, durante las primeras 2 semanas del inicio de los síntomas y antes o poco después (dentro de 24 a 48 horas) de la administración de los antibióticos. Sin embargo, el diagnóstico más ampliamente utilizado es el indirecto; para este se utilizan técnicas de reacción de fijación del complemento (FC), la cual es poco sensible y con alto número de falsos negativos; y de inmunodeficiencia indirecta (IFI), siendo este último el Gold Estándar. Además, esta última prueba permite identificar distintas clases de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM). Para el diagnóstico de la forma aguda (antígeno en fase II) son significativos los títulos de anticuerpos de clase IgG $\geq 1/128$ y los títulos de anticuerpo de clase IgM $\geq 1/32$.

Las distintas fases antigénicas en los humanos se caracterizan por desarrollar anticuerpos, por lo que juegan un papel importante en el diagnóstico. A diferencia de la infección aguda por fiebre Q, la infección crónica se asocia con títulos de IgG en fase I que siguen aumentando en el tiempo (típicamente $\geq 1:1024$), los que podrían ser más altos que los títulos de IgG de la fase II. Si un caso de fiebre Q progresa a enfermedad crónica, el título de IgG en fase I continuará aumentando a niveles $\geq 1:1024$ y podría exceder el título de fase II. Es posible que un paciente con fiebre Q aguda diagnosticada previamente, que ya no tiene síntomas clínicos, tenga aumentados los títulos de IgG en fase I durante varios meses para que posteriormente disminuyan o se estabilicen hasta progresar a la enfermedad crónica.

Toma de muestra y almacenamiento.

Aun cuando la fiebre Q es una enfermedad muy infecciosa, solo los laboratorios con niveles de bioseguridad de nivel 3 y personal calificado están autorizados a cultivar muestras clínicas que contengan potencialmente *C. burnetii*. Existen especímenes variados y que son aptos para pesquisa de *C. burnetii*, aunque su disponibilidad depende de la presentación clínica de la enfermedad. La amplificación de ADN puede ser realizada a partir de muestras de sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), médula ósea, biopsia de válvula cardíaca, biopsia de tejido (vascular, hígado o hueso). También puede buscarse en otros especímenes como leche, placenta y fluidos (en casos de aborto). Las muestras de sangre deben recolectarse con EDTA o citrato de sodio y la capa leucocitaria puede ser rescatada para la amplificación. Los especímenes sólidos deben ser almacenados en congelamiento a -80°C previo al análisis.

Amplificación de ADN (RT-PCR).

Ha sido utilizada exitosamente para detectar ADN de *C. burnetii* en cultivo celulares y muestras clínicas (107). La disponibilidad de primarios derivados de genes específicos de *C. burnetii* ha permitido una metodología simple y confiable para la detección de esta bacteria y se ha demostrado que es más sensible que la técnica de cultivo estándar para el diagnóstico retrospectivo en muestras congeladas y para el seguimiento de pacientes tratados por fiebre Q crónica.

Cultivo de *C. burnetii*.

El aislamiento de *C. burnetii* debe hacerse solamente en laboratorios con un nivel de bioseguridad tipo 3 debido a la alta infectividad que tiene el microorganismo. Este microorganismo puede ser aislado por inoculación de la muestra clínica a cultivos celulares convencionales (células de riñón de mono, células Vero) o dentro de huevos embrionados (108) o animales de laboratorio como ratones o conejillos de india (109). Los huevos embrionados mueren a los 7 a 9 días luego de inoculados. Los conejillos de indias desarrollan fiebre a la semana de inocularlos intraperitonealmente. El bazo es el órgano más valorado para la recuperación del microorganismo que luego de ser macerado se inocula en huevos embrionados. Aunque esta metodología es poco utilizada, es de mucha ayuda en tejidos que están contaminados con múltiples bacterias.

Diagnóstico serológico de *C. burnetii*.

La serología es la mejor técnica para el diagnóstico de esta enfermedad. La respuesta inmune induce la producción de anticuerpos anti-fase I y anti-fase II. El antígeno de fase II de *C. burnetii* es obtenido luego de muchos pasajes en cultivos celulares o cultivo de huevos embrionados. Los anticuerpos de fase II son predominantes en la infección primaria. El antígeno de fase I de *C. burnetii* es obtenido del bazo de ratones infectados y los anticuerpos de fase I están asociados con infección persistente.

Específicamente los anticuerpos de fase II son detectables entre 7 a 15 días desde el inicio de los síntomas y comienzan a disminuir entre 3 a 6 meses. La detección de infección primaria puede realizarse por la detección de un incremento de 4 veces los títulos de anticuerpos IgG o IgM de fase II entre dos muestras pareadas tomadas entre 3 a 6 semanas de diferencia. Los anticuerpos son detectables desde la tercera semana luego de la infección en el 90% de los pacientes. Es por esta razón que siempre se requieren de dos muestras de suero (la primera tomada en fase aguda y la segunda en periodo de convalecencia) para realizar el diagnóstico.

El criterio para la elección del método diagnóstico incluye la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, costo y la cantidad de antígeno requerida. Los métodos más confiables y comúnmente usados (kits comerciales) son IFI, fijación del complemento y ELISA. La ventaja del método ELISA es que es fácil de realizar, la interpretación es menos subjetiva que con IFI o fijación por complemento y es posible automatizar su realización.

Existe una revisión de Wegdam-Blans et al. Que comparó el rendimiento de los kits disponibles de ELISA, FC e IFI. Para el diagnóstico de fiebre Q aguda, los autores usaron muestras de suero de pacientes con una PCR positiva en sangre (110). La técnica más sensible fue IFI para detectar anticuerpos IgM en fases tempranas de la enfermedad y luego de 12 meses de seguimiento. Con respecto a IgG, mediante IFI los análisis fueron más positivos en comparación con la técnica de ELISA y FC (100%, 95,2% y 96,8%, respectivamente), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Con respecto a los anticuerpos de Fase I en pacientes con fiebre Q crónica al momento del diagnóstico las sensibilidades de las técnicas de FC y ELISA fueron de un 83% y 93,9% respectiva y nuevamente estas diferencias no fueron significativamente estadísticas (111). En general, usando FC un 16,3% de los pacientes con anticuerpos IgG de fase I no fueron detectados. Además, se observó una baja correlación entre la cinética de anticuerpos de ELISA, FC e IFI. Por lo tanto, la sensibilidad de FC pareciera ser muy baja para recomendarla como herramienta de diagnóstico y seguimiento en casos de fiebre Q crónica.

En general, se recomienda realizar un tamizaje mediante ELISA y luego confirmar mediante cuantificación de anticuerpos de Fase I y II con IFI.

Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

Actualmente es el método de referencia (Gold Estándar) para el diagnóstico de fiebre Q (112). Es la técnica más simple y precisa dentro de los ensayos serológicos. se utilizan antígenos de fase II a partir de cepas de referencia de *C. burnetii* y antígenos de fase I obtenidos de bazo de ratones inoculados con *C. burnetii* en fase II (113).

Al permitir realizar diluciones de la muestra, nos da un valor cuantitativo que, en ocasiones, es orientador para el diagnóstico de fiebre Q. Estas diluciones se realizan con buffer fosfato salino (PBS) y nos permiten determinar anticuerpos de fase I y II en las fracciones de IgM, IgG e IgA. Dentro de los posibles interferentes se encuentra el factor reumatoideo, por lo que usualmente se utiliza un absorbente de este factor para remover la IgG antes de la determinación de IgM e IgA. Esta técnica se realiza mediante un protocolo muy sencillo, pero requiere de experiencia en la lectura e interpretación de resultados.

La elección de los puntos de corte para determinar la positividad de la prueba depende del kit utilizado, además de la población en la que se aplica el test. Es por esta razón que los puntos de corte pueden variar de un país a otro. Generalmente, títulos IgG de fase II ≥ 200 y/o IgM ≥ 50 son considerados significativos para el diagnóstico de fiebre Q aguda o puede observarse en general que los títulos de IgG de fase II tienden a ser más elevados que los de IgM de fase I durante la infección de fiebre Q aguda. Independiente de la sintomatología, anticuerpos residuales de IgG pueden ser detectados por años o de por vida (114). El aumento de títulos de anticuerpos de IgG de fase I ($\geq 1:800$) están asociados a fiebre Q crónica. Los títulos elevados de IgG de fase I están correlacionados con un mayor valor predictivo positivo (VPP) para el diagnóstico de endocarditis asociada a infección por *C. burnetii* (115). Es por esta razón que se deben investigar los casos de infección crónica en el caso de persistir los títulos altos de anticuerpos de fase I, luego de 6 meses completado el tratamiento.

En Chile al comenzar con los análisis serológicos se estableció como un primer punto de corte una dilución de 1:32, principalmente relacionada con los primeros análisis realizados en Canadá, para luego de perfeccionada la técnica pasar a un punto de corte de 1:128 en los sueros utilizados para diagnóstico clínico (116). En la siguiente tabla se observan los puntos de corte utilizados para diagnóstico de fiebre Q en Chile.

**TABLA 1: DEFINICIONES DE CASO Y PUNTOS DE CORTE DE LABORATORIO PARA
DIAGNÓSTICO DE FIEBRE Q EN CHILE**

Fiebre Q	Características	Clasificación
Confirmado	Cumple definición de caso + Títulos de IgG o IgM de Fase II en IFI \geq 1:128, o IgM y/o IgG de Fase II con aumento de 4 títulos en muestras seriadas (2 o más) o seroconversión (muestra con títulos \geq 1:128 con muestras previas bajo ese punto de corte).	Fiebre Q Aguda
	Cumple con definición de caso + IgG de Fase II \geq 1:128 que se mantiene estable (variación, aumento o disminución hasta en 1 título) o decrece en período de al menos 1 mes.	Fiebre Q con exposición pasada
	Cumple con definición de caso + anticuerpos de Fase I \geq 1:128.	Fiebre Q Crónica
Caso probable	persona que cumple con la definición de caso, pero las pruebas de laboratorio no son concluyentes.	
Caso descartado	persona con serología de laboratorio no reactiva en primera y segunda muestra mediante técnica ELISA o IFI.	Negativo

Fuente: Instituto de Salud Pública de Chile

Pronóstico de la enfermedad.

En los casos de fiebre Q aguda, los títulos de IFI alcanzan su máximo nivel a las 4 u 8 semanas luego del inicio de síntomas de la enfermedad y luego disminuyen gradualmente en el curso de 1 año (117). Los análisis mediante ELISA pueden incluso detectar anticuerpos por hasta 5 años después de un episodio agudo (118). Los análisis mediante FC e IFI pueden combinarse para el seguimiento de los pacientes, ya que se ha observado que una caída en los títulos de FC a menudo implica resolución de la enfermedad y ocurrirían antes de la baja de los títulos mediante IFI. La observación de títulos altos de anticuerpos de fase I, a pesar del tratamiento adecuado, o la reaparición de estos anticuerpos debería levantar la sospecha de un posible caso de fiebre Q crónica. Los pacientes con anomalías vasculares o de válvulas cardíacas, inmunodeprimidos y embarazadas deberían repetir la serología de *C. burnetii* en casos de episodios de fiebre Q aguda o episodios prologados de fiebre o fiebre sin foco conocido. En estos casos debería

realizarse un seguimiento por al menos 6 meses. Durante el tratamiento, se deben hacer seguimientos serológicos mensuales durante 6 meses y luego cada 3 meses. Esto debido a que los niveles de anticuerpos decaen muy lentamente. Cuando se observan anticuerpos de tipo IgM, estos desaparecen primero y luego los anticuerpos de tipo IgA, pero los títulos de anticuerpos de IgG se mantienen positivos por años. El tratamiento antibiótico puede ser detenido luego de 18 meses a 3 años si los títulos de IgG de fase I realizados mediante IFI se mantienen bajo diluciones de 1:400 y los títulos de IgA se mantienen no detectables (119).

Tratamiento

Debido a las variadas formas de presentación clínica de la fiebre Q, no existe una sola estrategia de tratamiento. Cada situación requiere manejo específico y seguimiento. En los casos de infección primaria, luego de realizado el diagnóstico se debe inmediatamente evaluar por potenciales factores de riesgo y complicaciones para luego escoger un tratamiento profiláctico con doxiciclina (200 mg/día) e hidroxiquina (600 mg/día) para así prevenir la progresión a infección persistente y focalizada. Un estudio retrospectivo realizado por Dijkstra et al. Durante el brote de los Países bajos confirmó que el tratamiento con doxiciclina, una fluoroquinolona, claritromicina o cotrimoxazol estaba asociado con un riesgo menor de hospitalización comparado con los pacientes que fueron tratados con betalactámicos o azitromicina (120). El mismo estudio mostró que un retraso en el inicio del tratamiento por más de 7 días estaba asociado a una mayor tasa de hospitalización. La duración estándar del tratamiento es de 14 días.

En cuanto a las infecciones vasculares y endocarditis un diagnóstico temprano ayudaría a iniciar prontamente la terapia antibiótica y decidir si se requiere tratamiento quirúrgico. El tratamiento debería combinar doxiciclina (200 mg/día) con hidroxiquina (200 mg/3 veces al día). La hidroxiquina es necesaria para aumentar el pH en la vacuola pseudolisosomal para restablecer la actividad de la doxiciclina (121). Se recomienda el tratamiento con endocarditis de válvula nativa durante 18 meses y en pacientes con endocarditis de prótesis de válvula durante 24 meses. Un tratamiento más largo puede realizarse en caso de que la baja en 4 títulos, títulos de IgG e IgA e IgM de fase 2 no ocurran. El monitoreo serológico debe realizarse cada 3 meses durante el tratamiento. Para las infecciones vasculares no hay guías de consenso para el tratamiento, sin embargo, un estudio en 2007 sugiere que la resección quirúrgica del tejido infectado está asociada con recuperación (122). El 25% de los pacientes de esta cohorte fallecieron a los 3 años de seguimiento y los pacientes que murieron tuvieron una menor duración de tratamiento (media de 10 meses), menor frecuencia de tratamiento quirúrgico y más frecuencia de ruptura vascular. Por lo tanto, el tratamiento con doxiciclina e

hidroxicloroquina debe ser por la menos durante 24 meses. El seguimiento serológico debe seguir el mismo patrón que con endocarditis.

En el caso de embarazadas y niños, ellos requieren tratamiento específico. Un estudio de cohorte retrospectivo comparó los resultados obstétricos en 16 embarazadas que recibieron tratamiento de largo plazo con cotrimoxazol versus 37 embarazadas que no recibieron tratamiento. Complicaciones obstétricas fueron observadas en 81,1% de las mujeres embarazadas sin tratamiento versus un 43,9% de mujeres embarazadas que recibieron el tratamiento al largo plazo con cotrimoxazol ($p=0.009$) (123). Además, este tratamiento redujo la tasa de placentitis y la progresión a una fase crónica. Es importante recalcar que cotrimoxazol es un antagonista del ácido fólico, por lo que debe considerarse la suplementación con ácido fólico durante el primer trimestre de embarazo. Luego del tratamiento, debe realizarse seguimiento serológico hasta los 24 meses para detección de progresión a cronicidad. Si se detecta infección persistente durante el embarazo, el tratamiento debe iniciarse y mantener hasta el parto. Luego puede modificarse el tratamiento a doxiciclina e hidroxicloroquina. En caso de diagnóstico en el periodo de periparto, no se recomienda amamantar debido a la posible transmisión al recién nacido. En niños se utiliza igualmente doxiciclina en dosis pediátricas y por el mismo periodo de días que en adultos.

Brote de fiebre Q en Chile

A mediados de julio de 2017 se reportó un brote de infección respiratoria aguda inusitada, con afectación de un grupo de familiares y trabajadores del ámbito pecuario y en personal de salud en la provincia de Osorno, región de Los Lagos. El caso primario fue un hombre de 32 años, trabajador de una lechería con inicio de síntomas el 15 de julio de 2017 (124). Se realizó una investigación de campo epidemiológico, ambiental y de salud ocupacional. A los contactos/expuestos se les realizó seguimiento clínico-epidemiológico por el periodo máximo de síntomas observado.

Un análisis detallado de los casos permitió identificar que el cuadro clínico se iniciaba con fiebre elevada mayor a 38,5°C y en algunos casos mayor a 40°C, asociada a mialgias intensas, síntomas gastrointestinales principalmente náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea, cefalea y en algunos casos neumonía, esta última complicación se presenta entre el 4° y 7° día de evolución.

En el análisis etiológico, se identificó como agente altamente probable a *C. burnetii*, según los resultados de estudios serológicos realizados en el Laboratorio de Referencia Internacional en Canadá.

En agosto de 2018 se realizó una revisión clínico-epidemiológica de todos los casos ingresados a la vigilancia, contando con un reciente algoritmo de laboratorio de ISP,

el cual entregó nuevos puntos de corte para la interpretación de resultados. Los criterios de clasificación aplicados fueron los siguientes:

Caso Sospechoso: persona de cualquier edad que presente: fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ + mialgia + cefalea + estar asociado a uno o más de los siguientes signos, síntomas o diagnósticos: Tos o neumonía, náuseas, vómitos o diarrea, hepatitis o pruebas hepáticas alteradas. + trabajar en lugares de riesgo o regiones con producción pecuaria, que cumpla con una o más de las siguientes características: Trabaje en ambiente pecuario (bovino, ovino, caprino) o haber consumido productos de origen animal crudos o ser un contacto de un caso en investigación (familiar, personal de salud u otro).

Caso confirmado de fiebre Q aguda: Cumple definición de caso + Títulos de IgG o IgM de Fase II en IFI $\geq 1:128$, o IgM y/o IgG de Fase II con aumento de 4 títulos en muestras seriadas (2 o más) o seroconversión (muestra con títulos $\geq 1:128$ con muestras previas bajo ese punto de corte).

Caso confirmado de exposición pasada a fiebre Q: Cumple con definición de caso + IgG de Fase II $\geq 1:128$ que se mantiene estable (variación, aumento o disminución hasta en 1 título) o decrece en período de al menos 1 mes.

Caso confirmado de fiebre Q crónica: Cumple con definición de caso + anticuerpos de Fase I $\geq 1:128$.

Al 12 de febrero de 2019, se reportaron según el sitio on-line de Epidemiología del Ministerio de Salud de Chile 346 casos ingresados a vigilancia de Fiebre Q, de los cuáles:

134 casos se encontraban confirmados, divididos en 59 con resultado de laboratorio positivo (30 agudos y 3 crónicos y 26 con Exposición pasada. Se reclasificaron 2 casos previamente clasificados como exposición pasada luego de repetición de exámenes) y 75 (22%) por nexo o seroconversión (42 por nexo epidemiológico y 33 por laboratorio). 45 casos (13% del total) se encontraban pendientes de resultados de laboratorio (período de latencia de alrededor de 6 semanas hasta contar con los resultados de la segunda muestra de convalecencia). Por último, 167 casos (48% del total) se encontraban descartados a la fecha, 26 casos por identificación de Rickettsias y negativo a fiebre Q y 141 casos negativos por laboratorio y sin nexo epidemiológico.

Los casos se presentaron desde julio de 2017 a la última fecha del informe (febrero 2019), con un aumento a partir de la semana epidemiológica (SE) 35, y un alza entre las SE 44 y 48 de ese año. Desde los meses de enero y febrero de 2018 se presentó un bajo número de casos notificados; sin embargo, se observó una reactivación en la notificación a partir de marzo con casos confirmados para luego mantenerse con confirmaciones semanales hasta la SE 34 del 2019.

Notificación

Al comenzar con la detección del brote de infección aguda respiratoria inusitada, se reportó en la modalidad inmediata de acuerdo con la normativa vigente de esa fecha que era el DS N 158 (125) de octubre de 2004 que regula la notificación de enfermedades transmisibles del Ministerio de Salud. Consideró los casos sospechosos y confirmados. Según el modelo de vigilancia, todos los establecimientos de salud, tanto públicos como privados, deben informar al epidemiólogo de la SEREMI (oficina provincial o regional, según corresponda) la ocurrencia de enfermedades de notificación obligatoria (entre las que se encuentran los brotes de enfermedades infecciosas).

Frente a un caso sospechoso (regiones de Los Lagos, Los Ríos y Araucanía) o brote (en cualquier región del país), por esta causa, se debía informar de inmediato a la SEREMI de Salud correspondiente, quien notificará al Departamento de Epidemiología del MINSAL. Los casos confirmados deben ser notificados por el médico tratante a la SEREMI de Salud a través del boletín ENO el mismo día de la confirmación.

Actualmente y mediante la modificación de este último decreto y la oficialización del DS N 7, fiebre Q es una enfermedad sujeta a la modalidad de vigilancia diaria. Esta vigilancia es de notificación obligatoria, universal, ante caso confirmado por laboratorio. A sí mismo, la sospecha de brote por esta causa es de notificación inmediata a la SEREMI de Salud que corresponda y desde esta al MINSAL (126).

Al año 2020 se han notificado 80 casos confirmados de fiebre Q en Chile, observándose en muchos casos que las sospechas resultan positivas a otros agentes con similares características de presentación clínica como lo es Rickettsiosis o Psitacosis, que también son zoonosis emergentes en nuestro país.

Pregunta de investigación.

¿Cómo se relacionan las variables de caso sospechoso de fiebre Q y su probabilidad de confirmarse mediante IFI en el brote de fiebre Q de 2017 y 2018 en las regiones de Los Lagos, Los Ríos y Araucanía?

El diagnóstico oportuno es fundamental, no solo para realizar el seguimiento del caso clínico y su tratamiento, sino también para tomar las acciones de control zoonótico-ambiental y disminuir el impacto en la comunidad que suponen los brotes de fiebre Q.

Entregar directrices eficaces para la identificación oportuna de casos sospechosos puede contribuir a predecir con mayor certeza quiénes de ellos tienen mayores posibilidades de llegar a confirmarse como casos de Fiebre Q.

La necesidad de contar con una definición de caso sospechoso con mayores probabilidades de confirmarse positivo mediante IFI resulta importante para la toma de decisiones más acertadas para el control de un posible brote y frenar la cadena de transmisión.

Hipótesis

Las variables relacionadas con la exposición a la fuente de contagio utilizadas en la definición de caso sospechoso en el brote de fiebre Q de 2017 y 2018 en las regiones de Los Lagos, Los ríos y Araucanía, tienen mayor relación con un resultado confirmatorio de fiebre Q en comparación a las variables sintomáticas respiratorias.

Objetivo general de investigación

Describir la asociación entre las variables que componen la definición de caso sospechosos y su probabilidad para confirmarse mediante IFI en el brote de fiebre Q de 2017 y 2018 en las regiones de Los Lagos, Los Ríos y Araucanía.

Objetivos específicos

1. Realizar una descripción de la información de la base de datos generada a través de la notificación obligatoria de casos sospechosos en el brote de fiebre Q durante los años 2017 y 2018 en las regiones de Los Lagos y Los Ríos y Araucanía.
2. Determinar la asociación de las variables que componen la definición de caso sospechoso y su confirmación mediante IFI en el brote de fiebre Q durante los años 2017 y 2018 en las regiones de Los Lagos y Los Ríos y Araucanía.
3. Analizar modelos univariados y multivariados de caso sospechoso y su probabilidad de ser confirmado de fiebre Q mediante IFI dada las variables de la definición de caso sospechoso utilizadas en el brote de fiebre Q durante los años 2017 y 2018 en las regiones de Los Lagos y Los Ríos y Araucanía.
4. Proponer una nueva definición de caso sospechoso para el brote de fiebre Q de acuerdo con los hallazgos obtenidos en el punto 3.

Metodología.

Diseño del estudio.

Se describen los casos y su asociación entre las variables de la definición de caso sospechoso utilizado en el brote de fiebre Q y un resultado positivo a fiebre Q a través de su Gold estándar (IFI), mediante un estudio de casos y controles retrospectivo, utilizando la totalidad de las notificaciones de las sospechas (mediante notificación inmediata) recolectadas durante los años 2017 y 2018 como parte de la investigación de un brote de fiebre Q en las regiones de Los Lagos, Los Ríos y Araucanía.

Periodo de análisis

Se recolectaron mediante el sistema de vigilancia del Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud, todas las notificaciones de sospecha de fiebre Q recibidas entre el año 2017 (mediado de julio) hasta diciembre de 2018. Esto debido a que en este periodo es donde se concentró la mayor cantidad de casos disponibles para análisis a raíz del brote ocurrido en Los Lagos, Los Ríos y Araucanía durante 2017 y 2018.

Definición de caso aplicada

Caso Sospechoso: persona de cualquier edad que presente: fiebre $>38,5^{\circ}\text{C}$ + mialgia + cefalea + estar asociado a uno o más de los siguientes signos, síntomas o diagnósticos: Tos o neumonía, náuseas, vómitos o diarrea, hepatitis o pruebas hepáticas alteradas. + trabajar en lugares de riesgo o regiones con producción pecuaria, que cumpla con una o más de las siguientes características: Trabaje en ambiente pecuario (bovino, ovino, caprino) o haber consumido productos de origen animal crudos o ser un contacto de un caso en investigación (familiar, personal de salud u otro).

Caso confirmado de fiebre Q aguda: Cumple definición de caso + Títulos de IgG o IgM de Fase II en IFI $\geq 1:128$, o IgM y/o IgG de Fase II con aumento de 4 títulos en muestras seriadas (2 o más) o seroconversión (muestra con títulos $\geq 1:128$ con muestras previas bajo ese punto de corte).

Caso confirmado de exposición pasada a fiebre Q: Cumple con definición de caso + IgG de Fase II $\geq 1:128$ en IFI, que se mantiene estable (variación, aumento o disminución hasta en 1 título) o decrece en período de al menos 1 mes.

Caso confirmado de fiebre Q crónica: Cumple con definición de caso + anticuerpos de Fase I $\geq 1:128$ en IFI.

Caso descartado: persona con serología de laboratorio no reactiva en primera y segunda muestra mediante técnica IFI. Se considera como punto de corte una dilución menor de 1:16.

Los casos fueron confirmados y descartados en el instituto de Salud Pública.

Operacionalización de variables

Las variables solicitadas para las estimaciones propuestas comprenden para cada notificación lo siguiente:

TABLA 2: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variables	Definición	Escala	Tipo	Descripción
N° de caso	Registro de la identificación del caso	Cuantitativa	Discreta	
Fecha de Notificación	Registro de la fecha de la notificación del caso	Cuantitativa	Discreta	DD/MM/AAAA
Edad	Registro de la edad del caso	Cuantitativa	Discreta	Años
Grupo de Edad	Registro del grupo de edad en que se encuentra el registro agrupado en decenios	Cualitativa	Ordinal	0-9 años =1 10-19 años =2 20-29 años =3 30-39 años =4 40-49 años =5 50-59 años =6 60 y más años =7
Sexo	Código que identifica el sexo del caso	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Femenino =1 Masculino =2
Fecha inicio de síntomas	Registro de la fecha de inicio de síntomas del caso	Cuantitativa	Discreta	DD/MM/AAAA
SE inicio de síntomas	Registro de la semana epidemiológica de inicio de síntomas del caso	Cuantitativa	Discreta	

Año inicio de síntomas	Registro del año de inicio de síntomas del caso	Cuantitativa	Discreta	AAAA
Región	Registro de la región que notifica el caso	Cualitativa	Nominal	Araucanía=1 Los Lagos=2 Los Ríos=3
Ocupación	Registro con el cual se codifica si el caso tiene relación con actividad pecuaria, salud, familiar u otras	Cualitativa	Nominal	Familiar = 1 Otro =2 Pecuario =3 Personal de Salud=4
Región posible infección	Registro de la región de posible infección	Cualitativa	Nominal	Araucanía=1 Los Lagos=2 Los Ríos=3
Clasificación Fiebre Q	Registro del caso de acuerdo con su resultado de todas las serologías de laboratorio	Cualitativa	Nominal	Fiebre Q exposición pasada =1 Fiebre Q Aguda =2 Fiebre Q crónica =3 Negativo=4
Contacto con bovinos últimos meses	Código que identifica si el caso tuvo contacto con bovinos en el último mes previo al inicio de síntomas	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Uso de EPP durante el trabajo	Código que identifica el uso de EPP del caso	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Contacto con trabajador pecuario	Código que identifica si el caso tuvo contacto con trabajadores pecuarios en el último mes previo al inicio de síntomas	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Contacto con enfermo o fluidos	Registro que identifica si el caso tuvo contacto con enfermos o fluidos de enfermos en el mes previo al inicio de síntomas	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0

Consumo Alimentos de Riesgo	Registro que identifica si el caso consumió productos lácteos o cárneos en el mes previo al inicio de síntomas	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Vivir en un radio de 2 Km a predio pecuario	Registro que identifica si el caso vive dentro de un radio de 2 Km a un predio pecuario	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Embarazo	Código que identifica si el caso se encontraba embarazada	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Alcohol	Código que identifica si el caso consume alcohol	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Tabaco	Código que identifica si el caso consume tabaco	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Comorbilidad	Código que identifica si el caso presenta comorbilidades	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Fecha 1° consulta	Registro de la fecha de la primera consulta del caso	Cuantitativa	Discreta	DD/MM/AAAA
Fiebre	Código que identifica si el caso presento fiebre	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Cefalea	Código que identifica si el caso presento cefalea	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Mialgia	Código que identifica si el caso presento mialgia	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Diarrea	Código que identifica si el caso presento diarrea	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Náuseas, Vómitos u otro GI	Código que identifica si el caso presento náuseas, vómitos u otro síntoma Gastrointestinal	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0

Pruebas hepáticas alteradas	Código que identifica si el caso presento pruebas de TGO y TGP alteradas	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Tos	Código que identifica si el caso presento tos	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Dificultad Respiratoria	Código que identifica si el caso presento dificultad respiratoria	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Rx Alterada	Código que identifica si el caso presento alteraciones en su radiografía	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Dg Neumonía	Código que identifica si el caso presento diagnóstico de neumonía	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
Hospitalizado/ Ambulatorio	Registro que identifica si el caso se atendió de forma ambulatoria o se hospitalizó	Cualitativa	Nominal	Ambulatorio=1 Hospitalizado=2
Tratamiento Doxiciclina	Código que identifica si el caso se trató con doxiciclina	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
UPC/UCI	Registro de la gravedad el caso mediante el ingreso a UCI o UPC	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
VM	Registro de la gravedad el caso mediante el uso de Ventilación Mecánica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0
ResultadoLAB —	Variable creada para análisis de resultados positivos y negativos de fiebre Q	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Positivo=1 Negativo=0
DefCaso1	Variable creada y que agrupa los siguientes criterios inclusivos obligatorios y alternativos respectivamente: (Fiebre==1 & Cefalea==1 &	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si=1 No=0

Mialgia==1) &
(Tos==1 |
Ocupación==3 |
dg_neumonia==1 |
Sintomas_GI==1 |
hepáticoalt==1 |
Diarrea==1 |
Contacto_bovinos_ult
imo_mes==1 |
contacto_trabajador_
pecuario==1 |
contacto_con_enferm
o_fluidos==1 |
consumo_alimentos_
de_riesgo==1 |
vivir_radio_2Km_pec
uario==1)

Fuente: elaboración propia

Plan de análisis

Se analiza la base de datos que contiene 336 registros para revisión y posterior análisis de la definición de caso. Se realiza un análisis descriptivo de los casos. Se analiza la asociación entre las variables mediante regresión logística multivariada. Se consideran como casos confirmados a fiebre Q todos los resultados positivos a fiebre Q independiente de si son fiebre Q aguda, exposición pasada o crónica.

Se analizarán las asociaciones entre las variables de la definición de caso sospechoso mediante análisis multivariado (regresión logística) aplicando modelamiento *stepwise*.

Se utiliza para la recolección de los datos y confección de la base de datos software Excel (versión 2110) y para los análisis estadísticos el software de Stata/lc 15 (2017).

Consideraciones éticas

Se solicitaron mediante requerimiento de transparencia (Registro: AO001T0015499) al Ministerio de Salud de Chile, los datos de las notificaciones de fiebre Q de los años 2017, 2018 y 2019 de las regiones de Los Lagos, Los Ríos y Araucanía, para analizar la asociación de variables de la definición de caso sospechoso.

De acuerdo con las consideraciones de la Ley 19.628 no se viola la confidencialidad ni se tiene acceso a datos sensibles de los registros.

Resultados

Se analizan los 336 registros disponibles (notificaciones), que consideran las regiones de Los Lagos, Los Ríos y Araucanía. No se observan datos de otras regiones, ya que el brote se encontró circunscripto a regiones pecuarias como lo son las regiones mencionadas anteriormente (Figura 2).

FIGURA 2: REGIONES AFECTADAS POR BROTE DE FIEBRE Q DURANTE LOS AÑOS 2017-2018 EN CHILE



Se observan 336 casos sospechosos de fiebre q en estas regiones, de los cuales el 21,7% tiene un resultado **positivo** a fiebre Q.

TABLA 3: CLASIFICACIÓN DE CASOS DE BROTE DE FIEBRE Q EN LOS LAGOS, LOS RÍOS Y ARAUCANÍA AÑOS 2017-2018

Clasificación	Frecuencia	%
Fiebre Q Positivos	73	21,7
Fiebre Q Negativos	263	78,3
Total	336	100

Fuente: Epidemiología Ministerio de Salud
Elaboración propia

Al desglosarlo por las regiones afectadas se observa que la región que más casos confirmó fue la región de los lagos con 65 casos confirmados. En la tabla 4 que del total de casos de Los Lagos el 26% obtuvo un resultado confirmatorio para fiebre Q (Tabla 4), así como también registraron las mayores tasas de incidencia durante los dos años reportados (Tabla 5).

TABLA 4: CLASIFICACIÓN DE CASOS CONFIRMADOS DE FIEBRE Q SEGÚN REGIÓN DE PROCEDENCIA, AÑOS 2017-2018

Región	Positivo a fiebre Q	%	Total testeados
Araucanía	1	4,4	23
Los Lagos	65	26	255
Los Ríos	7	12,1	58
Total	73	22	336

Fuente de datos: Epidemiología Ministerio de Salud de Chile
Elaboración propia

TABLA 5: TASA DE INCIDENCIA DE CASOS CONFIRMADOS DE FIEBRE Q SEGÚN REGIÓN DE PROCEDENCIA, AÑOS 2017-2018

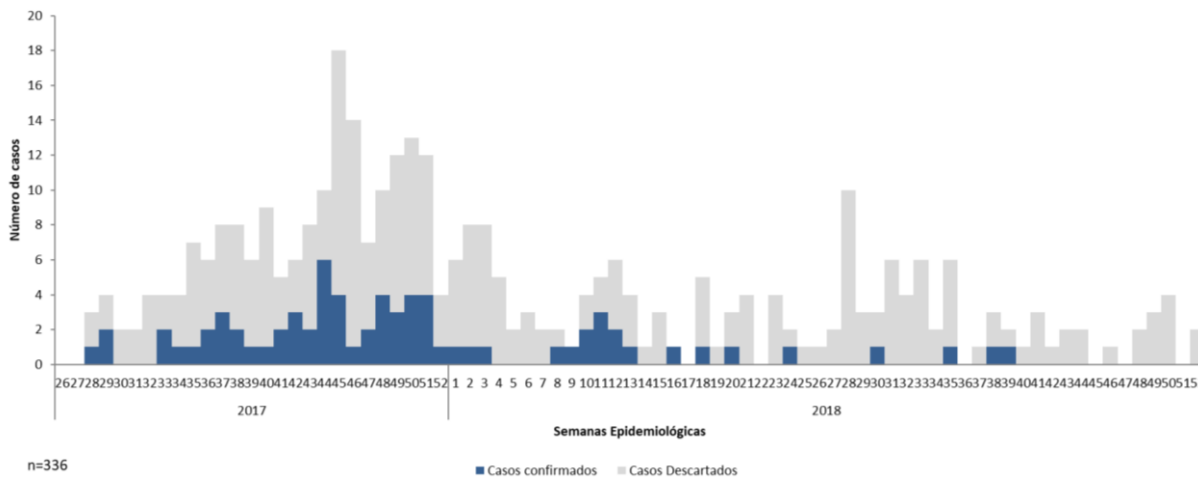
Región / Año	2017	Tasa x 100.000 hbtes.	2018	Tasa x 100.000 hbtes.
Araucanía	1	0,10	0	0,00
Los Lagos	46	5,39	19	2,21
Los Ríos	5	0,01	2	0,48
Total general	52	2,30	21	0,92

Fuente de datos: Epidemiología Ministerio de Salud de Chile, población INE 2017, 2018
Elaboración propia

En cuanto a la presentación de los casos de acuerdo con su fecha de inicio de síntomas se observa que los casos confirmados (positivos, representados como barras azules apiladas) partieron originalmente en la semana epidemiológica (SE) 28 del año 2017 y se confirmaron hasta la SE 39 del 2018. Se observó un clúster

menor de casos en las SE 8 a la 13 de 2018. Las barras grises apiladas representan los casos descartados (Negativos) en la Figura 3.

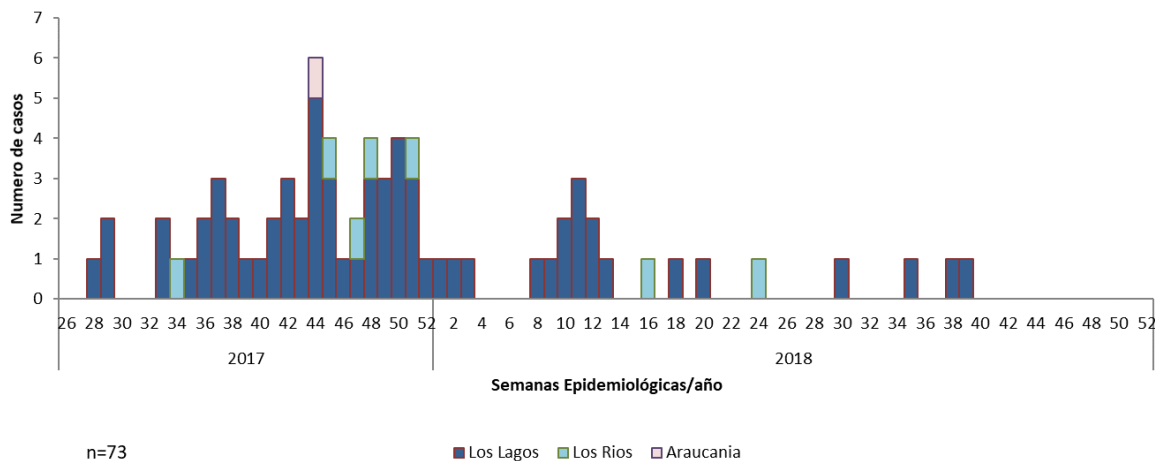
FIGURA 3: CURVA EPIDÉMICA DE CASOS DE BROTE DE FIEBRE Q EN LOS LAGOS, LOS RÍOS Y ARAUCANÍA, AÑOS 2017-2018



Fuente de datos: Epidemiología Ministerio de Salud de Chile
Elaboración propia

Durante la evolución del brote, los casos positivos se presentaron desde 2017 al 2018 en Los Lagos y Los Ríos. Solo se presentó un caso positivo en Araucanía durante el 2017 (Figura 4).

FIGURA 4: CURVA EPIDÉMICA DE BROTE DE FIEBRE Q SEGÚN REGIÓN DE PROCEDENCIA, CHILE, AÑOS 2017-2018



Fuente de datos: Epidemiología Ministerio de Salud de Chile
Elaboración propia

En la tabla 6 se describen las características de la totalidad de los casos sospechosos estudiados (n=336). Predominan las sospechas en hombres adultos, que presentaron fiebre, cefalea, tos y mialgia principalmente. Sobre el 20% y menos del 30% de estos casos sintomáticos se confirmaron como positivos a fiebre Q. Dentro de las 336 sospechas, 251 personas fueron atendidas de forma ambulatoria y 83 personas se hospitalizaron con diversos grados de gravedad, en donde 4 personas requirieron ventilación mecánica. El 65% de las sospechas fue tratada con Doxiciclina. Un 76% de las sospechas tuvo contacto con bovinos y solo el 24% de los casos sospechosos que declararon tener contacto con bovinos resultó positivo a fiebre Q. Es importante destacar que se incluye esta variable como requisito para cumplir con la definición de caso. Otras variables como pruebas hepáticas alteradas, el consumo de alimentos de riesgo (lácteos no pasteurizados o cárneos) o el contacto con enfermos o fluidos se observan con gran cantidad de datos faltantes en muchos registros (datos “missing”) (Tabla 7).

TABLA 6: CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS SOSPECHOSOS DE BROTE DE FIEBRE Q, LOS LAGOS, LOS RÍOS Y ARAUCANÍA, AÑOS 2017-2018

Características	Positivo fiebre Q Total N (%)	Negativo fiebre Q Total N (%)	p-Valor	Total
Edad media (rango)	39 (15-84)	40 (2-86)	0,17	336
Sexo Masculino	61 (84)	205 (78)	0,30	266
Factores de riesgo				
Tabaco	12 (16,4)	50 (19)	0,14	62
Alcohol	14 (19,2)	69 (26,2)	0,08	83
Embarazo	1 (1,4)	2 (0,8)	0,64	3
Comorbilidad presente	10 (14,0)	55 (21,0)	0,33	65
Síntomas				
Fiebre	67 (92,0)	234 (89,0)	0,65	301
Cefalea	65 (89,0)	217 (83,0)	0,36	282
Mialgia	65 (89,0)	233 (89,0)	0,87	298
Diarrea	26 (36,0)	85 (32,3)	0,76	111
Otros Síntomas Gastrointestinales	35 (48,0)	135 (51,3)	0,75	170
Pruebas Hepáticas alteradas	15 (21,0)	42 (16,0)	0,13	57
Tos	49 (67,1)	186 (70,7)	0,71	235
Dificultad Respiratoria	30 (41,1)	90 (34,2)	0,47	120
Diagnóstico de Neumonía	27 (37,0)	84 (32,0)	0,26	111

Gravedad				
Ambulatorios	55 (75,3)	196 (75,0)	0,76	251
Hospitalizados	18 (25,0)	65 (24,7)	0,76	83
Ingreso a UCI/UPC	3 (4,1)	7 (3,0)	0,54	10
Uso de Ventilación Mecánica	2 (3,0)	2 (1,0)	0,22	4
Tratamiento				
Uso de Doxiciclina	56 (77,0)	162 (61,6)	0,03	218
Exposición de riesgo				
Ocupación Pecuaria	61 (84,0)	194 (74,0)	0,27	255
Personal de Salud	2 (3,0)	9 (3,4)	0,27	11
Contacto con Bovinos	66 (90,4)	196 (75,0)	0,01	262
Contacto con trabajador pecuario	39 (53,4)	125 (48,0)	0,15	164
Uso de Elementos de Protección Personal (EPP)	60 (82,2)	182 (72,5)	0,09	242
Consumo de alimentos de riesgo	14 (19,2)	52 (20,0)	0,15	66
Contacto con enfermos o sus fluidos	7 (10,0)	50 (19,0)	0,03	57
Vivir dentro de un radio de 2km a un recinto pecuario	53 (73,0)	145 (55,1)	0,02	198

Fuente de datos: Epidemiología Ministerio de Salud de Chile
Elaboración propia

TABLA 7: COMPLETITUD DE LOS REGISTROS PARTA VARIABLES DE EXPOSICIÓN, SINTOMATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE LOS CASOS SOSPECHOSOS DE BROTE DE FIEBRE Q, LOS LAGOS, LOS RÍOS Y ARAUCANÍA, AÑOS 2017-2018

VARIABLES	Formulario indica "si" n (%)	Datos vacíos (Missing) n (%)
Factores de riesgo		
Tabaco	62 (18,5)	12 (3,6)
Alcohol	83 (24,7)	10 (3)
Embarazo	3 (0,1)	1 (0,3)
Comorbilidad presente	65 (19,4)	7 (2,1)
Síntomas		
Fiebre	301 (89,6)	2 (1)
Cefalea	282 (84)	4 (1,2)
Mialgia	298 (88,7)	1 (0,3)
Diarrea	111 (33)	1 (0,3)
Otros Síntomas Gastrointestinales	170 (50,6)	1 (0,3)
Pruebas Hepáticas alteradas	57 (17)	178 (53)
Tos	235 (70)	1 (0,3)
Dificultad Respiratoria	120 (35,7)	3 (1)
Diagnóstico de Neumonía	111 (33)	8 (2,4)
Exposición de riesgo		
Ocupación Pecuaria	255 (75,9)	0
Contacto con Bovinos en el último mes	262 (78)	9 (2,7)
Uso de Elementos de Protección Personal (EPP)	242 (72)	12 (3,6)
Contacto con trabajador pecuario	164 (48,8)	12 (3,6)
Consumo de alimentos de riesgo	66 (19,6)	13 (3,9)
Contacto con enfermos o sus fluidos	57 (17)	11 (3,)
Vivir dentro de un radio de 2km a un recinto pecuario	198 (59)	42 (12,5)

Fuente de datos: Epidemiología Ministerio de Salud de Chile
Elaboración propia

Asociación entre variables que componen la definición de caso y resultado positivo a fiebre Q.

Los registros que cumplen la definición de caso sospechoso, es decir, una persona de cualquier edad que presente: fiebre + mialgia + cefalea + estar asociado a uno o más de los siguientes signos, síntomas o diagnósticos: Tos o neumonía, náuseas, vómitos o diarrea, hepatitis o pruebas hepáticas alteradas. + trabajar en lugares de riesgo o regiones con producción pecuaria, que cumpla con una o más de las siguientes características: Trabaje en ambiente pecuario (bovino, ovino, caprino) o haber consumido productos de origen animal crudos o ser un contacto de un caso en investigación (familiar, personal de salud u otro). Se analizan en la siguiente tabla.

TABLA 8: TABLA DE CONTINGENCIA DE CASOS Y CONTROLES DE BROTE DE FIEBRE Q, LOS LAGOS, LOS RÍOS Y ARAUCANÍA, AÑOS 2017-2018

	Positivo fiebre Q Total n (%)	Negativo fiebre Q Total n (%)	Total
Cumple Definición de Caso	56 (24)	182 (77)	238
No cumple Definición de Caso	17 (17)	81 (83)	98
Total	73 (22)	263 (78,3)	336

Valor p=0,212

Fuente de datos: Epidemiología Ministerio de Salud de Chile
Elaboración propia

Dentro de los registros que cumplen con la definición de caso, los 238 registros cumplen con los tres criterios obligatorios de fiebre, cefalea y mialgias. De la totalidad de los registros (n=336) solo se observaron 5 registros (1,5%) con campos *missing* en las variables obligatorias, de ellos solo 1 con resultado positivo a fiebre Q.

En el caso de las variables no obligatorias vemos que las variables que tienen mayor frecuencia de casos positivos son “contacto con bovinos”, “ocupación pecuaria”, “vivir dentro de un radio de 2 km a un recinto pecuario” y “tos”. (Tabla 9)

TABLA 9: CARACTERIZACIÓN DE CASOS POSITIVOS A FIEBRE Q Y QUE CUMPLEN CON CRITERIOS DE DEFINICIÓN DE CASO SOSPECHOSO. BROTE DE FIEBRE Q, LOS LAGOS, LOS RÍOS Y ARAUCANÍA, AÑOS 2017-2018

Casos que cumplen definición de caso	Positivo fiebre Q Total N (%)
Síntomas	
Fiebre	56 (100)
Cefalea	56 (100)
Mialgia	56 (100)
Diarrea	21 (38)
Otros Síntomas Gastrointestinales	29 (52)
Tos	41 (73)
Dificultad Respiratoria	28 (50)
Pruebas hepáticas alteradas	15 (27)
Diagnóstico de Neumonía	22 (39)
Exposición de riesgo	
Ocupación Pecuaria	48 (86)
Contacto con Bovinos	53 (95)
Contacto con trabajador pecuario	27 (42)
Consumo de alimentos de riesgo	10 (18)
Contacto con enfermos o sus fluidos	4 (7)

Vivir dentro de un radio de 2km a un recinto pecuario	40 (71,4)
-------------------------------------------------------	-----------

Fuente de datos: Epidemiología Ministerio de Salud de Chile
Elaboración propia

Analisis univariado.

Se realiza el análisis de asociación entre cada una de las variables de la definición de caso y un resultado positivo a fiebre Q. Los resultados se resumen en la tabla 10. Dentro de estos modelos destacan los que tienen relación con las variables sexo, fiebre, cefalea, mialgia, diarrea, dificultad respiratoria, radiografía alterada, diagnóstico de neumonía, ocupación pecuaria, contacto con bovinos, contacto con trabajador pecuario y vivir dentro de un radio de 2 km a un recinto pecuario. Todas estas variables entregan OR con asociación de riesgo positivo para un resultado positivo de fiebre Q (mediante IFI). Destacan entre estas variables con valores significativos el contacto con bovinos ($p=0.02$) donde se observa un OR de 2,79 (IC95%:1,21-6,41).

TABLA 10: RESUMEN DE ANÁLISIS UNIVARIADO ENTRE VARIABLES DE DEFINICIÓN DE CASO SOSPECHOSO Y RESULTADO POSITIVO MEDIANTE IFI A FIEBRE Q. BROTE DE FIEBRE Q, LOS LAGOS, LOS RÍOS Y ARAUCANÍA, AÑOS 2017-2018

Variables definición de caso sospechoso fiebre Q	Resultado positivo a fiebre Q (IFI)	
	OR crudo (IC 95%)	Valor p
Sexo	1,438 (0,73-2,85)	0,30
Edad	0,995 (0,98-1,01)	0,60
Fiebre	1,290 (0,51-3,25)	0,59
Cefalea	1,840 (0,79-4,25)	0,16
Mialgia	1,011 (0,44-2,32)	0,98
Diarrea	1,15 (0,67-1,99)	0,61
Otros Síntomas Gastrointestinales	0,866 (0,52-1,46)	0,59
Tos	0,834 (0,48-1,46)	0,52
Dificultad Respiratoria	1,357 (0,80-2,31)	0,26
Rx alterado	1,105 (0,63-1,93)	0,35
Diagnóstico de Neumonía	1,194 (0,69-2,05)	0,52
Pruebas hepáticas Alteradas	0,978 (0,47-2,04)	0,96
Ocupación Pecuaria	3,04 (0,90-10,33)	0,08
Contacto con Bovinos	2,79 (1,21-6,41)	0,02
Consumo de alimentos de riesgo	0,903 (0,47-1,74)	0,76
Contacto con enfermos o sus fluidos	0,428 (0,19-0,99)	0,05
Contacto con trabajador pecuario	1,16 (0,69-1,95)	0,59

Vivir dentro de un radio de 2km a un recinto pecuario	1,827 (0,98-3,40)	0,06
Uso de EPP en el trabajo	1,75 (0,90-3,39)	0,10

Fuente de datos: Epidemiología Ministerio de Salud de Chile
Elaboración propia

Analisis multivariado.

Como ya se conoce que algunas variables de la definición de caso sospechoso tienen una asociación positiva con la probabilidad de obtener un resultado positivo a fiebre Q, se explorará en distintos modelos multivariados, utilizando las variables con asociación positiva (sin importar su significancia) la probabilidad de obtener un resultado positivo a fiebre Q. De forma primaria solo utilizaremos la sintomatología sin incluir los factores de riesgo (modelos A, B y C), luego agregaremos las variables de exposición de acuerdo con su asociación con un resultado positivo a fiebre Q (modelos D, E, F, G, y H). El resumen de estos análisis se observa en la tabla 11 y 12 respectivamente. Se observa que el modelo multivariado que mejor se ajusta a las variables de interés para un resultado positivo de fiebre Q utilizando criterios clínicos y de exposición es el modelo G. Este modelo contiene parámetros clínicos como cefalea, diarrea y síntomas respiratorios, además de asociaciones de exposición con mayor magnitud y significancia estadística (contacto con bovinos).

TABLA 11: RESUMEN DE ANÁLISIS MULTIVARIADO ENTRE VARIABLES DE DEFINICIÓN DE CASO SOSPECHOSO Y RESULTADO POSITIVO MEDIANTE IFI A FIEBRE Q. BROTE DE FIEBRE Q, LOS LAGOS, LOS RÍOS Y ARAUCANÍA, AÑOS 2017-2018

Variables definición de caso sospechoso fiebre Q	Modelo A		Modelo B		Modelo C	
	OR Ajustado (IC 95%)	Valor p	OR Ajustado (IC 95%)	Valor p	OR Ajustado (IC 95%)	Valor p
Sexo	1,307 (0,65-2,64)	0,46	1,308 (0,64-2,68)	0,46	1,306 (0,64-2,65)	0,46
Fiebre	1,128 (0,43-2,95)	0,81	0,952 (0,35-2,56)	0,92		
Cefalea	1,88 (0,77-4,57)	0,16	1,917 (0,77-4,74)	0,16	1,814 (0,76-4,32)	0,18
Mialgia	0,824 (0,34-1,98)	0,67	0,825 (0,34-2,03)	0,68		
Diarrea	1,173 (0,67-2,05)	0,58	1,214 (0,68-2,18)	0,51	1,220 (0,68-2,18)	0,5
Dificultad Respiratoria	1,450 (0,84-2,49)	0,18	1,317 (0,75-2,32)	0,34	1,316 (0,75-2,32)	0,34
Rx alterado			1,018 (0,48-2,17)	0,96	1,028 (0,48-2,19)	0,94
Diagnóstico de Neumonía			1,156 (0,53-2,51)	0,71	1,134 (0,53-2,45)	0,74

Fuente de datos: Epidemiología Ministerio de Salud de Chile
Elaboración propia

TABLA 12: RESUMEN DE ANÁLISIS MULTIVARIADO ENTRE VARIABLES DE DEFINICIÓN DE CASO SOSPECHOSO Y RESULTADO POSITIVO MEDIANTE IFI A FIEBRE Q. BROTE DE FIEBRE Q, LOS LAGOS, LOS RÍOS Y ARAUCANÍA, AÑOS 2017-2018

Variables definición de caso sospechoso fiebre Q	Modelo D		Modelo E		Modelo F		Modelo G		Modelo H	
	OR Ajustado (IC 95%)	Valor p	OR Ajustado (IC 95%)	Valor p	OR Ajustado (IC 95%)	Valor p	OR Ajustado (IC 95%)	Valor p	OR Ajustado (IC 95%)	Valor p
Sexo	0,923 (0,41-2,07)	0,85								
Cefalea	1,771 (0,74-4,26)	0,2	1,761 (0,73-4,25)	0,21	1,792 (0,75-4,30)	0,19	1,820 (0,76-4,37)	0,18	1,798 (0,74-4,39)	0,2
Diarrea	1,227 (0,68-2,20)	0,5	1,245 (0,69-2,25)	0,47	1,266 (0,70-2,28)	0,43	1,304 (0,72-2,36)	0,38	1,538 (0,83-2,86)	0,17
Dificultad Respiratoria	1,361 (0,77-2,42)	0,3	1,336 (0,75-2,39)	0,33	1,311 (0,74-2,33)	0,35	1,311 (0,74-2,33)	0,36	1,572 (0,83-2,86)	0,14
Rx alterado	1,08 (0,51-2,29)	0,83	1,219 (0,57-2,61)	0,61	1,227 (0,57-2,63)	0,6	1,237 (0,58-2,66)	0,6	1,055 (0,46-2,40)	0,9
Diagnóstico de Neumonía	1,149 (0,54-2,46)	0,72	1,084 (0,50-2,34)	0,84	1,106 (0,51-2,38)	0,8	1,060 (0,49-2,31)	0,88	1,060 (0,49-2,31)	0,89
Ocupación Pecuaria	2,80 (0,71-10,98)	0,14	1,413 (0,35-5,73)	0,63						
Contacto con Bovinos			3,000 (0,98-9,19)	0,06	3,000 (1,27-7,07)	0,01	3,03 (1,28-7,16)	0,01	2,564 (0,94-6,97)	0,07
Contacto con trabajador pecuario							1,337 (0,75-2,38)	0,32	1,460 (0,77-2,79)	0,25
Vivir dentro de un radio de 2km a un recinto pecuario									1,333 (0,63-2,84)	0,46

Fuente de datos: Epidemiología Ministerio de Salud de Chile
Elaboración propia

Analisis Stepwise

Con todos estos antecedentes, se realizará otra alternativa de análisis que buscará un modelo de regresión logística en donde las variables descritas anteriormente influyen en la probabilidad de obtener un resultado positivo a fiebre Q, según los datos del brote investigado en Los Lagos, Los Ríos y Araucanía, los años 2017-2018, para esto se propone el siguiente modelo de regresión logística múltiple:

$$\text{logit } P[y=1] = \beta_0 + \beta_1 \text{sexo} + \beta_2 \text{edad} + \beta_3 \text{fiebre} + \beta_4 \text{cefalea} + \beta_5 \text{mialgia} + \beta_6 \text{diarrea} + \beta_7 \text{síntomas GI} + \beta_8 \text{tos} + \beta_9 \text{dificultad respiratoria} + \beta_{10} \text{neumonía} + \beta_{11} \text{ocupación pecuaria} + \beta_{12} \text{contacto con bovino} + \beta_{13} \text{consumo de}$$

alimentos de riesgo + β_{14} contacto con enfermos o fluidos + β_{15} vivir dentro de un radio de 2Km a un recinto pecuario

Donde las variables β_0 a β_{15} corresponden a los coeficientes de regresión del modelo ajustado. La probabilidad de obtener un resultado positivo a fiebre Q viene dada por $y=1$. No se incluye en este modelo las pruebas hepáticas alteradas por la gran cantidad de datos *missing*. Además de que previamente el análisis univariado no entregó asociación positiva con esta variable y un resultado positivo a fiebre Q.

Se realizó un análisis *stepwise* para ver la asociación con estas variables utilizando como criterio para las asociaciones un valor p de 0,1, obteniendo como resultado un modelo que incluye la variable “Contacto con bovinos en el último mes” y “Dificultad respiratoria” con una correlación significativa.

Modelo 1.

$$\text{logit } P[y=1] = \beta_0 + \beta_1 \text{dificultad respiratoria} + \beta_2 \text{contacto con bovino}$$

Se observa que las chances de resultar positivo a fiebre Q son un 34% mayor en las sospechas que presentan dificultad respiratoria en comparación con aquellos que no declaran este signo clínico.

Por otra parte, el contacto con bovinos en el último mes previo al inicio de síntomas representa un 176% más de chances para contar con un resultado positivo a fiebre Q, en comparación con los que no declaran contacto con bovinos en el último mes. En este último caso, la asociación tiene mayor fuerza estadística que la dificultad respiratoria. En el análisis de asociación fue la única variable que presentaba una asociación positiva con significancia estadística.

Se realiza además regresión logística con la definición de caso utilizada en el brote de fiebre Q de 2017-2018 en las regiones de Los Lagos, Los Ríos y Araucanía.

Modelo 2.

$$\text{logit } P[y=1] = \beta_0 + \beta_1 \text{fiebre} + \beta_2 \text{cefalea} + \beta_3 \text{mialgia} + \beta_4 \text{diarrea} + \beta_5 \text{síntomasGI} + \beta_6 \text{tos} + \beta_7 \text{neumonía} + \beta_8 \text{ocupación pecuaria} + \beta_9 \text{contacto con bovino} + \beta_{10} \text{consumo de alimentos de riesgo} + \beta_{11} \text{contacto con enfermos o fluidos} + \beta_{12} \text{vivir dentro de un radio de 2Km a un recinto pecuario}$$

Se observa que la fiebre, mialgia, tos, síntomas gastrointestinales, contacto con enfermos o fluidos y consumir alimentos de riesgo, no representan un aumento en el riesgo de resultar positivo a fiebre Q. Dentro de las variables que presentaron mayor riesgo se encuentran cefalea, contacto con bovinos en el último mes, vivir en un radio dentro de 2 km a un recinto pecuario, diarrea y contacto con trabajador pecuario. Cabe señalar que no está incluida en esta regresión la variable de dificultad respiratoria.

Al contrastar los BIC del modelo 1 y modelo 2 (Tabla 14), se puede apreciar que el modelo generado mediante *stepwise* (modelo 1) predice de una manera más simplificada un resultado positivo a fiebre Q, tomando en consideración la variable “dificultad respiratoria”, por lo que esta variable debería estar incluida en la definición de caso sospechoso de fiebre Q y no se debería considerar remover la variable de exposición “contacto con bovinos en el último mes”. Por otro lado, cabe señalar que ambas variables por si solas en una zona rural no permitirían establecer claramente una sospecha de fiebre Q, pero la orientarían a la pesquisa de una enfermedad zoonótica con mayor probabilidad de luego confirmar un resultado positivo a fiebre Q.

En el caso de AIC podemos ver que el modelo 2, que es el que incorpora todas las variables (excepto “Dificultad respiratoria”) predeciría de mejor manera un resultado de fiebre Q con los datos disponibles para análisis, que también corresponden a los datos de un brote real, y que además es la mayor información con la que se dispone hasta la fecha en cuanto a sintomatología de casos positivos a fiebre Q.

En este último modelo se pueden apreciar que las variables “consumo de alimentos de riesgo” y “contacto con enfermo o fluidos” no tienen una asociación con un resultado positivo a fiebre Q, en tanto tener “contacto con un trabajador pecuario” y “vivir dentro de un radio de 2Km a un centro pecuario” si tienen mayor probabilidad de resultar positivo a fiebre Q en conjunto con las variables sintomáticas clínicas descritas en la definición de caso sospechoso. Por otro lado, al revisar estas variables tienen 4% y un 13% de datos *missing* o no completos en los registros, por lo que esta asociación podría ser mayor.

Propuesta de modelo para nueva definición de caso sospechoso de fiebre Q.

Por último, se realizan dos propuestas de modelo: el primero que incluye “dificultad respiratoria” a la definición de caso actual (modelo 3) y, un segundo modelo en donde solo se considerará la siguiente definición de caso: “fiebre, dificultad respiratoria y contactos con bovinos en el último mes” (modelo 4).

Se observa que AIC baja más su puntaje agregando “Dificultad respiratoria” a la definición actual (modelo 3). Para BIC se observa que el primer modelo sigue siendo

el mejor predictor para un resultado positivo de fiebre Q (modelo 1), y le sigue el modelo 4.

Este último modelo, ofrece la ventaja de que, al ser más amplio, como definición de caso sospechoso, sirve en el contexto de poder evaluar de forma más amplia no solo la zoonosis de fiebre Q, sino que otras zoonosis relacionadas a bovinos. Debería poder analizarse sus sensibilidad y especificidad en poder confirmar casos de fiebre Q y así poder validar su utilización a futuro en una vigilancia aplicada a nivel nacional.

Modelo 3

$$\text{logit } P[y=1] = \beta_0 + \beta_1 \text{fiebre} + \beta_2 \text{cefalea} + \beta_3 \text{mialgia} + \beta_4 \text{diarrea} + \beta_5 \text{síntomas GI} + \beta_6 \text{tos} + \beta_7 \text{dificultad respiratoria} + \beta_8 \text{neumonía} + \beta_9 \text{ocupación pecuaria} + \beta_{10} \text{contacto con bovino} + \beta_{11} \text{consumo de alimentos de riesgo} + \beta_{12} \text{contacto con enfermos o fluidos} + \beta_{13} \text{vivir dentro de un radio de 2Km a un recinto pecuario}$$

Modelo 4.

$$\text{logit } P[y=1] = \beta_0 + \beta_1 \text{fiebre} + \beta_2 \text{dificultad respiratoria} + \beta_3 \text{contacto con bovino}$$

TABLA 13: RESUMEN DE MODELOS LOGÍSTICOS MULTIVARIADOS PARA DEFINICIÓN DE CASO SOSPECHOSO. BROTE DE FIEBRE Q, LOS LAGOS, LOS RÍOS Y ARAUCANÍA, AÑOS 2017-2018

Variables definición de caso sospechoso fiebre Q	OR (IC 95%)				ES				Valor p			
	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
Fiebre		0,77 (0,26-2,28)	0,75 (0,25-2,20)	1,16 (0,45-2,97)		0,426	0,411	0,556		0,64	0,597	0,764
Cefalea		2,12 (0,80-5,60)	2,38 (0,87-6,51)			1,051	1,223			0,129	0,091	
Mialgia		0,72 (0,26-2,03)	0,61 (0,21-1,75)			0,38	0,328			0,534	0,355	
Diarrea		1,61 (0,85-3,03)	1,54 (0,81-2,93)			0,52	0,505			0,14	0,187	
Otros Síntomas Gastrointestinales		0,77 (0,42-1,40)	0,83 (0,45-1,52)			0,234	0,255			0,388	0,538	
Tos		0,80 (0,43-1,52)	0,63 (0,31-1,28)			0,262	0,228			0,504	0,199	
Dificultad Respiratoria	1,34 (0,78-2,30)		2,05 (1,04-4,02)	1,34 (0,78-2,30)	0,368		0,703	0,37		0,291	0,036	0,287
Diagnóstico de Neumonía		1,05 (0,56-2,00)	1,01 (0,53-1,92)			0,342	0,332			0,874	0,986	
Ocupación Pecuaría		1,10 (0,21-5,63)	1,36 (0,26-7,15)			0,914	1,15			0,52	0,717	
Contacto con Bovinos	2,76 (1,20-6,36)	2,61 (0,72-9,45)	2,32 (0,64-8,43)	2,73 (1,18-6,30)	1,174	1,712	1,526	1,165	0,017	0,145	0,203	0,019
Consumo de alimentos de riesgo		0,80 (0,36-1,72)	0,93 (0,42-2,06)			0,314	0,378			0,557	0,857	
Contacto con enfermos o sus fluidos		0,51 (0,19-1,40)	0,55 (0,20-1,54)			0,263	0,289			0,193	0,258	
Contacto con trabajador pecuario		1,32 (0,68-2,57)	1,49 (0,76-2,94)			0,449	0,516			0,413	0,25	
Vivir dentro de un radio de 2km a un recinto pecuario		1,69 (0,80-3,58)	1,60 (0,74-3,44)			0,647	0,624			0,173	0,223	

Fuente de datos: Epidemiología Ministerio de Salud de Chile
Elaboración propia

**TABLA 14: RESUMEN DE ESTADÍSTICOS AIC Y BIC MODELOS LOGÍSTICOS MULTIVARIADOS PARA DEFINICIÓN DE CASO SOSPECHOSO.
BROTE DE FIEBRE Q, LOS LAGOS, LOS RÍOS Y ARAUCANÍA, AÑOS 2017-2018**

	Obs	ll(null)	ll(model)	df	AIC	BIC
Modelo 1	325	-171,8757	-167,8631	3	341,7262	353,0777
Modelo 2	283	-156,0478	,146,4043	16	324,8085	383,1357
Modelo 3	282	-154,6162	-142,9735	17	319,9469	381,8593
Modelo 4	325	-171,8757	-167,8169	4	343,6338	358,7691

Fuente de datos: Epidemiología Ministerio de Salud de Chile
Elaboración propia

Limitaciones

Dentro de las limitaciones se encuentra un rango que va desde el 1 al 53% de datos “missing” en las variables epidemiológicas de interés como contacto con fluidos de enfermos, consumo de alimentos de riesgo, vivir cercano a un predio pecuario, antecedentes de dificultad respiratoria o diagnóstico de neumonía, enfermedades gastrointestinales y alteraciones de pruebas hepáticas. Esto puede llevar a una mala interpretación de los resultados del análisis. Una mejor completitud de los datos puede ayudar a mejorar los análisis del modelo logístico tanto univariado como multivariado.

Otra limitación observada tiene relación con la imposibilidad de conocer la real prevalencia e incidencia nacional ya que no se cuentan con datos en población no consultante para aquel periodo, pudo existir subnotificación a raíz de que el síndrome en sospecha puede ser confundido con otras enfermedades respiratorias o simplemente casos no notificados pese a que pudieron cumplir con los criterios que lo hacían notificable como caso sospechoso.

Un aspecto importante que puede influir tanto en la subnotificación como en la escasa completitud de variables tiene que ver con el temor a la estigmatización que puede ocurrir a los trabajadores en cuanto a ser diagnosticados con una enfermedad de tipo laboral. Los trabajadores que pudieran presentar sintomatología de tipo “leve” podrían no consultar u omitir ciertos detalles de su riesgo laboral por temor a perder su fuente laboral, lo que supone un desafío desde el punto de vista de la promoción y prevención de salud para incentivar la consulta oportuna a fin de poder diagnosticar esta enfermedad y tratarla oportunamente. Los casos crónicos suponen un desafío aun mayor en cuanto a su pesquisa, confirmación y seguimiento clínico. Mas aun, en el contexto del brote como lo fue el del año 2017, los trabajadores simplemente pudieron no consultar o no entregar información completa sobre los riesgos de exposición o fuente laboral aumentando la subnotificación. Por otra parte, los dueños de empresas lecheras expresaron resistencia a las fiscalizaciones e investigaciones de campo durante el brote, lo que también contribuyó a la subnotificación.

Discusión

En este análisis se describió la asociación entre las variables que componen la definición de caso sospechosos y su probabilidad para confirmarse como un caso positivo a fiebre Q (caso confirmado) durante el brote de fiebre Q de 2017 y 2018 en las regiones de Los Lagos, Los Ríos y Araucanía.

En general no se observaron grandes diferencias en la presentación de la enfermedad con respecto a lo observado en la literatura, presentándose a modo de cuadro respiratorio principalmente en Chile en comparación a cuadros hepáticos.

En cuanto ser una enfermedad de preferencia pesquisada en hombres, con antecedentes de exposición pecuaria (frecuentemente laboral) tampoco es diferente a lo que se observa a nivel mundial, llamando la atención la mediana de edad. En el caso de este brote la mediana de edad para los positivos fue de 39 años y mayormente en hombres. En el único estudio de seroprevalencia realizado en Chile, muestra prevalencias más altas en grupos de mayor edad (sobre los 50 años), lo que podría explicar en parte la presentación de este brote de gran magnitud (el más grande descrito a la fecha en Chile), al atacar a un segmento etario que no ha estado mayormente expuesto en años anteriores. Por último, no se observan diferencias en cuanto a comorbilidades asociadas, mayor gravedad o letalidad en comparación con los datos de otros países que realizan vigilancia de la enfermedad.

El desarrollo de una definición de caso apropiada durante un brote de una enfermedad transmisible como fiebre Q, una zoonosis que tiene reservorios variados, en una ubicación geográfica especialmente pecuaria, es importante no solo para asegurar el corte de la cadena de transmisión sino para detectar oportunamente casos y prevenir presentaciones clínicas de fiebre Q más complicadas como son la endocarditis y el aborto en mujeres embarazadas.

Si bien la fiebre Q aguda puede significar una carga asistencial no menor durante la ocurrencia de brotes en zonas geográficas determinadas, resulta aun de mayor preocupación la carga de enfermedad asociada al cuadro de fiebre Q crónico como son las endocarditis, rupturas de válvula cardiaca y vasculitis en individuos no tratados. Es importante poder llegar a estimar la carga asociada a la enfermedad, tanto en casos agudos como crónicos para asegurar un buen plan de pesquisa y seguimiento de tipo ocupacional para estas personas a fin de poder detectar oportunamente cualquier deterioro en el estado de salud y tratarlo.

Con respecto a la vigilancia de la enfermedad, es importante contar con una definición de caso adecuada, pensando en la perspectiva futura de la vigilancia epidemiológica de fiebre Q, que se convierte a partir del 2020 en una enfermedad de vigilancia nacional y de notificación universal diaria. Es necesario balancear las fortalezas de la definición como una buena sensibilidad, y especificidad con la utilidad de la aplicación de esta definición de caso en todo Chile (considerando la

variada presentación geográfica y ganadera que tenemos), para esto las asociaciones a un resultado positivo de fiebre Q que se reporten en este primer gran clúster de casos a nivel nacional, en el contexto de un brote pueden orientar de mejor manera a construir una definición de caso sospechoso que pueda ser utilizada a nivel del país o en zonas pecuarias de Chile con mayor confiabilidad.

Actualmente existe un protocolo de vigilancia de trabajadores expuestos a zoonosis pecuarias como fiebre Q. Esta vigilancia tiene como uno de sus puntos de partida, primero las condiciones laborales y valoración del riesgo de exposición a fiebre Q y como segundo punto la detección de un caso confirmado de fiebre Q en el predio pecuario de trabajo. Poder identificar correctamente las sospechas y luego confirmarlas se convierte en algo crucial para poder detener un potencial brote por lo que una definición de caso que nos entregue mayor probabilidad de confirmarse como caso positivo contribuiría en esta tarea de prevenir nuevos casos si se logra conducir la investigación zoonótica oportunamente, en el entendido de que la enfermedad radica en un reservorio animal y la vigilancia que se realiza en animales también juega un rol importante. El SAG realiza vigilancia de esta enfermedad en animales rumiantes principalmente bovinos, ovinos y caprinos como especies susceptibles. También trabajan con una definición de caso sospechoso sindrómica y que corresponde al “aumento inesperado de los abortos tardíos (último tercio de la gestación), acompañado o no de nacimiento de crías débiles o fetos enteros” con la consiguiente evaluación de las sospechas y toma de muestra para confirmar mediante PCR la presencia de *C. burnetii*. No se realiza screening preventivo debido a que se sabe que es una enfermedad endémica en bovinos en Chile (Excepto Magallanes).

El enfrentamiento de los posibles brotes futuros en el sur de Chile en humanos debe analizarse en conjunto con el componente animal (zoonótico) y de laboratorio (tanto humano como animal) como pilares de la investigación en casos de fiebre Q para poder hacer un mejor control de la enfermedad y prevenir casos de fiebre Q crónica o casos de fiebre Q aguda en poblaciones de riesgo como embarazadas. El enfrentamiento mediante el enfoque de “una salud”, busca de acuerdo con la definición de OMS un “enfoque concebido para diseñar y aplicar programas, políticas, leyes e investigaciones en el que múltiples sectores se comunican y colaboran para lograr mejores resultados de salud pública”. Poder enfrentar de esta forma los futuro brotes nos permitirá un mejor control no solo de este tipo de zoonosis pecuaria, sino que podría tener un alcance aun mayor en cuanto a resultados de calidad de salud para la población residente en zonas de riesgo.

Para lograrlo, se propone contar con una definición de caso sospechoso que asocie con mayor fuerza la exposición al riesgo de contraer fiebre Q en base a lo observado en el brote de 2017-2018 y así, conducir de forma más dirigida las investigaciones. Considerando, de acuerdo con lo propuesto en esta tesis, solo la dificultad respiratoria y contacto con bovinos en el último mes como parámetros necesarios

para poder clasificar los casos sospechosos de un brote y testarlos mediante ELISA y luego mediante IFI para poder confirmar o descartar los casos.

En el caso de zonas que no tienen un alto riesgo de exposición pecuaria aún es un campo desconocido y que debe valorarse a medida que la vigilancia se vaya consolidando en el tiempo. Probablemente se requiera una definición más amplia o sensible y se propone utilizar como definición de caso sospechoso la presencia de fiebre y exposición de riesgo (como ocupación pecuaria, contacto con bovinos en el último mes, consumo de alimentos de riesgo, contacto con enfermos o fluidos y vivir en un radio de 2 km a un recinto pecuario) más cefalea, mialgia, diarrea, náuseas o vómitos, tos, dificultad respiratorio o neumonía (modelo 4). Probablemente podría flexibilizarse a otros rumiantes en caso de ganado caprino u ovino por ejemplo en el norte, en vez de solo limitarlo a bovinos.

De esta forma se podría caracterizar de forma completa a las sospechas a nivel nacional y reevaluar en caso de nuevos hallazgos si la definición de caso está cumpliendo con la función de detectar oportunamente los casos. Es importante que si se utiliza esta última versión propuesta de definición de caso sospechoso (modelo 4), también se debe considerar realizar el diagnóstico diferencial con otras zoonosis como psitacosis, brucelosis, rickettsiosis, leptospirosis y descartar además virus estacionales de circulación predominante en el invierno como influenza, VRS y más recientemente el virus SARS-CoV-2

Por último, es importante reforzar la adecuada notificación en cuanto al registro de las variables de interés para obtener datos más concretos de la sintomatología. Tener conocimiento de los factores asociados a la enfermedad en un espectro amplio no puede entregar mejor comprensión de la enfermedad y su presentación a nivel nacional.

Conclusiones

¿Cómo se relacionan las variables de caso sospechoso de fiebre Q y su probabilidad de confirmarse mediante IFI en el brote de fiebre Q de 2017 y 2018 en las regiones de Los Lagos, Los Ríos y Araucanía?

Si bien existe asociación positiva en la mayoría de las variables de caso sospechoso de fiebre Q, se observó que algunas tienen mayor significancia que otras como lo son la dificultad respiratoria y el contacto con bovinos un mes previo al inicio de síntomas.

La definición de caso sospechoso utilizada en el brote de fiebre Q de 2017 y 2018 confirma el diagnóstico de fiebre Q, pero se puede confirmar el resultado de fiebre Q utilizando menos variables para la definición de caso sospechoso, dejando afuera aquellas que no tienen asociación positiva ni significancia estadística, utilizando el

modelo propuesto mediante la metodología de *stepwise* para la regresión logística multivariada.

Para esto se propone el siguiente modelo y definición de caso asociada:

$$\text{logit } P[y=1] = \beta_0 + \beta_1 \text{dificultad respiratoria} + \beta_2 \text{contacto con bovino}$$

Caso sospechoso de fiebre Q: “toda persona que consulte con síntomas de dificultad respiratoria y que haya tenido contacto con bovinos en el último mes”

Referencias

1. *Diagnosis of Q fever, Minireview.* **Pierre- Edouard Fournier, Thomar J Marrie and Didier Raoult.** 7, s.l. : American Society for Microbiology, 1 July 1998, Journal of clinical Microbiology, Vol. 36, pp. 1823-1834.
2. *From Q fever to Coxiella burnetii infection: a paradigm change.* **Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, Mege J-L, Maurin M, Raoult D.** 2017, Clin Microbiol Rev , Vol. 30, pp. 115-190.
3. *Draft genome sequences of historical strains of Coxiella burnetii isolated from cow's milk and a goat placenta.* **Beare PA, Jeffrey BM, Martens CA, Pearson T, Heinzen RA.** 2017, Genome Announc 5:e00985-17.
4. **Chile, Ministerio de Salud de.** <https://www.minsal.cl/ministerio-de-salud-decreta-alerta-sanitaria-por-brote-de-fiebre-q-en-tres-regiones/>. [Online]
5. **Chile, Ministerio de Salud de.** <http://epi.minsal.cl/aspectos-legales-decretos/>. [Online]
6. *Q fever: a biological weapon in your backyard.* **Miguel G Madariaga, Katayoun Rezai, Gordon M Trenholme, and Robert A Weinstein.** 2003, Lancet infect dis., Vol. 3, pp. 709-21.
7. *Q fever is absent from New Zealand.* **Hilbink F, Penrose M, Kovacova E, Kazar J.** 5, 1 Oct 1993, International Journal of Epidemiology , Vol. 22, pp. 945-949.
8. **CDC.** <https://www.cdc.gov/qfever/stats/index.html>. [Online]
9. *Absence of convincing evidence of Coxiella burnetii infection in Chile: a cross-sectional serosurvey among healthy adults in four different regions.* **Thomas Weitzel, Javier López, Gerardo Acosta-Jamett, Sophie Edouard, Philippe Parola and Katia Abarca.** 1, 2016, BMC Infectious Diseases 2016 16:541 , Vol. 16, p. 541.
10. *National Seroprevalence of Coxiella burnetii in Chile, 2016-2017.* **Tapia T, Olivares MF, Stenos J, Iglesias R, Díaz N, Vergara N, Sotomayor V, Gallegos D, Soares Magalhães RJ, Acevedo J, Araya P, Graves SR, Hormazabal JC.** 5, 28 april 2021, Pathogens, Vol. 10, p. 531.
11. *Q fever in the Netherlands – 2007-2010: What we learned from the largest outbreak ever.* **P.M. Schneeberger, C. Wintenberger, W. van der Hoek, J.P. Stahl.** 8, 6 august 2014, Médecine et Maladies Infectieuses, Vol. 44, pp. 339-353.
12. *Order I Rickettsiales, Gieszczkiewicz 1939.* **W., Weiss E. and Moulder J.** s.l. : Williams and Wikins Co, 1984, Bergey's manual of systematic bacteriology, Vol. I, pp. 687-701.
13. *From Q fever to Coxiella burnetii infection: a paradigm change.* **Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, Mege J-L, Maurin M, Raoult D.** 2017, Clin Microbiol Rev., Vol. 30, pp. 115-190.
14. *Coxiella burnetii: the 'query' fever bacterium: A model of immune subversion by a strictly intracellular microorganism.* **Jean-Louis Mege, Max Maurin, Christian Capo, Didier Raoult.** 4, 1 april 1997, FEMS Microbiology Reviews, Vol. 19, pp. 209-217.

15. *Phylogenetic diversity of the Rickettsiae*. **Weisburg WG, Dobson ME, Samuel JE, Dasch GA, Mallavia LP, Baca O, Mandelco L, Sechrest JE, Weiss E, Woese CR**. 8, August 1989, Journal of Bacteriology, Vol. 171, pp. 4202-4206.
16. *Coxiella burnetii: the 'query' fever bacterium: A model of immune subversion by a strictly intracellular microorganism*. **Jean-Louis Mege, Max Maurin, Christian Capo, Didier Raoult**. 4, 1997, FEMS Microbiology Reviews, Vol. 19, pp. 209-217.
17. *The role of lipopolysaccharides in the virulence of Coxiella burnetii*. **Hackstadt, Ted**. 1, june 1990, Annals of the New York academy of sciences , Vol. 590, pp. 27-32.
18. *Developmental transitions of Coxiella burnetii grown in axenic media*. **Sandoz KM, Sturdevant DE, Hansen B, Heinzen RA**. 2014 Jan;96:104-10 : s.n., january 2014, Journal of Microbiological Methods., Vol. 96, pp. 104-110.
19. *Pasteurization of Milk Containing the Organism of Q Fever*. **John B. Enright, Ph.D. and Walter W. Sadler, D.V.M.** june 1957, American journal of public health , pp. 695-700.
20. **Unidos, CDC de Estados**. <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp#b>. [Online]
21. *Scientific Opinion on Q Fever*. **(AHAW), EFSA Panel on Animal Health and Welfare**. 5, 2010, EFSA Journal, Vol. 8, p. 1595 (114 pp.).
22. *Diagnosis and management of Q fever - United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working group*. **Anderson A, Bijlmer H, Fournier PE et al**. 3, 29 march 2013, Centers for Disease Control and Prevention MMWR Recommendation and Reports, Vol. 62, pp. 1-30.
23. *Antimicrobial therapies for Q fever*. **J., Kersh G**. 11, 2013, Review of anti-infective therapy, Vol. 11, pp. 1207-1214.
24. *Natural history and pathophysiology of Q fever*. **Raoult D, Marrie T, Mege J**. 4, 1 april 2005, Lancet Infect Dis., Vol. 5, pp. 219-226.
25. *Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak*. **Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, Raoult D**. 2, 15 january 2007, Clinical Infectious Diseases, Vol. 44, pp. 232-7.
26. *Serological diagnosis and follow-up of asymptomatic and acute Q fever infections*. **Wagner-Wiening C, Brockmann S, Kimmig P**. 40, may 2006, International Journal of Medical Microbiology, Vol. 296, pp. 294-296.
27. *Severely impaired health status of non-notified Q fever patients leads to an underestimation of the true burden of disease*. **van Loenhout JA, Wielders CC, Morroy G, Cox MJ, van der Hoek W, Hautvast JL, Paget WJ, van der Velden J**. 12, 13 january 2015, Epidemiology and Infection, Vol. 143, pp. 2580-2587.
28. *Q fever in children*. **Maltezou HC, Raoult D**. 11, 1 november 2002, Lancet Infect Diseases, Vol. 2, pp. 686-961.

29. *Q fever epidemic in Cayenne, French Guiana, epidemiologically linked to three-toed sloth.* **Pommier de Santi V, Briolant S, Mahamat A, Ilcinkas C, Blanchet D, de Thoisy B, Reynaud Y, Hyvert G, Marié JL, Edouard S, Davoust B, Raoult D.** february 2018, *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, Vol. 56, pp. 34-38.
30. *An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley.* **Dupuis G, Petite J, Péter O, Vouilloz M.** 2, june 1987, *International Journal of Epidemiology*, Vol. 16, pp. 282-287.
31. *Q fever pneumonia.* **TJ, Marrie.** 1, march 2010, *Infectious Disease Clinics North America*, Vol. 24, pp. 27-41.
32. *Acute Q fever in Israel: clinical and laboratory study of 100 hospitalized patients.* **Ergas D, Keysari A, Edelstein V, Sthoeger ZM.** 5, may 2006, *The Israel Medical Association Journal*, Vol. 8, pp. 337-341.
33. *Clinical characteristics of Q fever and etiology of community-acquired pneumonia in a tropical region of southern Taiwan: a prospective observational study.* **Lai, C. H., Chang, L. L., Lin, J. N., Chen, W. F., Wei, Y. F., Chiu, C. T., Wu, J. T., Hsu, C. K., Chen, J. Y., Lee, H. S., Lin, H. H., & Chen, Y. H.** 7, 2014, *PloS one*, Vol. 9, p. e102808.
34. *Q fever, 1979-1987--Nova Scotia.* **TJ, Marrie.** 17, 30 april 1988, *Can Dis Wkly Rep.*, Vol. 14, pp. 69-70.
35. *An outbreak of Q fever in the Basque country.* **Aguirre Errasti C, Montejo Baranda M, Hernandez Almaraz JL, de la Hoz Torres C, Martinez Gutierrez E, Villate Navarro JL, Sobradillo Peña V.** 1, 1 july 1984, *Canadian Medical Association Journal*, Vol. 131, pp. 48-9.
36. *An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley.* **Dupuis G, Petite J, Péter O, Vouilloz M.** 2, june 1987, *Int J Epidemiol.*, Vol. 16, pp. 282-287.
37. *Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases.* **Tissot Dupont H, Raoult D, Brouqui P, Janbon F, Peyramond D, Weiller PJ, Chicheportiche C, Nezri M, Poirier R.** 4, 1 october 1992, *The American Journal of Medicine*, Vol. 93, pp. 427-434.
38. *Q fever in California. VII. Clinical features in one hundred eighty cases.* **Clark WH, Lennette EH, Railsback OC, Romer MS.** 2, august 1951, *A.M.A. Archives of Internal Medicine*, Vol. 88, pp. 155-167.
39. *Q fever: a study of 111 consecutive cases.* **DW., Spelman.** 13, 26 june 1982, *The Medical Journal of Australia*, Vol. 1, pp. 547-8.
40. *Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score.* **Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, Drogoul AS, Raoult D, Djossou F, Mahamat A.** 1, 1 july 2012, *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 55, pp. 67-74.
41. *Differentiation of Acute Q Fever from Other Infections in Patients Presenting to Hospitals, the Netherlands.* **Keijmel SP, Krijger E, Delsing CE, Sprong T, Nabuurs-Franssen MH, Bleeker-Rovers CP.** 8, august 2015, *Emerg Infect Diseases*, Vol. 21, pp. 1348-1356.
42. *Characteristics of hospitalized acute Q fever patients during a large epidemic, The Netherlands.* **Wielders CC, Wuister AM, de Visser VL, de Jager-Leclercq MG, Groot CA,**

Dijkstra F, van Gageldonk-Lafeber AB, van Leuken JP, Wever PC, van der Hoek W, Schneeberger PM. 3, 10 march 2014, PLoS One, Vol. 9, p. e91764.

43. *Clinical and epidemiological features of hospitalized acute Q fever cases from Split-Dalmatia County (Croatia), 1985-2002.* **Luksić B, Punda-Polić V, Ivić I, Bradarić I, Bradarić N.** 3, march 2006, Medical Science Monitor, Vol. 12, pp. CR126-31.

44. *Q fever pneumonia: CT findings.* **Voloudaki AE, Kofteridis DP, Tritou IN, Gourtsoyiannis NC, Tselentis YJ, Gikas AI.** 3, june 2000, Radiology, Vol. 215, pp. 880-883.

45. *Granulomatous hepatitis in Q fever.* **Michèle Pellegrin, Georges Delsol, Jean Charles Auvergnat, Jacqueline Familiades, Hélène Faure, Michel Guiu, Jean Jacques Voigt.** 1, 1980, Human Pathology, Vol. 11, pp. 51-57.

46. *The pathology of Q fever as seen on liver biopsy.* **AH, Qizilbash.** 7, july 1983, Archives of Pathology & Laboratory Medicine, Vol. 107, pp. 364-367.

47. *Comparison between emerging Q fever in French Guiana and endemic Q fever in Marseille, France.* **Edouard S, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D.** 5, may 2014, The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, Vol. 90, pp. 915-919.

48. *Clinical presentation of acute Q fever in Spain: seasonal and geographical differences.* **Espejo E, Gil-Díaz A, Oteo JA, Castillo-Rueda R, García-Alvarez L, Santana-Báez S, Bella F.** september 2014, Int J Infect Dis, Vol. 26, pp. 162-164.

49. *Acute Q fever in Israel: clinical and laboratory study of 100 hospitalized patients.* **Ergas D, Keysari A, Edelstein V, Sthoeger ZM.** 5, 2006, The Israel Medical Association Journal, Vol. 8, pp. 337-341.

50. *Acute Q fever in Portugal. Epidemiological and clinical features of 32 hospitalized patients.* **Palmela C, Badura R, Valadas E.** 2, 1 june 2012, Germs, Vol. 2, pp. 43-59.

51. *Clinical characteristics of Q fever and etiology of community-acquired pneumonia in a tropical region of southern Taiwan: a prospective observational study.* **Lai CH, Chang LL, Lin JN, Chen WF, Wei YF, Chiu CT, Wu JT, Hsu CK, Chen JY, Lee HS, Lin HH, Chen YH.** 7, 17 july 2014, PLoS One, Vol. 9, p. e102808.

52. *Acute hepatitis with or without jaundice: a predominant presentation of acute Q fever in southern Taiwan.* **Chang K, Yan JJ, Lee HC, Liu KH, Lee NY, Ko WC.** 2, april 2004, Journal of Microbiology, Immunology and Infection, Vol. 37, pp. 103-108.

53. *Acute Q fever: a cause of fatal hepatitis in an Icelandic traveller.* **Isaksson HJ, Hrafnkelsson J, Hilmarsdóttir I.** 4, 2001, Scandinavian Journal of Infectious Diseases, Vol. 33, pp. 314-315.

54. *Acute Q fever presenting as fever of unknown origin with rapidly progressive hepatic failure in a patient with alcoholism.* **Lin PH, Lo YC, Chiang FT, Wang JL, Jeng YM, Fang CT, Chang SC.** 11, november 2008, Journal of the Formosal Medical Association, Vol. 107, pp. 896-901.

55. *Méningoencéphalite due à Coxiella burnetii [Meningoencephalitis caused by Coxiella burnetii].* **Dano P, Gayraud D, Martet G, Drancourt M, Raoult D.** 8-9, 1990, Revue Neurologique (Paris), Vol. 146, pp. 511-513.

56. *Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis.* **Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, Berland Y, Etienne J, Leport C, Goldstein F, Massip P, Micoud M, Bertrand A, et al.** 5, 8 march 1993, Arch Intern Med, Vol. 153, pp. 642-648.
57. *Host factors in the severity of Q fever.* **D., Raoult.** 1, 1990, Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 590, pp. 33-38.
58. *Acute and chronic Q fever in patients with cancer.* **Raoult D, Brouqui P, Marchou B, Gastaut JA.** 1, january 1992, Clinical Infectious Diseases, Vol. 14, pp. 127-130.
59. *Q fever endocarditis.* **Tobin MJ, Cahill N, Gearty G, Maurer B, Blake S, Daly K, Hone R.** 3, march 1982, Am J Med, Vol. 72, pp. 396-400.
60. *Risks factors and prevention of Q fever endocarditis.* **Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D.** 3, 1 august 2001, Clinical Infectious Diseases, Vol. 33, pp. 312-316.
61. *Q-fever endocarditis in England and Wales, 1975-81.* **Palmer SR, Young SE.** 8313, 25 december 1982, Vol. 2, pp. 1448-1449.
62. *Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis.* **Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, Berland Y, Etienne J, Leport C, Goldstein F, Massip P, Micoud M, Bertrand A, et al.** 5, 8 march 1993, Archives of Internal Medicine, Vol. 153, pp. 642-648.
63. *Chronic Q fever: diagnosis and follow-up.* **Raoult D, Levy PY, Harlé JR, Etienne J, Massip P, Goldstein F, Micoud M, Beytout J, Gallais H, Remy G, et al.** 1, june 1990, Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 590, pp. 51-60.
64. *Q fever endocarditis.* **Stein A, Raoult D.** supplement B, april 1995, European Heart Journal, Vol. 16, pp. 19-23.
65. *Treatment and Prophylactic Strategy for Coxiella burnetii Infection of Aneurysms and Vascular Grafts: A Retrospective Cohort Study.* **Eldin C, Mailhe M, Lions C, Carrieri P, Safi H, Brouqui P, Raoult D.** 12, march 2016, Medicine (Baltimore), Vol. 95, p. e2810.
66. *Vascular complications of Q-fever infections.* **Wegdam-Blans MC, Vainas T, van Sambeek MR, Cuypers PW, Tjhi HT, van Straten AH, Teijink JA.** 3, september 2011, European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Vol. 42, pp. 384-392.
67. *Q Fever 1985-1998: Clinical and Epidemiologic Features of 1,383 Infections.* **Raoult, Didier, et al.** 2, march 2000, Medicine, Vol. 79, pp. 109-123.
68. *Coxiella burnetii infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome.* **Botelho-Nevers E, Fournier PE, Richet H, Fenollar F, Lepidi H, Foucault C, Branchereau A, Piquet P, Maurin M, Raoult D.** 9, september 2007, European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Vol. 26, pp. 635-640.
69. *Clinical manifestations of Q fever in adults and children.* **Terheggen U, Leggat PA.** 3, may 2007, Travel Medicine and Infectious Disease, Vol. 5, pp. 159-164.

70. *Osteoarticular infection due to Coxiella burnetii in children.* **Cottalorda J, Jouve JL, Bollini G, Touzet P, Poujol A, Kelberine F, Raoult D.** 2, 1995, Journal of Pediatric Orthopedics part B, Vol. 4, pp. 219-221.
71. *B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to Coxiella burnetii.* **Melenotte C, Million M, Audoly G, Gorse A, Dutronc H, Roland G, Dekel M, Moreno A, Cammilleri S, Carrieri MP, Protopopescu C, Ruminy P, Lepidi H, Nadel B, Mege JL, Xerri L, Raoult D.** 1, 7 january 2016, Blood, Vol. 127, pp. 113-121.
72. *Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak.* **Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, Raoult D.** 2, 5 january 2007, Clin Infect Dis, Vol. 44, pp. 232-237.
73. *Q Fever during pregnancy: a cause of poor fetal and maternal outcome.* **Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A.** 1, may 2009, Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 1166, pp. 79-89.
74. *Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up.* **Raoult D, Fenollar F, Stein A.** 6, 25 march 2002, Arch Intern Med, Vol. 162, pp. 701-704.
75. *Reevaluation of the risk of fetal death and malformation after Q Fever.* **Million M, Roblot F, Carles D, D'Amato F, Protopopescu C, Carrieri MP, Raoult D.** 2, 15 july 2014, Clinical Infectious Diseases, Vol. 59, pp. 256-260.
76. *Q fever and pregnancy: disease, prevention, and strain specificity.* **Angelakis E, Million M, D'Amato F, Rouli L, Richet H, Stein A, Rolain JM, Raoult D.** 3, march 2013, European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Vol. 32, pp. 361-368.
77. *Suspected person-to-person transmission of Q fever among hospitalized pregnant women.* **Amit S, Shinar S, Halutz O, Atiya-Nasagi Y, Giladi M.** 11, 1 june 2014, Clinical Infectious Diseases, Vol. 58, pp. 146-147.
78. *Presence of antibodies against Coxiella burnetii and risk of spontaneous abortion: a nested case-control study.* **Nielsen, S. Y., Hjøllund, N. H., Andersen, A. M., Henriksen, T. B., Kantsø, B., Kroghfelt, K. A., & Mølbak, K.** 2, 2012, PloS one, Vol. 7, p. e31909.
79. *Placental abruption remote from term associated with Q Fever infection.* **Shinar S, Skornick-Rapaport A, Rimon E.** 2 pt 2, august 2012, Obstetrics and Gynecology, Vol. 120, pp. 503-505.
80. *Natural history and pathophysiology of Q fever.* **Raoult D, Marrie T, Mege J.** 4, april 2005, Lancet Infectious Diseases, Vol. 5, pp. 219-226.
81. *Q Fever studies in Montana. Detection of asymptomatic infection among residents of infected dairy premises.* **LUOTO L, CASEY ML, PICKENS EG.** 3, may 1965, American Journal of Epidemiology, Vol. 81, pp. 356-369.
82. *An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley.* **Dupuis G, Petite J, Péter O, Vouilloz M.** 2, june 1987, International Journal of Epidemiology, Vol. 16, pp. 282-287.

83. *Epidemiology and clinical features of human infection with Coxiella burnetii in Denmark during 2006-07.* **Bacci S, Villumsen S, Valentiner-Branth P, Smith B, Krogfelt KA, Mølbak K.** 1, february 2012 , Zoonoses Public Health, Vol. 59, pp. 61-68.
84. *Seroepidemiology of Q fever among cats in New Brunswick and Prince Edward Island.* **Higgins D, Marrie TJ.** 1, 1 june 1990, Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 590, pp. 271-274.
85. *Poker players' pneumonia. An urban outbreak of Q fever following exposure to a parturient cat.* **Langley JM, Marrie TJ, Covert A, Waag DM, Williams JC.** 6, 11 august 1988 , The New England Journal of Medicine, Vol. 319, pp. 354-356.
86. *Exposure to parturient cats: a risk factor for acquisition of Q fever in Maritime Canada.* **Marrie TJ, Durant H, Williams JC, Mintz E, Waag DM.** 1, july 1988, The Journal of Infectious Diseases, Vol. 158, pp. 101-108.
87. *Experimental Coxiella burnetii infection in pregnant goats: excretion routes.* **Arricau Bouvery N, Souriau A, Lechopier P, Rodolakis A.** 4, july-august 2003 Jul-Aug;34(4):423-33., Vet Res, Vol. 34, pp. 423-433.
88. *Ovine abortion due to Coxiella burnetii infection.* **Zeman DH, Kirkbride CA, Leslie-Steen P, Duimstra JR.** 2, april 1989 , Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, Vol. 1, pp. 178-180.
89. **Chile, Ministerio de Salud de.** DIPOL Minsal. [Online]
<https://dipol.minsal.cl/departamentos-2/salud-ocupacional/coxiellaburnetti/>.
90. **Chile, Ministerio de Salud de.** Biblioteca del congreso nacional de Chile. [Online]
<https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1116219>.
91. *Seroprevalence and Risk Factors for Coxiella burnetii (Q Fever) Seropositivity in Dairy Goat Farmers' Households in The Netherlands, 2009–2010.* **Schimmer B, Lenferink A, Schneeberger P, Aangenend H, Vellema P, Hautvast J, et al.** 7, 2012, PLoS ONE, Vol. 7, p. e42364.
92. *Estimation of acute and chronic Q fever incidence in children during a three-year outbreak in the Netherlands and a comparison with international literature.* **Slok EN, Dijkstra F, de Vries E, Rietveld A, Wong A, Notermans DW, van Steenbergen JE.** 8, september 2015 Sep 18;8:456, BMC Research Notes, Vol. 18, p. 456.
93. *Q fever seroprevalence in metropolitan samples is similar to rural/remote samples in Queensland, Australia.* **Tozer SJ, Lambert SB, Sloots TP, Nissen MD.** 10, october 2011 , European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, Vol. 30, pp. 1287-1293.
94. *Q Fever Outbreak among Workers at a Waste-Sorting Plant.* **Alonso E, Lopez-Etxaniz I, Hurtado A, Liendo P, Urbaneja F, Aspirtxaga I, et al.** 9, 2015, PLoS ONE, Vol. 10, p. e0138817.
95. *Coxiella burnetii seroprevalence and risk for humans on dairy cattle farms, the Netherlands, 2010-2011.* **Schimmer, B., Schotten, N., van Engelen, E., Hautvast, J. L., Schneeberger, P. M., & van Duinhoven, Y. T.** 3, 2014, Emerging infectious diseases, Vol. 20, pp. 417–425.

96. CDC. <https://www.cdc.gov/qfever/stats/index.html>. [Online]
97. *The Epidemiology of Q Fever in England and Wales 2000-2015*. . **Halsby, K. D., Kirkbride, H., Walsh, A. L., Okereke, E., Brooks, T., Donati, M., & Morgan, D.** 2, 19 may 2017, Veterinary sciences, Vol. 4, p. 28.
98. *Coxiella burnetii Infections in Small Ruminants and Humans in Switzerland*. **Magouras I, Hunninghaus J, Scherrer S, Wittenbrink MM, Hamburger A, Stärk KD, Schüpbach-Regula G.** 1, february 2017 , Transbound Emerg Dis., Vol. 64, pp. 204-212.
99. *Epidemiology of Coxiella burnetii infection in Africa: a OneHealth systematic review*. **Vanderburg S, Rubach MP, Halliday JE, Cleaveland S, Reddy EA, Crump JA.** 4, 10 april 2014, PLoS Neglected Tropical Diseases , Vol. 8, p. e2787.
100. *Goat-associated Q fever: a new disease in Newfoundland*. **Hatchette TF, Hudson RC, Schlech WF, Campbell NA, Hatchette JE, Ratnam S, Raoult D, Donovan C, Marrie TJ.** 3, may-june 2001, Emerg Infect Dis, Vol. 7, pp. 413-419.
101. *Epidemiology of Coxiella burnetii infection in Africa: a OneHealth systematic review*. . **Vanderburg, S., Rubach, M. P., Halliday, J. E., Cleaveland, S., Reddy, E. A., & Crump, J. A.** 4, april 2014, PLoS neglected tropical diseases, Vol. 8, p. e2787.
102. *Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score*. **Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, Drogoul AS, Raoult D, Djossou F, Mahamat A.** 1, july 2012, Clinical Infectious Diseases, Vol. 55, pp. 67-74.
103. *Q fever in French Guiana*. **Eldin, C., Mahamat, A., Demar, M., Abboud, P., Djossou, F., & Raoult, D.** 4, 2014, The American journal of tropical medicine and hygiene, Vol. 91, pp. 771-776.
104. *Rainfall and sloth births in may, Q fever in July, Cayenne, French Guiana*. **Eldin, C., Mahamat, A., Djossou, F., & Raoult, D.** 5, 2015, The American journal of tropical medicine and hygiene, Vol. 92, pp. 979-981.
105. CDC. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6203a1.htm>. [Online]
106. *Q fever*. . **Maurin, M., & Raoult, D.** 4, 1999, Clinical microbiology reviews, Vol. 12.
107. *Characterization of the 23S and 5S rRNA genes of Coxiella burnetii and identification of an intervening sequence within the 23S rRNA gene*. **Afseth, G., Mo, Y. Y., & Mallavia, L. P.** 10, 1995, Journal of bacteriology, 177(10), 2946–2949., Vol. 177, pp. 2946-2949.
108. *The growth of Coxiella burnetii in embryonated eggs*. **RA., ORMSBEE.** 1, january 1952, Journal of Bacteriology, Vol. 63, pp. 78-86.
109. *Humoral immune response to Q fever: enzyme-linked immunosorbent assay antibody response to Coxiella burnetii in experimentally infected guinea pigs*. **Williams JC, Thomas LA, Peacock MG.** 6, december 1986, Journal of Clinical Microbiology, Vol. 24, pp. 935-939.
110. *Evaluation of commonly used serological tests for detection of Coxiella burnetii antibodies in well-defined acute and follow-up sera*. **Wegdam-Blans MC, Wielders CC, Meekelenkamp J,**

- Korbeeck JM, Herremans T, Tjhie HT, Bijlmer HA, Koopmans MP, Schneeberger PM.** 7, july 2012, *Clinical and Vaccine Immunology*, Vol. 19, pp. 1110-1115.
111. *Serology in chronic Q fever is still surrounded by question marks.* **Wegdam-Blans MC, Tjhie HT, Korbeeck JM, Nabuurs-Franssen MN, Kampschreur LM, Sprong T, Teijink JA, Koopmans MP.** 7, july 2014, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, Vol. 33, pp. 1089-1094.
112. *Serological evaluation of Q fever in humans: enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis.* **Peacock MG, Philip RN, Williams JC, Faulkner RS.** 3, september 1983, *Infection and Immunity*, Vol. 41, pp. 1089-1098.
113. *Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence.* **Dupont HT, Thirion X, Raoult D.** 2, march 1994, *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, Vol. 1, pp. 189-196.
114. *The persistence of complement-fixing antibodies to Q-fever (Coxiella burnetii) after infection.* **Murphy AM, Field PR.** 23, 6 june 1970, *The Medical Journal of Australia*, Vol. 1, pp. 148-150.
115. *Q fever in France 1985-2009.* **Frankel D, Richet H, Renvoisé A, Raoult D.** 3, march 2011, *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 17, pp. 350-356.
116. *Evidence of Q Fever and Rickettsial Disease in Chile.* **Tapia, T., Stenos, J., Flores, R., Duery, O., Iglesias, R., Olivares, M. F., Gallegos, D., Rosas, C., Wood, H., Acevedo, J., Araya, P., Graves, S. R., & Hormazabal, J. C.** 2, 11 june 2020, *Tropical medicine and infectious disease*, Vol. 5, p. 99.
117. *Primary humoral antibody response to Coxiella burnetii, the causative agent of Q fever.* **Guigno D, Coupland B, Smith EG, Farrell ID, Desselberger U, Caul EO.** 8, august 1992, *Journal of Clinical Microbiology*, Vol. 30, pp. 1958-1967.
118. *Validation of an enzyme immunoassay for serodiagnosis of acute Q fever.* **Waag D, Chulay J, Marrie T, England M, Williams J.** 5, may 1995, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, Vol. 14, pp. 421-427.
119. *Treatment of Q fever.* **D., Raoult.** 9, september 1993, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 37, pp. 1733-1736.
120. *Antibiotic therapy for acute Q fever in The Netherlands in 2007 and 2008 and its relation to hospitalization.* **Dijkstra F, Riphagen-Dalhuisen J, Wijers N, Hak E, Van der Sande MA, Morroy G, Schneeberger PM, Schimmer B, Notermans DW, Van der Hoek W.** 9, september 2011, *Epidemiology and Infecton*, Vol. 139, pp. 1332-1341.
121. *Bactericidal effect of doxycycline associated with lysosomotropic agents on Coxiella burnetii in P388D1 cells.* **Raoult D, Drancourt M, Vestris G.** 8, august 1990, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 34, pp. 1512-1514.
122. *Coxiella burnetii infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome.* **Botelho-Nevers E, Fournier PE, Richet H, Fenollar F, Lepidi H,**

Foucault C, Branchereau A, Piquet P, Maurin M, Raoult D. 9, september 2007, European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases , Vol. 26, pp. 635-640.

123. *Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy.*

Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. 5, 1 september 2007, Clinical infectious Diseases, Vol. 45, pp. 548-555.

124. **Salud, Ministerio de.** http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/02/Minuta_brote_fiebre_Q12022019.pdf. [Online]

125. **Chile, Ministerio de Salud de.** http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/03/DECRETO158_editado.pdf . [Online]


126. **Chile, Ministerio de Salud de.** http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/07/Decreto_7_12_de_marzo_de_2019.pdf . [Online]

127. *The course of infection with Coxiella burnetii.* **EH., Derrick.** 21, 26 may 1973 , Med J Aust, Vol. 1, pp. 1051-7.

128. *Epidemiology of Coxiella burnetii infection in Africa: a OneHealth systematic review.*

Vanderburg S, Rubach MP, Halliday JE, Cleaveland S, Reddy EA, Crump JA. 4, 10 april 2014, PLoS Neglected Tropical Diseases , Vol. 8, p. e2787.

Anexo.
Formulario de investigación de brote de fiebre Q.

 MINISTERIO DE SALUD DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA / SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA FICHA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE BROTE DE FIEBRE Q OSORNO	
Caso sospechoso : Fiebre > 38° + mialgias + cefalea + estar asociado a uno o mas de los siguientes signos, síntomas o diagnósticos: 1. Tos o neumonía 2. Náuseas, vómitos o diarrea 3. Hepatitis o pruebas hepáticas alteradas + trabajar en lugares de riesgo o regiones con producción pecuaria, que cumpla con una o mas de las siguientes características: 1. trabaje en ambiente pecuario o 2. haber consumido productos de origen animal crudos o 3. sea un contacto de un caso en investigación.	
I. DATOS VIGILANCIA	1 Fecha de notificación <input type="text"/> día <input type="text"/> mes <input type="text"/> año 2 Establecimiento Notificador <input type="text"/>
	3 Nombre del paciente <input type="text"/> Primer Apellido <input type="text"/> Segundo Apellido <input type="text"/> Primer Nombre <input type="text"/> Segundo Nombre <input type="text"/>
	4 RUN <input type="text"/> - <input type="checkbox"/> 5 Edad <input type="text"/> años <input type="text"/> meses <input type="text"/> días 6 Grupo de edad
	7 Sexo <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> I 8 Fecha de nacimiento <input type="text"/> día <input type="text"/> mes <input type="text"/> año
	9 Domicilio <input type="text"/> Comuna <input type="text"/> Región <input type="text"/> 10 Nacionalidad <input type="text"/>
	11 Teléfonos <input type="text"/> <input type="text"/>
	12 Factores de riesgo <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> 13 Comorbilidad <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Cual <input type="text"/>
	Contactos con animales de riesgo <input type="checkbox"/> Vacas <input type="checkbox"/> Ovejas <input type="checkbox"/> Cabras <input type="checkbox"/> otros (especificar) <input type="text"/>
	Trabajador matadero <input type="checkbox"/> Tipo de animales trabajados <input type="text"/>
	Vive en zona de producción pecuaria <input type="checkbox"/> Visitado zona pecuaria en ultimo mes <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	14 Consumo de Alcohol <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> 15 Consumo de Tabaco <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
16 Embarazo <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
II. DATOS MÉDICOS	17 Sintomatología Fecha inicio síntomas <input type="text"/> día <input type="text"/> mes <input type="text"/> año Fiebre <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> TR <input type="text"/>
	Fecha primera consulta <input type="text"/> día <input type="text"/> mes <input type="text"/> año Escalofríos <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Mialgia <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Nausea, Vomito <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Cefalea <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fatiga <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Dificultad Respiratoria <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Diarrea <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	Pruebas Hepáticas Alteradas <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> SatO2 <input type="text"/> PAD <input type="checkbox"/> PAS <input type="checkbox"/> FC <input type="checkbox"/>
	18 Consulta ambulatoria <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fecha <input type="text"/> día <input type="text"/> mes <input type="text"/> año 19 Lugar consulta <input type="text"/>
	20 Diagnóstico de ingreso <input type="text"/>
	21 Uso de Antibióticos <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> 22 Fecha inicio de ATB <input type="text"/> día <input type="text"/> mes <input type="text"/> año 23 Nombre ATB <input type="text"/>
	24 Hospitalizado <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fecha <input type="text"/> día <input type="text"/> mes <input type="text"/> año 25 Servicio clínico <input type="text"/> 26 Establecimiento <input type="text"/>
	27 Ingreso a Unidad de Paciente Crítico (UPC) <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fecha <input type="text"/> día <input type="text"/> mes <input type="text"/> año Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
	28 Fecha Egreso <input type="text"/> día <input type="text"/> mes <input type="text"/> año 29 Días de Licencia Médica <input type="text"/>
30 Complicaciones <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Especificar <input type="text"/>	
31 Nombre médico tratante <input type="text"/> 31 Telefono de contacto <input type="text"/>	

IV. DATOS LABORATORIO	28 Muestras de Laboratorio		Fecha toma de muestra				
	Exámenes laboratorio local	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/> Día	<input type="text"/> Mes	<input type="text"/> Año		
			Agente			<input type="text"/>	
	Hemocultivo (I, II y III)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>				
	Panel Molecular respiratorio local	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>	Tipo de muestra		<input type="text"/>	
	Coprocultivo + <i>Campylobacter</i>	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>				
			Parámetro alterado		Parámetro alterado		
	Hemograma con VHS	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>	Perfil Bioquímico	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>	
	Creatinina plasmática	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>	Proteína C Reactiva	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>	
	CPK Total	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>	Procalcitonina	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>	
Procalcitonina	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>	Orina completa	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>		
Electrolitos plasmáticos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>	Gases venosos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>		
Gases Arteriales	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>	Acido Láctico	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>		
Exámenes Imagenológicos		Fecha toma de muestra					
Rx Torax AP	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/> Día	<input type="text"/> Mes	<input type="text"/> Año	Hallazgos		
Rx Torax Lateral	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/> Día	<input type="text"/> Mes	<input type="text"/> Año	<input type="text"/>		
Exámenes con envío a ISP		Fecha toma de muestra			Resultado		
Sangre Total con EDTA (PCR C. burnetii)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/> día	<input type="text"/> mes	<input type="text"/> año	<input type="checkbox"/> Pos <input type="checkbox"/> Neg	<input type="text"/>	
Suero en tubo estéril (Estudio para C. burnetii) 1ª muestra	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Pos <input type="checkbox"/> Neg	<input type="text"/>	
Suero en tubo estéril (Estudio para C. burnetii) 2ª muestra	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Pos <input type="checkbox"/> Neg	<input type="text"/>	
Suero en tubo estéril (Estudio para C. burnetii) 3ª muestra	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Pos <input type="checkbox"/> Neg	<input type="text"/>	
Responsable		_____			Fecha _____		
Comentarios.							



MINISTERIO DE SALUD
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA / SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
FICHA DE INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE BROTE DE FIEBRE Q OSORNO

Caso sospechoso: Fiebre > 38° + mialgias + cefaleas + estar asociado a uno o más de los siguientes signos, síntomas o diagnósticos: 1. Tis o neumonía 2. Neuseas, vómitos o diarrea 3. Hepatitis o pruebas hepáticas alteradas + trabajar en lugares de riesgo o regiones con producción pecuaria, que cumpla con una o más de las siguientes características: 1. trabajar en ambiente pecuario o 2. haber consumido productos de origen animal crudos o 3. sea un contacto de un caso en investigación.

V. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

1 Contacto con animales en el último mes día mes año

2 Contactos con animales de riesgo Vacas Ovejas Cabras otros (especificar)

3 Lugar donde trabaja

4 Tipo de contacto Permanente y directa con animales y sus fluidos
 Esporádica (en ocasiones con animales y fluidos)
 Indirecto (contacto con fluidos, no con animales)

5 Actividad Partos animales, adm. Vacunas
Manejo de animales muertos
Ordeña
Contacto con fluidos animales bovinos
Alimenta animales bovinos
Reunir animales en el campo
Otra Actividad. ¿Cuál? (por ej: fertilizador)

6 Uso de elementos de protección durante el trabajo Sí No Tipo Protección ocular Botas
Guantes Pechera
Mascarilla Otro. Describir
Botas

7 Contacto con trabajador Sí No Fecha día mes año Predio 8 Tipo de contacto Familiar
Compañero de predio

9 Consumo de leche pasteurizada o no pasteurizada, otros productos lácteos o cárneos del predio Sí No Que tipo de producto
Nombre del predio

10 Trabajador de la salud Sí No

11 Contacto con personal de salud relacionado al brote Sí No Fecha día mes año Contacto con fluidos Sí No
Sangre Vómito Diarrea Otro (cual)

12 Viajes al fuera de la región Sí No Fecha del viaje día mes año Donde

13 Viajes al fuera del país Sí No Fecha del viaje día mes año Donde

14 Vive cercano a predio pecuario Sí No Fecha del viaje día mes año Donde

Caso Confirmado Fiebre Q
Caso en seguimiento
Fallecido Fecha día mes año Causa de muerte

Responsable Fecha

Comentarios.