

Resumen de evidencia para políticas: Estrategias para el control de la fiebre Q

Julio 2018

Proyecto solicitado por el Ministerio de Salud de Chile, ejecutado por un grupo colaborativo compuesto por el Centro Interdisciplinario de Estudios en Salud de la Universidad de Valparaíso (CIESAL) y el Centro de Evidencia de la Pontificia Universidad Católica de Chile (CEUC).

Autores

Javier Pérez-Bracchiglione (Centro Interdisciplinario de Estudios en Salud - Universidad de Valparaíso)

Rocío Bravo (Centro Evidencia UC - Pontificia Universidad Católica de Chile)

Luis Ortiz (Centro Evidencia UC - Pontificia Universidad Católica de Chile)

Jana Stojanova (Centro Interdisciplinario de Estudios en Salud - Universidad de Valparaíso)

Gonzalo Bravo (Centro Evidencia UC - Pontificia Universidad Católica de Chile)

Felipe Ulloa (Centro Interdisciplinario de Estudios en Salud - Universidad de Valparaíso)

Macarena Morel (Centro Evidencia UC - Pontificia Universidad Católica de Chile)

Marcelo Arancibia (Centro Interdisciplinario de Estudios en Salud - Universidad de Valparaíso)

Cristóbal Loézar (Centro Interdisciplinario de Estudios en Salud - Universidad de Valparaíso)

Cristian Papuzinski (Centro Interdisciplinario de Estudios en Salud - Universidad de Valparaíso)

Manuel Vargas (Centro Interdisciplinario de Estudios en Salud - Universidad de Valparaíso)

Gabriel Rada (Centro Evidencia UC - Pontificia Universidad Católica de Chile)

Eva Madrid (Centro Interdisciplinario de Estudios en Salud - Universidad de Valparaíso)

Financiamiento

Ministerio de Salud de Chile

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con la elaboración del presente documento. La entidad que financia este trabajo entregó independencia al grupo de autores en todas las etapas de su elaboración.

Contraparte Ministerio de Salud

Cristian Mansilla

Doris Gallegos

Citación

Pérez-Bracchiglione J, Bravo R, Ortiz-Muñoz L, Stojanova J, Bravo-Soto G, Ulloa F, Morel M, Arancibia M, Loézar C, Papuzinski C, Vargas M, Rada G, Madrid E. Evidencias para el control de fiebre Q.

Autor Corresponsal

Eva Madrid - Centro Interdisciplinario de Estudios en Salud CIESAL - Universidad de Valparaíso - Chile. Angamos 655 Reñaca, Viña del Mar. eva.madrid@uv.cl

ÍNDICE

Mensajes Clave	4
El Problema	6
Opciones para abordar el problema	9
Opción 1 - Vacunación en humanos contra Fiebre Q	11
Opción 2 - Vacunación en animales contra Fiebre Q	15
Opción 3 - Medidas ambientales y de protección para trabajadores	20
Opción 4 - Control de hemoderivados	24
Opción 5 - Control de plagas	30
Consideraciones de Implementación	33
Referencias	38
Apéndices	46

Mensajes Clave

¿Cuál es el problema?

El 15 de julio de 2017 aparece el primer caso de un brote con características de evento inusitado en un trabajador de una lechería en la provincia de Osorno, región de Los Lagos, Chile. A fines del mes de octubre ya se habían notificado 56 casos y se logra obtener las primeras confirmaciones de serología positiva para fiebre Q. El 2 de noviembre se declara alerta sanitaria por enfermedad zoonótica.

En virtud de lo señalado, y de la necesidad de estudiar estrategias terapéuticas para el control de la fiebre Q para una toma de decisiones oportuna y eficiente, se ha solicitado la confección de este resumen de políticas basado en evidencia.

¿Qué es lo que sabemos sobre las opciones viables para abordar el problema?

- Opción 1: Vacunación en Humanos contra Fiebre Q
 - La vacunación en humanos contra fiebre Q podría disminuir el desarrollo de fiebre Q, pero la certeza de la evidencia es baja.
- Opción 2: Vacunación en Animales contra Fiebre Q
 - El riesgo de diseminación podría disminuir con el uso de vacunación tanto en cabras como en ovejas, versus su no uso.
 - El riesgo de diseminación probablemente disminuye en leche, fluido vaginal y fecas con el uso de vacunación en animales versus su no uso.
- Opción 3: Medidas ambientales y medidas de protección para trabajadores
 - La búsqueda de evidencia no identificó revisiones sistemáticas ni estudios primarios que comparasen el impacto de medidas ergonómicas sobre el desarrollo de fiebre Q.
 - Esto debiese considerarse como una brecha de evidencia, que pudiera ser abordada por futuras investigaciones.
- Opción 4: Control de hemoderivados
 - La búsqueda de evidencia no identificó revisiones sistemáticas ni estudios primarios que comparasen el impacto del control de hemoderivados sobre el desarrollo de fiebre Q.
 - No hay evidencia comparativa entre las diferentes estrategias de control de hemoderivados.
- Opción 5: Control de plagas
 - La búsqueda de evidencia encontró una revisión sistemática, la cual evalúa el efecto de un programa en EEUU llevado a cabo entre los años 1997 y 2004.
 - No está claro si el control de plagas impacta en el desarrollo de la enfermedad por que la certeza de la evidencia es muy baja.

¿Cuáles son las consideraciones con relación a la implementación?

- Las vacunas en humanos contra fiebre Q parecen ser una opción plausible en población de riesgo. En esta opción es importante definir si la estrategia sería implementada por el sistema de salud público o por las mutuales de salud. Por otra parte, organizacionalmente debiera existir un mapa de empresas del rubro y una estrategia de vacunación para trabajadores nuevos. Cabe destacar que es muy importante determinar el estatus serológico de *C. burnetii* mediante prueba cutánea y serología antes de colocar la vacuna debido a posibles reacciones severas en personas con inmunidad preexistente. Esto podría complejizar el proceso en términos logísticos (por ejemplo, la prueba cutánea se debe leer después de 7 días) y posiblemente causar resistencia en las personas que deben recibir la vacuna.
- En cuanto a las vacunas en animales, las principales consideraciones de implementación van relacionadas a conservar un registro fidedigno de esta vacuna en específico para animales en zonas afectadas, y de una buena coordinación entre el Ministerio de Salud y el Servicio Agrícola y Ganadero para el monitoreo de síntomas tanto en animales como en trabajadores de las áreas afectadas antes y después de una eventual implementación de esta estrategia. La vacuna puede ser administrada a todo un rebaño a la vez, y reportes de la Agencia Europea de Medicinas notifican una baja tasa de eventos adversos, lo cual debiese facilitar la aceptación de ésta por parte de los dueños de los predios.
- Las medidas ambientales y medidas de protección para trabajadores implican realizar educación a los trabajadores en riesgo, así como un rol activo del empleador para fomentar el uso de medidas de protección individuales, y para promover el respeto por eventuales medidas ambientales y/o delimitación de acceso a ciertas áreas en el lugar de trabajo. La implementación de esta estrategia implicaría, además, la definición de directrices mínimas a cumplir por cada empleador, y la generación de estrategias para una correcta fiscalización por parte de las autoridades. Salvo por la estrategia de sacrificio animal, las alternativas de solución compiladas en esta opción probablemente tengan buena recepción entre los implicados.
- En cuanto al control de hemoderivados, se debe considerar al momento de su implementación el balance de los valores y preferencias del paciente respecto a la recepción de un hemoderivado posiblemente infectado, versus la posible escasez de éstos en caso de que se implementara una postura restrictiva de transfusión. El grupo de autores considera que es necesaria una evaluación conjunta del Ministerio de Salud a nivel central, con los centros, bancos de sangre y la red de salud local de la zona afectada.
- Respecto a las consideraciones de implementación del control de plagas, el costo de esta intervención es alto y es muy dependiente de la superficie del sector que se quiera implementar. Además, sus beneficios son inciertos, ya que está probado en enfermedad de Lyme y no en fiebre Q, por lo cual es necesario implementar una supervisión y evaluación del proceso para estar atento a su rendimiento y cambiarla/retirla en caso de fracaso. Además, el funcionamiento de esta medida

depende de la importancia del contagio de los animales y humanos a través de garrapatas, situación no tan clara en Chile.

El Problema

La fiebre Q es una zoonosis causada por *Coxiella burnetii*, un pequeño cocobacilo intracelular con una membrana celular similar a los gram negativos, aunque no es identificable mediante tinción de Gram (1). Se han reportado casos de fiebre Q en casi todos los lugares donde se ha buscado alrededor del mundo, salvo en Nueva Zelanda (2).

Los principales reservorios de *C. burnetii* son bovinos, ovinos y caprinos. Sin embargo, en los últimos años se ha reportado un número cada vez mayor de animales que disemina la bacteria, como mamíferos domésticos, mamíferos marinos, reptiles, garrapatas y aves (3). Los restos ovulares contienen la mayor concentración de la bacteria, pero ésta también se encuentra en orina, fecas y leche de animales portadores o que han desarrollado la infección (4–6). Por todo lo anterior, la fiebre Q ha sido tradicionalmente considerada una enfermedad profesional, relacionada principalmente con la industria pecuaria.

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). Éste ha sido el caso de países como Francia, España y Estados Unidos. Pequeños brotes (especialmente brotes en la familia) pueden ocurrir después de la exposición a una fuente común de contagio, como pueden ser mascotas en trabajo de parto (7,8). A modo de ejemplo, podemos citar algunos perfiles epidemiológicos que se han dado en diversos lugares del mundo:

- Fiebre Q en África: En 1955 se reportaron los primeros casos de fiebre Q en nueve países africanos, desde Marruecos a Sudáfrica, lo cual sugería que la infección estaba diseminada en ese continente (9). 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 (10). Las cifras de seroprevalencia en humanos se han estimado en rangos que van desde un 1% en Chad (11), hasta un 16% en Egipto (12) y un 26% en donantes de sangre de Namibia (13). En animales, por su parte, se han reportado cifras de seropositividad desde un 4% hasta un 55% en ganado en general, 33% en ovejas, y desde un 13% a un 23% en cabras (14–16). 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.
- Brote de fiebre Q en Holanda: Entre 2007 y 2010, el mayor brote de fiebre Q ocurrió en Holanda, con más de 4.000 casos reportados y una estimación de unos probables 40.000 casos en total (17–19). Este brote ocurrió en un contexto de población con baja

seroprevalencia de fiebre Q (2,4%) (20). La provincia con las tasas más altas de infección fue la de Noord-Brabant, cuya población es de 2,4 millones de habitantes, y que concentra una gran cantidad de granjas de cabras, con 6,4 millones de animales. El brote se asoció al desarrollo de un aumento de cría de cabras lecheras en proximidad a zonas urbanas (21). La importación de un gran número de animales, con un crecimiento de 75 veces la población de cabras entre 1985 y 2009, pudo haber contribuido a la introducción de animales infectados por *C. burnetii* a este país (17). Estudios retrospectivos han revelado que la epizootia comenzó en 2005, asociándose a tasas de aborto sobre el 60% en algunas granjas (22). De este modo, la combinación de un gran número de animales infectados, la cercanía de éstos a áreas habitadas, la falta de vigilancia, y el bajo nivel de inmunidad protectora en esta población probablemente explicarían, en conjunto, la magnitud de este brote epidémico.

- Fiebre Q hiperendémica en Cayena, Guayana Francesa: En Cayena, la bacteria *C. burnetii* es causal de un 24% de las neumonías adquiridas en la comunidad, siendo ésta la mayor prevalencia reportada en el mundo (23). El primer caso se diagnosticó en 1955 en un matadero (24), y ha habido casos esporádicos hasta la década de 1990. En esos años, la seroprevalencia aumentó de un 2% en 1992 a un 24% en 1996 en una cohorte de pacientes febriles, aumentando hasta llegar a 105 casos por cada 100.000 habitantes en 2005 (25). La mayoría de los casos (81%) ocurrieron en el área de Cayena y sus suburbios, lo cual contrasta con la habitual distribución rural de la enfermedad. Sin embargo, un análisis más profundo de la incidencia encontró una distribución heterogénea, con siete áreas de alta incidencia. En estas áreas en específico habían colinas selváticas cerca de las casas (26). 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 Cayena (27). 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 Cayena (28). Clínicamente, además, las neumonías por *C. burnetii* en Cayena se manifiestan con una presentación inicial más severa, con cefaleas, escalofríos y sudoración nocturna más frecuentes que en neumonías por otros microorganismos (23). Estos hallazgos atípicos parecen estar relacionados con un clon particular de *C. burnetii*, MST 17, que ha sido aislado sólo en esta zona geográfica. (27)

C. burnetii puede infectar un amplio número de vertebrados e invertebrados (29–31), además de poder persistir largos períodos de tiempo en el medio ambiente gracias a procesos de pseudoesporulación. Dentro de los mamíferos, el ganado vacuno, ovino y caprino son el reservorio que más frecuentemente se relaciona a transmisión a humanos, aunque animales salvajes como canguros o perezosos también pueden constituir un reservorio (32).

En cuanto a la transmisión a humanos, la transmisión por aerosoles (inhalación) es la responsable del mayor número de infecciones en humanos (29–31). Esta infección puede

ocurrir después de una exposición directa a animales infectados y sus productos (placenta, productos abortivos, pieles, lana, estiércol, etc), especialmente en el momento del parto o de la matanza (9,33,34). La bacteria puede viajar gracias a los vientos hasta 30 km del sitio donde está el animal infectado, lo cual puede resultar en casos humanos reportados en personas sin contacto reciente con animales (35).

La hipótesis de que el consumo de productos lácteos derivados de animales infectados con *C. burnetii* podría llevar a fiebre Q transmitida por alimentos es controversial (35,36). Se ha planteado que aunque la vía digestiva no constituye una amenaza importante desde el punto de vista de salud pública, aunque no está claro si tiene un rol importante en la transmisión de *C. burnetii* a humanos.

Por otra parte, la transmisión por garrapatas no ha sido comprobada en humanos, pero se postula que también podría jugar un rol en la transmisión de la bacteria (37).

La transmisión de humano a humano no ha sido considerada tradicionalmente como una vía de contagio, aunque se han reportado casos aislados de transmisión por vía respiratoria, después de autopsias, o después de partos de mujeres infectadas (31,38,39).

La infección por medio de transfusiones de pacientes con fiebre Q bacterémica es plausible, dado que la bacteria puede sobrevivir en muestras de sangre humanas almacenadas (40). En Holanda, el screening de donantes de sangre después del brote reportó que un 3,17% de los donantes tenía anticuerpos fase I positivos (41). Otro estudio estimó que, durante el brote, la posibilidad de un donante de estar infectado era de 23,2/10.000 donantes (42). Un caso de contagio de fiebre Q por transfusión de sangre entera (43) y uno de un trasplante de médula ósea (44) han sido reportados.

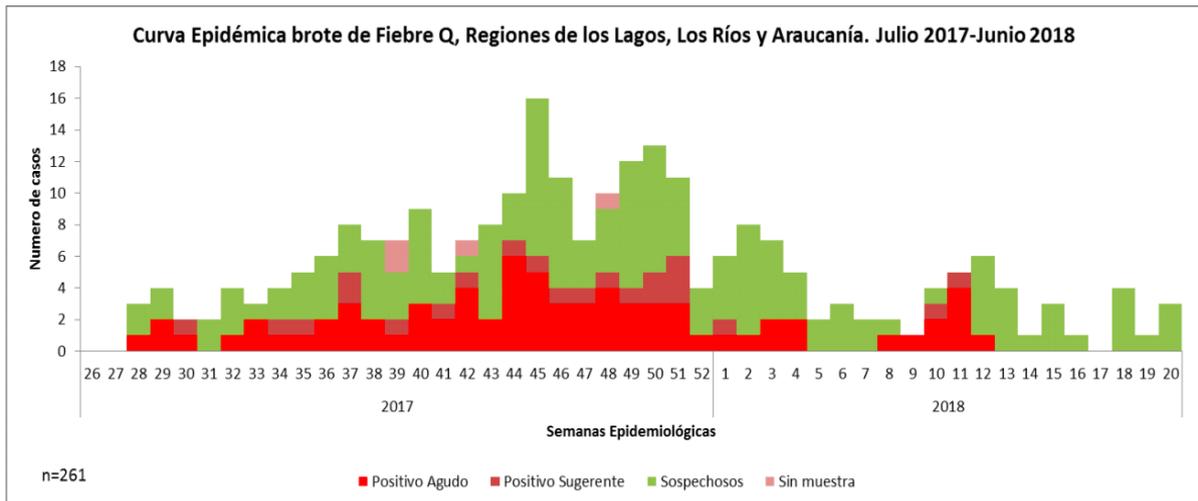
Características del actual brote en Chile

El 15 de julio de 2017 aparece el primer caso de un brote con características de evento inusitado en un trabajador de una lechería en la provincia de Osorno, región de Los Lagos, Chile. A fines del mes de octubre ya se habían notificado 56 casos y se logra obtener las primeras confirmaciones de serología positiva para fiebre Q.

Las características del brote, que no había sido descrito con transmisión desde bovinos, y la demora en identificar al agente causal obligaron a las autoridades sanitarias a notificar a la Organización Panamericana de la Salud según lo dispone el Reglamento Sanitario Internacional a fines de octubre, fecha en que el Servicio Agrícola y Ganadero decide establecer la restricción de movimiento de bovinos entre los predios de las zonas afectadas. El 2 de noviembre de 2017 se declara alerta sanitaria por enfermedad zoonótica en tres regiones de Chile.

A mediados de Junio 2018, 261 personas cumplen con el criterio de caso en investigación, las que se distribuyen 84% en Los Lagos, 11% en Los Ríos y 5% en Araucanía. Estos casos son un 78% de sexo masculino y una mediana de edad de 38 años (rango 15 y 86 años). De este total, 96 (36%) tienen resultado serológico positivo (74 agudos y 22 sugerentes), 150

(57%) son casos sospechosos (en estudio de laboratorio en fase aguda o de convalecencia) y 4 (2%) de los casos se encuentran sin muestras de laboratorio.



(Fuente: Ministerio de Salud MINSAL Chile. Reporte breve de evento inusitado Fiebre Q, Regiones de Los Lagos, Los Ríos y Araucanía, 13 Junio de 2018). Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/06/Minuta_brote_fiebre_Q_web_13_junio.pdf

Cabe destacar que de las 261 personas que cumplen con el criterio de caso en investigación, sólo un 36% (96) han tenido serología positiva, sin que a la fecha se haya logrado identificar material genético de *Coxiella burnetii* a través de técnicas de biología molecular como reacción en cadena de polimerasa (PCR), ni se haya logrado aislar el agente patógeno con técnicas de cultivo.

En virtud de lo señalado, y de la necesidad de estudiar estrategias terapéuticas para el control de la fiebre Q para una toma de decisiones oportuna y eficiente, se ha solicitado la confección de este resumen de políticas informadas por evidencias. Los objetivos específicos de este trabajo son los siguientes:

- Identificar y caracterizar el problema que será abordado a través de este resumen de evidencia.
- Establecer opciones de política pública que permitan abordar el problema.
- Realizar una búsqueda de evidencia disponible para evaluar cada una de las opciones.
- Presentar las principales consideraciones de implementación de cada una de las opciones.
- Presentar los resultados obtenidos para explicar los antecedentes del estudio.

Opciones para abordar el problema

Existen múltiples opciones que pueden ser seleccionadas para abordar el problema de las estrategias de intervención para control de Fiebre Q. Para promover la discusión sobre posibles alternativas, se realizó un mapeo de las opciones existentes ([ver el mapa online](#)), el

cual informó dos rondas de discusión con el equipo técnico del Ministerio de Salud, orientadas a evaluar los pro y los contra de las alternativas potencialmente viables. Se seleccionaron cinco opciones para una revisión en profundidad. Éstas incluyen vacunación contra fiebre Q en humanos; vacunación contra fiebre Q en animales; medidas ambientales y medidas de protección para trabajadores; control de hemoderivados; y control de plagas.

Esta sección se enfoca en lo que se sabe sobre estas opciones. La siguiente sección se centra en las barreras que existirían para adoptar e implementar estas intervenciones, y en las posibles estrategias de implementación para abordar las barreras.

Cuadro 1: Cómo se realizó la selección de evidencia

Para identificar la evidencia científica disponible sobre las opciones para abordar el problema se realizó una búsqueda amplia en la base de datos Epistemonikos, la mayor fuente de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas periódicas en múltiples bases de datos, incluyendo Pubmed, Cochrane, EMBASE, LILACS y otras (https://www.epistemonikos.org/es/about_us/methods).

Las revisiones sistemáticas fueron identificadas mediante una búsqueda de palabras clave relacionadas con el tópico en el título o resumen. Las palabras clave incluyen: (fever AND (Query OR Q)) OR "Q-fever" OR "Q fever" OR coxiell* OR burnetii

La información obtenida fue cribada y organizada en la plataforma L-OVE (Living Overview of Evidence).

Las revisiones identificadas y los estudios primarios incluidos en estas revisiones fueron clasificadas siguiendo taxonomías internacionales u otras categorizaciones existentes relacionadas con intervenciones para aumentar la vacunación.

<https://love.epistemonikos.org/#/diseases/5a3036f56a3b3000835111ea/about>

Opción 1 - Vacunación en humanos contra Fiebre Q

La búsqueda de evidencia identificó cuatro revisiones sistemáticas (45–48) pertinentes a la pregunta, las cuales incluyen en su conjunto ocho estudios primarios en nueve referencias (49–56), de los cuales solo uno corresponde a un ensayo clínico aleatorizado (50) (ver Figura 1). Todos los estudios evaluaban vacunas inactivadas.

Se extrajeron datos del único ensayo clínico incluido en las revisiones (50), (ver Apéndice 3). Este ensayo clínico aleatorizado, realizado en un contexto ocupacional en tres mataderos en Australia (no durante un brote), fue terminado antes de alcanzar una estimación de tamaño de efecto significativo, resultando en un periodo de seguimiento de 15 meses. Personas seronegativas a *C. burnetii* (determinado por prueba cutánea) fueron randomizados a recibir la vacuna contra fiebre Q o no vacuna contra fiebre Q (se utilizó como comparación una vacuna de influenza, sin acción en fiebre Q, para enmascarar a los pacientes). Los casos de fiebre Q fueron personas evidenciando síntomas, confirmados por múltiples pruebas de serología en humanos.

Como información complementaria, se metaanalizaron los estudios observacionales, los cuales demostraban un estimador de efecto similar al de este ensayo clínico (Apéndice 3)

Concluimos que la vacunación en humanos para prevención de fiebre Q podría disminuir el desarrollo de fiebre Q, pero la certeza de la evidencia es baja. (Tabla 1.a)

La vacuna contra la fiebre Q está asociada a efectos adversos muy poco frecuentes, y son principalmente irritación y eritema en el sitio de la inyección (53). En un programa nacional de vacunación en Australia (que incluyó 48.986 personas) se reportaron 86 eventos adversos, siendo sólo ocho de ellos severos (55). Hay que considerar que previo a la vacunación se debe conocer el estatus serológico de fiebre Q de la persona, mediante prueba cutánea (Q-VAX® Skin Test) y serología, debido a que una serología positiva puede conllevar a posibles reacciones locales o sistémicas severas (57)

La única vacuna comercializada en nivel mundial es Q-VAX® (CSL Limited), registrada en Australia. Un estudio australiano de costoefectividad modelando uso de la vacuna en trabajadores de la industria de carne y de la industria agrícola, concluyó que un aumento en la aplicación de la vacuna resultaría en ganancias económicas en años de vida ganados y calidad de vida, y ahorros para las dos industrias (57). En este estudio, la eficacia fue estimada al 100% a partir de los resultados del ensayo clínico de Shapiro et. al. (50); los autores utilizaron 98% de eficacia en su modelo cubriendo la posibilidad de recibir la vacuna durante el periodo de incubación. En el año 2003, el cribado necesario previo a la vacunación ha sido estimado a costar entre \$3-\$15 dólares australianos para el Q-VAX® Skin Test (dependiendo si se puede utilizar un mismo frasco para múltiples personas), la prueba por serología en \$15 dólares australianos y la vacuna Q-VAX® en \$67 dólares australianos, sin contar costos asociados al profesional médico (57) (Tabla 1.b).

Figura 1: Matriz de evidencia para la opción 1: [Vacuna para fiebre Q en humanos](#)

Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Tabla 1.a. Resumen de resultados (Summary of Findings table- SoF), proveniente de revisiones sistemáticas relevantes para la opción 1

Vacunación en humanos para prevención de fiebre Q						
Pacientes	Trabajadores expuestos					
Intervención	Vacunación					
Comparación	No vacunación*					
Desenlaces	RR (IC 95%) (n estudios / n pacientes)	Efecto absoluto estimado**			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN vacuna	CON vacuna	Diferencia (IC 95%)		
Desarrollo de fiebre Q (en un periodo de 15 meses)	RR 0,07 (0,0 a 1,2) (1 ensayo/ 200 pacientes)	69 por 1000	5 por 1000	64 menos (69 menos a 14 más)	⊕⊕○○ ^{1,2,3} Baja	La vacunación en humanos contra fiebre Q podría disminuir el desarrollo de fiebre Q, pero la certeza de la evidencia es baja

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia del GRADE *Working Group*.

*Participantes en el brazo control recibieron la vacuna contra la influenza (sin acción en fiebre Q), para poder enmascarar la intervención a los participantes.

Los riesgos **SIN vacuna y **CON vacuna** están calculados a partir del riesgo basal de la población del estudio primario y del efecto relativo reportado (y su margen de error).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, ya que el ensayo presentaba una secuencia de aleatorización subóptima. El título presenta el estudio como cruzado (*cross-over trial*), sin embargo, esto no está detallado en el texto, y resulta impracticable considerando que el tipo de intervención es vacuna.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que a cada extremo del intervalo de confianza conlleva una decisión diferente.

³ Se decidió no aumentar por efecto grande, ya que los estudios presentaban riesgo de sesgo e imprecisión, es decir, existe la posibilidad que el efecto no sea grande.

Tabla 1.b. Resumen de los resultados clave, proveniente de revisiones sistemáticas relevantes para la opción 1

Categoría de resultado	Resultados clave
Beneficios	<ul style="list-style-type: none"> La vacuna de fiebre Q podría reducir la tasa de la enfermedad en personas en riesgo, pero la certeza de la evidencia es baja.
Posibles riesgos	<ul style="list-style-type: none"> El uso de la vacuna para la fiebre Q puede resultar en eventos adversos poco frecuentes, principalmente de irritación y eritema en el sitio de la inyección Efectos adversos considerados severos ocurren, pero son muy poco frecuentes La vacuna se debe utilizar en personas seronegativas con respecto a fiebre Q, por lo tanto es necesario efectuar un cribado previo a vacunar mediante prueba cutánea (Q-VAX® Skin Test)
Uso de recursos, costos, y/o costo-efectividad	<ul style="list-style-type: none"> El análisis de costoefectividad parece favorecer la aplicación de la intervención en personas en riesgo (57) El único producto comercializado en nivel mundial es Q-VAX®, el cual tuvo un costo de \$67 dólares australianos en 2003 La prueba cutánea comercializada con la vacuna en Australia (Q-VAX® Skin Test) tuvo un costo entre \$3-\$15 dólares australianos en 2003
Incertidumbre en relación con los beneficios y posibles riesgos (de manera tal que podría requerirse monitoreo y evaluación si se implementara esta opción)	<ul style="list-style-type: none"> La certeza de la evidencia publicada es baja, principalmente por el riesgo de sesgo del único ensayo aleatorizado efectuado (secuencia de aleatorización subóptima, extremos del intervalo de confianza conllevan decisiones diferentes). No obstante, los estudios observacionales respaldan similar conclusión (igual sentido y similar estimador puntual). Es importante destacar que pese a la baja certeza de evidencia, es posible implementar la medida. En este sentido, una buena estrategia podría ser implementarla con una evaluación periódica de su efectividad, disponibilidad y efectos adversos. Esto permite realizar ajustes de manera precoz en caso de cualquier problema.

	<p>Incluso es posible pensar retirar la evaluación si durante los primeros periodos el resultado fuese exitoso.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Además, cabe destacar que en Australia el programa nacional de vacunación, la cual comenzó en 2002, ha sido evaluado como exitoso(55)
Elementos clave de la opción de política (si es que ha sido probada en un lugar diferente)	<ul style="list-style-type: none"> • Se deben considerar los costos asociados a la implementación de la estrategia particularmente en el contexto chileno. • Se debe definir quiénes serían los receptores de esta medida, es decir, vacunar solo a trabajadores de granjas/mataderos, con/sin familiares de estos, con/sin veterinarios, entre otros. Es decir, definir claramente qué se entendería como “población de riesgo” en Chile. • Además, es importante considerar medidas que aseguren adherencia y disponibilidad, especialmente considerando que gran parte de la población de riesgo (granjeros) es altamente probable que esté lejos de centros médicos/atención primaria (ruralidad)
Opinión y experiencia de las partes interesadas (<i>stakeholders</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Un estudio realizado en Australia a personal veterinario concluyó que las principales barreras percibidas fueron una baja percepción de riesgo de la enfermedad, gastos monetarios, limitaciones de tiempo, y dificultad para encontrar un proveedor de la vacuna (58) • No identificamos evidencia evaluando la opinión o experiencia de adultos en riesgo, como los trabajadores de la industria de carne y de la industria agrícola. • La prueba cutánea se debe administrar antes de colocar la vacuna, y se lee después de 7 días. El proceso completo, incluyendo la recepción de la vacuna, podría generar resistencia por parte de los <i>stakeholders</i> (personas a riesgo).

Opción 2 - Vacunación en animales contra Fiebre Q

La revisión de la evidencia identificó 1 revisión sistemática (59) pertinente a la pregunta, la cual incluye 7 estudios primarios agrupados en 8 referencias (60–66), de los cuales 3 corresponden a ensayos clínicos (61,63,66) y 4 a estudios no aleatorizados (ver Figura 2).

Dos de los estudios aleatorizados (61,66) pudieron ser incorporados a un metanálisis del efecto de la vacunación en animales para disminuir el riesgo de diseminación según especie, y por subgrupo según tipo de fluido estudiado. Las vacunas utilizadas por estos ensayos fue Coxevac® (cepa Nine Mile inactivada).

Concluimos que el riesgo de diseminación podría disminuir con el uso de vacunación en animales versus su no uso, pero la certeza de evidencia es baja. Esta conclusión es consistente al analizar por subgrupos según especie (ovejas y cabras).

Figura 2: Matriz de evidencia para opción 2: [Vacuna para fiebre Q en animales](#)



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Tabla 2.a. Resumen de resultados (Summary of Findings table- SoF), proveniente de revisiones sistemáticas relevantes para la opción 2

Vacunación en animales para disminución de riesgo de diseminación						
Pacientes	Animales expuestos					
Intervención	Vacunación					
Comparación	No vacunación					
Desenlaces	RR (IC 95%) (n estudios / n pacientes) ⁶	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN vacuna	CON vacuna	Diferencia (IC 95%)		
Riesgo de diseminación según especie						
Cabras	RR 0,33 (0,13 a 0,83) (2 ensayos aleatorizados)	453 por 1000	149 por 1000	303 menos (394 menos a 77 menos)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	El riesgo de diseminación podría disminuir con el uso de vacunación tanto en cabras como en ovejas, versus su no uso
Ovejas	RR 0,81 (0,61 a 1,08) (2 estudios no aleatorizados)	467 por 1000	378 por 1000	89 menos (182 menos a 37 más)	⊕⊕○○ ³ Baja	
Riesgo de diseminación según fluido						
Leche	RR 0,03 (0,01 a 0,09) (1 ECA)	326 por 1000	10 por 1000	317 menos (323 menos a 297 menos)	⊕⊕⊕○ ² Moderada	El riesgo de diseminación probablemente disminuye en leche, fluido vaginal y fecas con el uso de vacunación en animales versus su no uso
Vaginal	RR 0,53 (0,31 a 0,92) (2 ECA)	762 por 1000	404 por 1000	358 menos (526 menos a 61 menos)	⊕⊕⊕○ ² Moderada	
Fecal	RR 0,79 (0,63 a 0,99) (1 ECA)	456 por 1000	360 por 1000	96 menos (169 menos a 5 menos)	⊕⊕⊕○ ² Moderada	

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: Grados de evidencia del GRADE *Working Group*.

Los riesgos **SIN vacuna** y **CON vacuna** están calculados a partir del riesgo basal de la población del estudio primario de Hogerwerf 2011 y del efecto relativo reportado (y su margen de error). Para los riesgos basales de cabras y ovejas, se utilizaron los datos de cada especie en el grupo de no vacunados. Para los datos de leche y fluido vaginal, se utilizaron los subgrupos de leche y mucus vaginal de ambas especies en grupos no vacunados. Para los datos de diseminación fecal, se utilizaron los datos de grupos no vacunados de ambas especies y todo tipo de fluidos, ya que no reportaban fecas como análisis específico.

Excepcionalmente para esta tabla SoF los estudios no aleatorizados fueron considerados con una certeza de evidencia inicial "moderada" por los siguientes motivos:

- Para esta opción en específico, los estudios primarios considerados como "no aleatorizados" eran ensayos clínicos controlados no aleatorizados. No se incluyeron estudios de cohorte, casos y control ni series de casos.
 - De la matriz de evidencia presentada, sólo un estudio no era ensayo clínico aleatorizado ni ensayo clínico controlado no aleatorizado: Hogerwerf 2011. Este estudio era un estudio de cohorte, que fue considerado sólo para definir los riesgos basales, pero no para los meta-análisis.
- La fundamentación para que los estudios observacionales en GRADE sean calificados inicialmente como certeza de evidencia "baja" es el inherente riesgo de sesgo de confusión y de selección dado por sus características metodológicas intrínsecas.
- Este riesgo es menor en ensayos clínicos controlados no aleatorizados que en otros tipos de estudios considerados "observacionales" por GRADE (como las series de casos o los estudios de caso y control)
- Además, en estudios animales se ha demostrado que la falta de aleatorización influye significativamente en los resultados, pero esto no ocurre con el ocultamiento de la secuencia de aleatorización ni con el enmascaramiento (67).
- Por tanto, sólo para efectos de esta tabla, el grupo de autores considerará la certeza inicial de evidencia de los estudios no aleatorizados como "moderada", la cual será ajustada habitualmente según directrices GRADE para llegar a una certeza de evidencia final.
- Los ensayos clínicos aleatorizados serán abordados de forma habitual según directrices GRADE.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, evidenciada por $I^2 > 50\%$

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo, dado que presentaba alto riesgo de sesgo en cuanto a ocultación de secuencia de aleatorización y riesgo incierto de sesgo en cuanto al enmascaramiento del adjudicador de eventos.

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza puede llevar a una decisión diferente.

Tabla 2.b. Resumen de los resultados clave, proveniente de revisiones sistemáticas relevantes para la opción 2

Categoría de resultado	Resultados clave
Beneficios	<ul style="list-style-type: none"> • El riesgo de diseminación podría disminuir con el uso de vacunación en animales versus su no uso, pero la certeza de evidencia es baja. • La Agencia Europea de Medicinas (EMA por su sigla en inglés), en sus recomendaciones del año 2014 respecto a Coxevac®, ha señalado que la vacuna reduce la tasa de abortos, de diseminación vía fecas, fluido vaginal, placenta y leche en cabras 1 año después de la vacunación (68). Además, han señalado que un booster único 3 semanas antes del embarazo reduce significativamente la tasa de aborto, diseminación de bacteria por heces, fluido vaginal, placenta y leche, al realizar un challenge con <i>C. burnetii</i>. Además del beneficio directo a los animales vacunados, hay un beneficio en la salud del rebaño, tanto local como regionalmente. Los datos de este reporte europeo se entregan como resumen narrativo, por lo cual no fue posible integrarlos al meta-análisis, aunque sus conclusiones son consistentes con los datos analizados a partir de la revisión sistemática
Posibles riesgos	<ul style="list-style-type: none"> • La vacuna generalmente es bien tolerada por animales (ganado y cabras). Pueden ocurrir inflamaciones locales leves a moderadas en el sitio de inyección, a veces con eritema, que a veces podrían durar unas pocas semanas (68). • Hipertermia (a veces sobre 40,5°C) parece ser la única reacción adversa mayor, y ha sido identificada sólo en cabras (68). • El uso de la vacuna durante la lactancia ha mostrado ser seguro (68). • Es seguro vacunar a todos los animales de un rebaño al mismo tiempo (68) • Al ser una vacuna inactivada, se considera que es segura para el medio ambiente, en el entendido de que no tiene riesgo de diseminar virus vivos (68)
Uso de recursos, costos, y/o costoefectividad	<ul style="list-style-type: none"> • El balance costoefectividad es favorable al uso de la vacuna en animales (68).
Incertidumbre en relación con los beneficios y posibles riesgos (de manera tal que podría requerirse monitoreo y evaluación si se implementara esta opción)	<ul style="list-style-type: none"> • No se ha analizado los efectos de la vacuna en otros animales, como podrían ser mascotas domésticas. Ante una eventual aparición de fiebre Q en otro tipo de animales, los resultados aquí presentados podrían ser extrapolados y podría plantearse administrar vacunación a otros animales, pero con un adecuado monitoreo e idealmente estudio de sus efectos
Elementos clave de la opción de política (si es	<ul style="list-style-type: none"> • La Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE, por su acrónimo histórico) plantea que para el control de la infección por <i>C. burnetii</i> en humanos, los rumiantes pueden ser vacunados

que ha sido probada en un lugar diferente)	<p>utilizando vacunas inactivadas de <i>C. burnetii</i>, con el fin de reducir el riesgo de diseminación (“shedding”) y el riesgo de aborto.(69)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● En este sentido, fijan requerimientos mínimos para la producción de vacunas. Dentro de estos, se encuentran: <ul style="list-style-type: none"> ○ Caracterización de la cepa: Poniendo énfasis en la caracterización biológica de la cepa específica; criterios de calidad con preparación libre de agentes externos como hongos u otras bacterias; y la validación como una cepa de vacuna con los estudios científicos correspondientes. ○ Métodos de manufactura: Dentro de los cuales se enfatiza aspectos de bioseguridad durante el desarrollo de la vacuna (como entrenamiento previo y vacunación humana al personal involucrado); requerimientos para los ingredientes; controles del proceso; y pruebas de lote del producto final. ○ Requerimientos para aprobación desde el punto de vista regulatorio: Incluyendo aspectos del proceso de manufactura, requerimientos de seguridad, de eficacia, duración de la inmunidad, y estabilidad ● Por ende, si se quiere instaurar como parte de una política pública la vacunación en animales, debiese ser clave, en primer lugar, la caracterización del agente causal de la enfermedad. ● Se hace indispensable contar con datos de riesgos basales en animales de las zonas afectadas para generar mejores estimaciones del posible efecto de las vacunas en el contexto nacional, sobre todo considerando la variabilidad en la prevalencia en distintos estudios, y que los datos utilizados en la tabla SoF presentada no son locales.
Opinión y experiencia de las partes interesadas (<i>stakeholders</i>)	<ul style="list-style-type: none"> ● No identificamos evidencia sobre las preferencias de las partes interesadas. ● No obstante, inferimos que al ser una vacuna bastante segura, probablemente no haya mayor rechazo a una estrategia de vacunación en animales. Sin embargo, hay que considerar el costo monetario que esto podría conllevar.

Opción 3 - Medidas ambientales y de protección para trabajadores

La revisión de evidencia no identificó revisiones sistemáticas que respondan la pregunta de interés. Se expandió la búsqueda a través de guías clínicas y referencias cruzadas sin encontrar artículos que comparen el uso de medidas ergonómicas versus el no uso de medidas ergonómicas para la prevención del desarrollo de fiebre Q.

Figura 3: No aplica.

Tabla 3.a: Resumen de resultados (Summary of Findings table- SoF), proveniente de revisiones sistemáticas relevantes para la opción 3

Medidas ergonómicas (ambientales y protección) para trabajadores expuestos para fiebre Q						
Pacientes	Trabajadores expuestos					
Intervención	Medidas ergonómicas					
Comparación	Sin medidas ergonómicas					
Desenlaces	RR (IC 95%) (n estudios / n pacientes)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Med Erg	CON Med Erg	Diferencia (IC 95%)		
Desarrollo de fiebre Q	No se encontró evidencia que responda la pregunta de interés.				--	
GRADE: Grados de evidencia del GRADE Working Group.						

Tabla 3.b: Resumen de los resultados clave, proveniente de revisiones sistemáticas y guías clínicas relevantes para la opción 3

Categoría de resultado	Resultados clave
Beneficios	<p>Pese a que no se encontró evidencia que compare el uso versus el no uso de medidas ergonómicas para el desarrollo de fiebre Q, sí se identificaron guías de práctica clínica que proponen medidas ergonómicas preventivas asociadas a los canales de transmisión, reservorios y factores de riesgo generales de la enfermedad (3,70-73), que se basan en buenas prácticas o consenso de expertos, reconociendo la incertidumbre existente sobre el real impacto de estas medidas.:</p> <p>Transmisión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uso de equipo de protección individual (PPE en inglés), tales como mascarillas de respiración -ajustadas-, guantes desechables, protección visual, ropa protectora y botas de goma(3,70-72) • Desechar materias orgánicas como cadáveres, purines (3.71), y aquellas ligadas al nacimiento (placenta, productos de parto,

	<p>membranas fetales, fetos abortados) (70-72) siguiendo los estándares sanitarios, vía incineración o entierro en basurales designados (3).</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Buenas prácticas de higiene: lavado de brazos, manos (70-73), cuerpo (3) al abandonar zonas de riesgo; quitarse overoles y calzado en áreas definidas (3,70-72); no tomar, comer, fumar ni maquillarse en áreas de contacto animal (3,71). ● Proceder adecuadamente durante el empaque, esterilización y lavado de ropas/equipos de trabajo (70). ● Cuidado en consumo de leche y productos lácteos: restringir consumo exclusivamente a lácteos pasteurizados (70,71) -no vender, ofrecer o tomar leche directamente de rumiantes lecheros- ; monitoreo y PCR de leche a granel en granjas con más de 50 ovejas o cabras lecheras (1 vez cada 2 semanas) (73). <p>Reservorios</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Acceso restringido a granjas, laboratorios e instalaciones en los que permanezcan potenciales animales infectados(3,70,71). ● Asegurar que las instalaciones ganaderas estén alejadas de la población (70). ● Limitar el movimiento de rumiantes (especialmente preñados), en períodos de olas de abortos (71,73); seguir estándares de movilización (72) y zonas de paso definidas (3). Mantener en cuarentena a animales importados (70). ● Si la enfermedad del animal se desconoce, asumir que están infectados con <i>coxiella burnetii</i> (72). ● Someter frecuentemente a los animales de investigación al testeo de anticuerpos de <i>coxiella burnetii</i> (70). ● Usar filtración de aire y presión de aire negativa en todas las áreas de retención animal (consultar a ingeniero de ventilación) (3). ● Sacrificar a los reservorios: solo en Holanda esta medida ha sido considerada y se aplicó exclusivamente a cabras preñadas, sin encontrarse análisis posteriores, manteniéndose la incertidumbre de su efectividad (21,73). <p>Factores de riesgo (prevención generales)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Crear un programa de monitoreo de riesgos, que incluya exámenes médicos a los trabajadores (3) y capacitaciones sobre fiebre Q (3,72). ● Educar al público sobre fuentes de infección(70,71,73). ● Dar a conocer a medios de comunicación y partes interesadas (<i>stakeholders</i>) que se han identificado casos de fiebre Q (71,73). ● Alertar a proveedores de salud, veterinarios y habitantes que trabajen o vivan en las cercanías a instalaciones donde se han identificado casos de fiebre Q para que activen medidas de protección pertinentes (71,73) (5 km a la redonda). <p>Pese a que estas intervenciones no han sido evaluadas formalmente en fiebre Q (47), se conoce que presentan efectividad demostrada en la disminución de accidentes/enfermedades asociadas a la ganadería (granjas, mataderos), tales como: heridas(48,74,75); manejo de</p>
--	---

	maquinaria pesada(74,75); trastornos musculoesqueléticos (48) y afecciones a la piel (76,77).
Posibles riesgos	<ul style="list-style-type: none"> • No han sido evaluados los posibles riesgos del uso de estas medidas, sin embargo, es razonable pensar que depende de la medida específica en sí. Por ejemplo, eventual dermatitis de contacto en el caso de guantes. • Sin embargo, estos riesgos son poco frecuentes, leves y controlables.
Uso de recursos, costos, y/o costoefectividad	<ul style="list-style-type: none"> • El costo de esta intervención está determinado por la intervención específica en sí y por la cantidad de población a cubrir. • No obstante, es razonable pensar que los costos asociados a la prevención, son muy inferiores a los costos económicos, laborales y sociales de una persona con fiebre Q.
Incertidumbre en relación con los beneficios y posibles riesgos (de manera tal que podría requerirse monitoreo y evaluación si se implementara esta opción)	<ul style="list-style-type: none"> • Existe incertidumbre variable dependiendo de cada intervención específica. Por ejemplo, el uso de guantes y mascarilla debido a la evidencia proveniente de otras enfermedades, es razonable afirmar su uso en fiebre Q. En cambio, el sacrificio de reservorios podría implicar mayores riesgos de contagio, pues los estándares asociados a los espacios y equipo son muy altos (sin considerar costos de indemnización). • Sin embargo, debido a la incertidumbre de la costoefectividad y de la heterogeneidad de la intervención, se sugiere implementar una medida de monitoreo y evaluación cercana.
Elementos clave de la opción de política (si es que ha sido probada en un lugar diferente)	<ul style="list-style-type: none"> • En opinión de los autores de este resumen, los elementos claves para considerar como opción política son: costos de la intervención, aceptabilidad y adherencia por los trabajadores/empresas y su correcto uso. • La mayoría de las guías de práctica clínica identificadas pertenecen a países como Holanda, Estados Unidos y Australia, en los que la fiebre Q ha sido un desafío importante a las políticas públicas de salud; en la práctica la mayoría concuerda con que el equipo de protección individual (PPE), medidas de higiene y barreras al acceso a lugares de retención animal son básicas (3,70-72). Según lo reportado por Holanda, por ejemplo, son las medidas de higiene, restricción del movimiento de reservorios, sacrificios y vacunas las que se esperaba tuvieran un impacto en las tasas de contagio entre 2010 y 2011 (73).
Opinión y experiencia de las partes interesadas (<i>stakeholders</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • No identificamos evidencia sobre las preferencias de las partes interesadas. • No obstante, es razonable pensar que los trabajadores privilegiarán prevenir una enfermedad a tratarla. Sin embargo, cabe considerar que el correcto uso y adherencia a estas medidas es fundamental, lo cual puede no cumplirse por las mismas partes interesadas. En este sentido, puede ser vital la elección de una intervención fácil de implementar y adherir.

Opción 4 - Control de hemoderivados

Se realizó una búsqueda de evidencia, la cual no identificó ninguna revisión sistemática ni estudio primario que responda la pregunta. No obstante, se encontraron estudios de prevalencia de *C. burnetii* en muestras de sangre.

Figura 4: No aplica

Tabla 4.a. Resumen de resultados (Summary of Findings table- SoF), proveniente de revisiones sistemáticas relevantes para la opción 4

Control de hemoderivados para prevención de fiebre Q			
Pacientes	Receptores de hemoderivados		
Intervención	Control de hemoderivados		
Comparación	Sin control de hemoderivados		
Desenlaces	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Desarrollo de fiebre Q	No se encontró evidencia que controle la efectividad de las medidas propuestas (tamizaje, prohibición de donaciones o sin restricción) para la pregunta de interés.	--	--
Riesgo de transmisión de fiebre Q	Cuatro estudios encontraron prevalencias de <i>C. burnetii</i> en etapa infecciosa en muestras de sangre que no superan al 3,2% de los casos (41,78-80). Un estudio evaluó el riesgo de transmisión aplicando tests (PCR, IgG, IgM) a los receptores de donantes contagiados de fiebre Q, sin encontrar resultados seropositivos post transfusión de hemoderivados (81).	--	--
GRADE: Grados de evidencia del GRADE Working Group.			

Categoría de resultado	Resultados clave
Beneficios	<p>No se encontró evidencia que permita evaluar la efectividad de la intervención mediante estudios comparativos.</p> <p>No obstante, existe evidencia que evalúa el riesgo de contagio de fiebre Q a través de hemoderivados (prevalencia) y en trasplante de órganos.</p> <p>Es por esto, que en otros países, se han tomado diferentes medidas para prevenir y controlar el contagio de fiebre Q por transfusiones de sangre, donaciones de médula ósea y órganos (44,82-86), que se pueden clasificar como de: tamizaje, prohibición temporal y sin restricción.</p> <p>Tamizaje: Todas aquellas medidas que evalúan el riesgo o presencia de <i>C. Burnetii</i> en hemoderivados:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● EUFRAT (European Up-Front Risk Assessment Tool): Es un software que permite estimar el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas durante un brote (87). No obstante, no hay estudios que permitan evaluar su impacto clínico ni exactitud diagnóstica (capacidad de predicción), por lo cual no se pudo crear una tabla de resumen de resultados. Solo se identificó un estudio descriptivo no comparativo que describe la experiencia para fiebre Q en Holanda, con apreciación favorable (87). ● Tests de detección a muestras de sangre: Las pruebas de sangre que se han ocupado para detectar presencia de <i>C. Burnetii</i> en donaciones han sido: PCR(73,79,81), IFA(41,78-80,88), EIA (88,89) y niveles de IgM/IgG en tests como ELISA(41,78,79), que se han propuesto tanto como para testear todas las donaciones (y maximizar la seguridad de la transfusión) o con un enfoque de riesgo selectivo, en el que sólo las donaciones cuyos receptores son más propensos a contagiarse de fiebre Q son testeadas (ej. pacientes con enfermedades cardiovasculares o con sistema inmunológico debilitado) (43). ● Preguntas de control en cuestionario de donación: Es una medida que ha sido utilizada en Australia, en donde se incorporaron preguntas asociadas al trabajo en mataderos (90) y el diagnóstico de fiebre Q, de las cuáles sólo se mantiene esta última en la actualidad (91). Sin embargo, la AABB (American Association of Blood Banks, organización estadounidense enfocada en la gestión, seguridad y cuidado de pacientes y donantes) no recomienda aplicar preguntas de detección en los cuestionarios de donación pues la transmisión de fiebre Q por transfusión es demasiado infrecuente, la incidencia de la infección en la población es baja y no hay preguntas sensibles o específicas a su diagnóstico (89). <p>Prohibición de donaciones</p> <p>Una de las medidas más frecuentes para prevenir el contagio de fiebre Q por transfusiones de sangre, es limitar las donaciones según espacio y tiempo de brotes de fiebre Q. En Australia, las respuestas positivas al cuestionario asociadas a su diagnóstico equivalen a un postergamiento permanente de donación (prohibición) (92); en Francia, durante el brote de fiebre Q en 2007, se cancelaron las donaciones de sangre hasta dos meses después de diagnosticado el último caso (42); la UE (Unión Europea) promueve el reingreso de los donantes después de 2 años de resuelta la infección(42,93) y la AABB indica que las donaciones deben retomarse</p>

	<p>hasta que los signos y síntomas del donante se hayan ido y el tratamiento de la enfermedad se haya completado (89).</p> <p>Sin restricción</p> <p>No se han reportado casos o experiencias de fiebre Q en las que no se hayan tomado medidas de prevención para la transmisión de la enfermedad a partir de hemoderivados.</p> <p>Paralelamente a estas tres alternativas, se ha propuesto que para gestionar este tipo de medidas se cree a nivel nacional un laboratorio de vigilancia epidemiológica/molecular o la colaboración con centros de este tipo ya existentes, en la que cada país debería desarrollar una lista con los agentes de infección que podrían representar una amenaza a las transfusiones y generar procesos de vigilancia y acción que permita identificar y caracterizar rápidamente un brote epidemiológico (94), aplicando métodos apropiados de detección en hemoderivados (42). Sin embargo, no existe certeza sobre la efectividad de esta medida.</p>
--	--

Posibles riesgos	<p>No han sido evaluados los posibles riesgos del uso de estas medidas, pero se estima que estos dependen principalmente de su efectividad en anular la transmisión y no de una característica inherente a sí mismas.</p> <p>Es importante destacar que el análisis a continuación es una inferencia de tasas, pero la certeza de estas conclusiones es incierta debido a que no hay evidencia comparativa entre las diferentes estrategias de control de hemoderivados:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Aplicar un test EUFRAT, agregar preguntas al cuestionario de donación o testear las muestras de sangre para la presencia de fiebre Q (medidas de tamizaje) no pone en riesgo a los sujetos evaluados, pero el resultado de ellos (predicción de la enfermedad) podría traer altos riesgos para los receptores de las donaciones, pues resultados positivos a estos indicadores no aseguran la presencia de la enfermedad, ni la ocurrencia de contagio. ● En primer lugar, la identificación de <i>C. burnetii</i> en muestras sanguíneas no supera al 3,2% de los casos analizados(41,78-80); aún cuando se identifica infección por <i>C. burnetii</i> en las muestras se estima que sólo el 40% de éstas resulta en enfermedad (79) y tampoco hay seguridad de la precisión de los tests en el desarrollo de la infección: ELISA arroja mayor cantidad de falsos positivos (41,78), PCR puede intermitentemente dar negativo para screening en casos crónicos (79), EIA es sensible pero su PPV es de 14% por lo que requeriría confirmación con IFA(88) (certeza muy baja), etc. Respecto a los riesgos asociados a la incorporación de preguntas en cuestionarios de donación, se identifica que estos también son altos pues los donantes podrían haber estado incubando la enfermedad sin haber sido diagnosticados con fiebre Q (79) y los estudios que evaluaron la conexión entre muestras de sangre con resultados seropositivos y contacto con animales de granja no fueron concluyentes (87,6% y 90% respectivamente no lo había tenido(78,80), por lo que la capacidad de predicción de la pregunta sería baja (certeza muy baja). Adicionalmente, se ha estimado que el riesgo de recolectar sangre de donantes asintomáticos va de 2,1 a 4,6 pacientes por cada 10.000 donaciones dependiendo del período de incubación que se asocie a la enfermedad (7 o 21 días), pero que si se considera que el total de pacientes observados equivale al 20% de casos reales, estas cifras irían de 10,6 a 23,2 pacientes por cada 10.000 donaciones (42). ● Por otra parte, prohibir temporalmente las donaciones de sangre ya sea por dos meses, años o permanentemente puede resultar en escasez de donantes de sangre habilitados para serlo. Esto cobra relevancia en zonas rurales donde el riesgo de contagio de fiebre Q es mayor (ubicación de predios, granjas, mataderos). ● Finalmente, y más allá de hemoderivados, hay que considerar que el de trasplante de órganos de un donante con fiebre Q puede tener severas consecuencias ya que el receptor es una persona inmunosuprimida con una alta vulnerabilidad. No obstante, es un caso muy infrecuente.
------------------	--

<p>Uso de recursos, costos, y/o costoefectividad</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● No se ha sido evaluado un análisis costoefectividad de estas medidas sobre el desarrollo de fiebre Q. ● Un estudio hace referencia a los costos asociados a los tests de detección sanguínea de fiebre Q, comparando específicamente la sensibilidad y especificidad de IFA y EIA, llegando a la conclusión de que el EIA es el test diagnóstico más costoefectivo (IFA considerado gold standard con costo asociado de 50 euros vs. 7 euros EIA) (88) (certeza muy baja). ● Optar por tamizaje masivo de muestras de población en riesgo implicaría costos que probablemente no terminarían siendo efectivos en la prevención de fiebre Q, dada la limitada evidencia asociada a contagio por transfusión sanguínea. ● Limitar o prohibir las donaciones de sangre en situación de escasez de donantes, podría agregar altos costos monetarios y sociales a los pacientes que requieren de este tipo de intervenciones urgentemente y al país en general (costos de transporte y balance entre oferta y demanda en cada una de las ciudades emisoras de muestras).
<p>Incertidumbre en relación con los beneficios y posibles riesgos (de manera tal que podría requerirse monitoreo y evaluación si se implementara esta opción)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● En general, la incertidumbre para todas las medidas de control es alta en tanto no existe certeza del riesgo de transmisión de fiebre Q a través de hemoderivados. ● Se utilizó la prevalencia descrita en diferentes estudios para intentar predecir el riesgo de transmisión. No obstante, la certeza de estas inferencias es muy baja, ya que la presencia de <i>C. Burnetii</i> no asegura la infección. Es más, desde 1977 a la fecha sólo ha sido reportado un caso de contagio de fiebre Q en EE.UU por transfusión de sangre entera (43) y uno de contagio a través de médula ósea (44). ● En este sentido, independiente de la medida utilizada, ésta debe ser supervisada y evaluada de forma cercana y frecuente.
<p>Elementos clave de la opción de política (si es que ha sido probada en un lugar diferente)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● En opinión de los autores de este resumen, los elementos claves para considerar estas medidas de control son los costos asociados y la gravedad del brote. ● En general, una buena alternativa podría ser la prohibición de donación de hemoderivados a la población de alto riesgo, siempre y cuando haya una tasa de donación (transfusión) suficiente para soportar esta restricción. ● De lo contrario, la decisión dependerá del balance riesgo/beneficio de prohibición de donaciones vs. tamizaje de muestras de alto riesgo y los valores y preferencias de los involucrados.

<p>Opinión y experiencia de las partes interesadas (<i>stakeholders</i>)</p>	<ul style="list-style-type: none">● No identificamos evidencia sobre las preferencias de las partes interesadas.● Es razonable pensar que los receptores de trasplante y sus familias evaluarán de forma muy negativa recibir un órgano infectado, por lo cual probablemente preferirían tamizaje en la donación de órganos, especialmente si proviene de personas de alto riesgo.● En transfusiones de sangre, la vulnerabilidad del receptor puede ser menor, por lo que las opiniones pueden ser variadas.● Además, es importante considerar el valor que agrega la población a la disponibilidad de hemoderivados independiente de la medida utilizada.
--	--

Opción 5 - Control de plagas

Se realizó una búsqueda de evidencia, la cual no identificó ninguna revisión sistemática. Se expandió la búsqueda a través de guías clínicas.

Figura 5: No aplica

Tabla 5.a. Resumen de resultados (Summary of Findings table- SoF), proveniente de revisiones sistemáticas relevantes para la opción 5

Control de plagas para prevención de fiebre Q			
Pacientes	Animales/personas expuestos		
Intervención	Control de plagas		
Comparación	Sin control de plagas		
Desenlaces	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Desarrollo de enfermedad	Para el sexto año de tratamiento, el programa (NEATCP) redujo la densidad relativa de las ninfas de <i>I. scapularis</i> en un 71% (IC: 59 - 83%) en los sitios de tratamiento de 5,14 km ² .	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja	No está claro si el control de plagas impacta en el desarrollo de la enfermedad por que la certeza de la evidencia es muy baja.
¹ Diseño observacional. ² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión, ya que cada extremo del intervalo de confianza puede llevar a una decisión diferente. ³ Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por evidencia indirecta, ya que se trata de evidencia para el control de la enfermedad de Lyme y además se utiliza el desenlace de disminución de densidad de ninfas como evidencia indirecta en el desarrollo de la enfermedad.			
GRADE: Grados de evidencia del GRADE Working Group.			

Categoría de resultado	Resultados clave
Beneficios	<p>Se encontró una revisión sistemática (95) la cual no tenía ensayos clínicos aleatorizados.</p> <p>Garrapatas: La información obtenida de la literatura no es concluyente, y en algunos casos contradictoria. Para algunos autores (95,96) este modo de contaminación/contagio no ha sido comprobado en humanos, mientras que para otros autores (97–99) sí se ha comprobado. Hay consenso en que sí se ha podido comprobar la presencia de <i>C. burnetii</i> en garrapatas, pudiendo permanecer viable en el organismo un tiempo que va entre 200 y 1.000 días, dependiendo de la especie (96).</p>

	<p>Entre los años 1997 y 2004, en el contexto del proyecto de control de garrapatas de Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) en todo el noreste del país (NEATCP por su sigla en inglés el <i>Northeast Area-wide Tick Control Project</i>) (95), se realizaron cinco estudios simultáneos en Rhode Island, Connecticut, Nueva York, Nueva Jersey, y Maryland. La intervención consistió en la utilización de “4-Poster Deer Self-Treatment Devices” (95,100) consiste en la implementación de “estaciones de auto-aplicación” donde el animal, al intentar alcanzar la comida que se le deja como carnada, es rozado por rodillos que están impregnados en amitraz al 2%.</p> <p>El objetivo final fue reducir el número de garrapatas adultas de <i>Ixodes scapularis</i> y, por lo tanto reducir el riesgo de que los humanos adquieran enfermedades transmitidas por garrapatas en comunidades endémicas del noreste de los Estados Unidos. Se evaluaron siete sitios de 5,14 Km². (95)</p> <p><u>BENEFICIO:</u></p> <p>No está claro el beneficio de control de plagas en fiebre Q ya que la evidencia disponible sobre el control de plagas proviene de una enfermedad zoonótica (Enfermedad de Lyme), pero que tiene diferencias epidemiológicas y clínicas suficientes para razonar que sus resultados pueden diferenciarse en fiebre Q. Es importante destacar que pese que el intervalo de confianza resultado obtenido del programa NEATCP incluye la posibilidad que su impacto sea tan bajo que no se utilice (59%). Frente a esto, la incertidumbre sobre la efectividad de medidas de control de plagas es alta.</p>
Posibles riesgos	<p>No han sido evaluados los posibles riesgos del uso de estas medidas, pero el uso de amitraz al 12% es ampliamente utilizado en el contexto domiciliario de control de garrapatas.</p> <p>Los posibles riesgos están relacionados a la manipulación de permetrina, en la implementación del “4-Poster Deer Self-Treatment Devices” (100) para el control de garrapatas en ciervos. Para mayor seguridad el programa sugiere la utilización de amitraz.</p> <p>Para estos efectos se han sugerido las siguientes medidas que debe adoptar el personal que esté expuesto a estas sustancias:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. El producto solo se debe utilizar al aire libre o en un área bien ventilada. 2. El personal debe utilizar camisas de manga larga, pantalones largos, guantes resistentes a productos químicos, zapatos y calcetines. 3. El personal debe evitar respirar vapores y aerosoles. Aunque no se requieren respiradores, el personal puede usar mascarillas filtrantes y respiradores clase P aprobados por NIOSH para minimizar el riesgo de inhalación. 4. El personal debe lavarse bien las manos después de manipular el producto y antes de comer, beber, ir al baño. 5. El personal debe evitar el contacto dérmico, dañando el contenedor y la contaminación cruzada. 6. Se debe almacenar el producto en un lugar fresco y bien ventilado. Esto

	<p>realizarlo en en posición vertical a temperatura ambiente y evitando la exposición a temperaturas extremas. No almacenar cerca del calor o una llama abierta, y almacenar lejos de comida, comida o niños.</p> <p>7. El personal de salud de obtener instrucciones especiales antes del uso de permetrina y/o amitraz.</p> <p>Sin embargo, nuevamente la certidumbre de ésto es muy baja.</p>
Uso de recursos, costos, y/o costoefectividad	Los costos de implementación de los dispositivos de autotratamiento de 4 pósters en el condado de Fairfax (Virginia, EEUU) desde 2012 a 2015 significó un gasto anual promedio de \$ 47,030 (\$ 30.415.820) para la operación y mantenimiento de veinte estaciones de cebo (100).
Incertidumbre en relación con los beneficios y posibles riesgos (de manera tal que podría requerirse monitoreo y evaluación si se implementara esta opción)	<p>Puesto que la información que respalda esta evidencia proviene del control para adquisición de la enfermedad de Lyme, resultaría necesario el monitoreo de la efectividad de las intervenciones en el control del desarrollo de fiebre Q.</p> <p>Además, el estudio presenta el desenlace de disminución de densidad de ninfas, el cual es utilizado como evidencia indirecta para la disminución de contagio y desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, esto es discutible, ya que al reducir el número de garrapatas existentes es posible que se disminuya la cantidad de garrapatas infectadas, pero esto no necesariamente conlleva una disminución del contagio. Es más, la tasa de contagios proveniente de garrapatas y de otras variables de las cuales no se tiene certeza suficiente.</p> <p>Sumado a esto, debe considerarse evaluar cuántos casos de los enfermos, pudiesen deberse efectivamente a desarrollo de fiebre Q, producto de infección por garrapata.</p>
Elementos clave de la opción de política (si es que ha sido probada en un lugar diferente)	<p>En opinión de los autores de este resumen, los elementos claves para considerar estas medidas de control son dos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Realizar monitoreo de la efectividad de estas intervenciones en relación al desarrollo de fiebre Q, puesto que la evidencia acá mostrada proviene de control de plagas para enfermedad de Lyme. ● Una vez resuelto lo anterior, deberían considerarse los costos asociados a su implementación y la extensión territorial en la que se necesite realizar control de plagas.
Opinión y experiencia de las partes interesadas (<i>stakeholders</i>)	El uso de estas intervenciones resulta poco aplicable a gran escala dado que el costo de implementación de una estación es alto en contraste con la pequeña superficie (5,14 km ²) que podría cubrir cada estación.

Consideraciones de Implementación

Niveles	Opción 1: [Vacunación en humanos contra Fiebre Q]
Paciente / individuo	En general no debieran existir barreras importantes en relación con los pacientes, ya que se trata de una intervención convencional y aceptable (cribado serológico y colocación de vacuna). Una alternativa para controlar el gasto de recursos sería implementar la intervención en personas en riesgo, como, por ejemplo, los trabajadores de empresas relacionadas a la ganadería. Además, es necesario considerar el tiempo y recurso adicional que implica realizar la prueba cutánea y serología antes de colocar la vacuna (relevante para evitar efectos adversos), ya que, incluyendo este procedimiento, el proceso completo de vacunación demoraría más que siete días.
Proveedor de salud	Es importante definir quién sería el responsable de la intervención, ya que la vacunación podría ser considerada desde el punto de vista de salud pública (entregándole la función de vacunación a la atención primaria por ejemplo), o como un tema de salud ocupacional (haciendo responsable al sistema mutual de su implementación)
Organización	Organización compleja y requiere de altos recursos. Se tendría que construir mapa de las empresas relacionadas a la ganadería, y considerar modo de aplicación de la intervención, así como actualizaciones futuras de programa de vacunación para nuevas personas contratadas.
Sistema	Una medida a evaluar es la incorporación de la vacuna contra el fiebre Q en el Registro Nacional de Inmunizaciones para permitir su monitoreo, vigilancia y evaluación de efectividad.

Niveles	Opción 2: [Vacunación en animales contra Fiebre Q]
Paciente / individuo	La vacunación en animales es una intervención que puede realizarse en todo un rebaño simultáneamente, por lo cual no debería imponer mayores barreras a su aplicabilidad. Además, los efectos adversos son infrecuentes, lo cual facilitaría la aceptación de la vacuna por parte de los dueños del ganado.
Proveedor de salud	Es importante definir quién sería el responsable de la intervención. La administración de la vacuna podría ser realizada por personal veterinario tanto privado como público.
Organización	En caso de considerarse esta opción, es importante considerar algún método de registro de esta vacuna específica para los animales de las zonas afectadas.
Sistema	Es importante la coordinación entre Ministerio de Salud y el Servicio Agrícola y Ganadero si se implementa esta estrategia de prevención. Sería fundamental el monitoreo de síntomas tanto de animales como de trabajadores en contacto posterior a la implementación de esta estrategia.

Niveles	Opción 3: [Medidas ambientales y medidas de protección para trabajadores]
Paciente / individuo	<p>Es vital educar a los trabajadores en medidas de protección generales. Podría ponerse énfasis en que estas medidas no son sólo para fiebre Q (la cual muchas veces es percibida como una enfermedad de menor importancia por su baja prevalencia), sino que también deberían suponer un beneficio general en su salud (como lo es, por ejemplo, el lavado de manos al realizar procedimientos en animales).</p> <p>Esta alternativa supone un rol proactivo del empleador en la implementación de esta estrategia, el cual debiese facilitar insumos específicos a sus trabajadores como equipos de protección, gestionar capacitaciones, disponer de espacios específicos para labores de parto, faenas, mataderos y delimitar el acceso a cada trabajador según su rol en la empresa, entre otros.</p> <p>En Chile, este tipos de intervenciones aplicarían a poblaciones en riesgo, tales como empleados de la industria agropecuaria, habitantes (2 km a la redonda) y trabajadores del área de salud cercanos a las zonas de brotes.</p>
Proveedor de salud	<p>El proveedor de salud, entendido como la red de salud dependiente del Ministerio de Salud, tendría un rol activo en la implementación de medidas ergonómicas asociadas al control de riesgos, específicamente, en activar protocolos de protección y educación al personal respecto de los síntomas y canales de contagio de fiebre Q.</p> <p>En este sentido, el Ministerio de Salud debería contar con protocolos para la enfermedad, coordinar la alerta a las redes de salud y vigilar la implementación de las medidas.</p>
Organización	<p>En caso de optar por estas alternativas, la autoridad sanitaria debería fijar las directrices mínimas a cumplir por cada empleador y generar estrategias de fiscalización específicas para supervisar el correcto cumplimiento de éstas.</p> <p>Los municipios afectados deberían contar con un sistema de alerta, que contemple comunicación y coordinación efectiva con Ministerio de Salud, Superintendencia de Servicios Sanitarios, Medios de Comunicación Masiva (MCM) y propietarios de predios afectados.</p> <p>La opción de sacrificio animal traería más desafíos en su organización, pues es altamente probable que sea resistida por la industria pecuaria.</p>

<p>Sistema</p>	<p>La aplicación de medidas ergonómicas supone ciertas barreras al sistema, que dependen de cada medida específica.</p> <p>En general, la implementación de las medidas propuestas no presenta barreras asociadas al sistema económico chileno en lo que a relación entre sector público y privado se refiere. En este sentido, la mayoría de los costos asociados a la implementación de las medidas ergonómicas de transmisión, control de reservorios y prevención en general, considera roles bien definidos que no se ven afectados por el sistema neoliberal. La única excepción a esto, es la que se refiere al sacrificio de reservorios, que podría suponer un traspaso al límite de la relación entre el sector público y privado, al tratarse de medidas que involucran propiedad privada.</p> <p>En general, estas medidas de prevención se consideran más costoefectivas que el tratamiento de la enfermedad, pero la implementación de las medidas asociadas a los trabajadores e instalaciones del sector agropecuario sí consideran barreras a la entrada en lo que a insumos de protección, contrato de personal y modificación de instalaciones (higiene y seguridad) se refiere, por lo que los propietarios podrían optar por no implementarlas.</p> <p>En términos culturales, también se observan barreras a la implementación, pero éstas se limitan exclusivamente al funcionamiento interno del sector agropecuario. En Chile, las funciones de los trabajadores no se ven definidas por sus cargos, por lo que no es extraño encontrar que encargados de maquinaria o supervisores de ganado asistan en trabajos de parto, por ejemplo, dificultando la prevención e identificación de población en riesgo de contagio de fiebre Q. Limitar a los trabajadores a realizar una función podría resultar en baja adherencia debido a las costumbres arraigadas en este sector.</p> <p>Finalmente, se observan barreras al sistema político, específicamente al proceso de descentralización chileno, en el que se requieren avances de gestión importantes que se puedan traducir en acciones de prevención oportunas por parte del gobierno local.</p>
-----------------------	--

<p>Niveles</p>	<p>Opción 4: [Control de hemoderivados]</p>
<p>Paciente / individuo</p>	<p>Los receptores de trasplante y sus familias evaluarán de forma muy negativa recibir un órgano infectado, por lo cual probablemente preferirían tamizaje en la donación de órganos, especialmente si es proviene de personas de alto riesgo.</p> <p>En transfusiones de sangre, la vulnerabilidad del receptor puede ser menor, por lo que las opiniones pueden ser variadas.</p> <p>Sin embargo, la población podría asignarle mayor valor a disponer de hemoderivados que a no tener acceso a ellos en situaciones de emergencia.</p>

Proveedor de salud	<p>Las medidas de tamizaje podrían traer consigo barreras de implementación, dependiendo del tiempo/espacio asociado a las limitaciones de transfusión.</p> <p>La aplicación de medidas que prohíben las donaciones podría traer barreras asociadas a la disponibilidad y suministro de hemoderivados. A nivel nacional, el Servicio Nacional de Salud en conjunto con el Centro de Sangre Austral (Puerto Montt) y el Hospital Base San José de Osorno, deberá definir la aplicabilidad de la medida considerando el stock nacional de hemoderivados disponibles; la capacidad de distribuir los productos a tiempo y la seguridad de las transfusiones de sangre.</p> <p>En caso de optar por medidas de tamizaje, tales como la modificación del cuestionario de donación o la aplicación de test de detección de fiebre Q, deberán definirse las instituciones responsables de implementarlas, considerando capacitaciones, protocolos de aplicación y costos asociados a ellas.</p>
Organización	<p>La aplicación de algunas medidas podría encontrar barreras a su implementación respecto de los compromisos que ha asumido Chile en materia de transfusión de sangre, específicamente en términos del acceso equitativo y suministro oportuno de sangre.</p> <p>La aplicación de medidas orientadas al control de hemoderivados deberán ser evaluadas por el Ministerio de Salud, en conjunto con Centros, Bancos de sangre y la red de salud de la zona afectada.</p>
Sistema	<p>La aplicación de medidas de control de hemoderivados, podría encontrar barreras asociadas al sistema económico y social chileno.</p> <p>En términos económicos, la aplicación de medidas de tamizaje podría traer consigo mayores costos de implementación, considerando por ejemplo, que en Chile la prueba PCR no resultó efectiva para identificar la bacteria <i>C. burnetii</i> y las muestras sanguíneas de los pacientes afectados tuvieron que ser procesadas en otros países para poder identificar la enfermedad. Someter a este proceso a todas las donaciones recolectadas en zonas de brote de fiebre Q, implicaría gastos descomunales tanto para el Estado como para los bancos de sangre provenientes del sector privado.</p> <p>La “prohibición de donaciones” podría presentar barreras económicas al Estado, similares al caso anterior, considerando los gastos asociados al traslado de las donaciones y la transferencia de donaciones entre sector público y privado (en caso de escasez de stock nacional). Desde el punto de vista de los pacientes y sus familias, éstos podrían enfrentarse a barreras a la salud en caso de que el suministro de sangre/órganos no pueda suplirlo la red de salud estatal.</p>

Niveles	Opción 5: [Control de plagas]
Paciente / individuo	Si bien la literatura es controversial en cuanto al contagio de fiebre Q desde garrapatas al humano, la opción más segura es educar a la población sobre los riesgos de contraer esta enfermedad a partir de plagas. La literatura concentra su investigación en buscar medidas para el control en animales silvestres y de granja, pero de igual forma se han podido encontrar casos en que animales domésticos (como perros o gatos) presentan garrapatas infectadas. Dado que en el sur del país esta enfermedad está muy asociada a ganado, es prudente educar sobre estas otras posibles vías de contagio.
Proveedor de salud	El proveedor de salud, entendido como la red de salud dependiente del Ministerio de Salud, deberá tener un rol proactivo en la implementación de estas medidas de control de plagas. Este rol puede variar desde la educación a ciudadanía en el control doméstico de plagas, pasando por la intervención en predios para la aplicación de estas medidas, hasta la activación de protocolos para el control de plagas en la vida silvestre. Esto supone un desafío, puesto que se deben coordinar esfuerzos no solo con los estamentos dependientes del Ministerio de Salud, sino con otros estamentos como puede ser SAG o CONAF.
Organización	En caso de optar por estas alternativas, la autoridad sanitaria debería decidir si estas intervenciones serán parte de un programa de control de plagas (dependiente de las autoridades correspondientes) o serán medidas de control exigidas a las empresas que trabajen con los animales en riesgo. De todas formas la autoridad deberá fijar los procedimientos y directrices mínimas para la realización segura de estas intervenciones, poniendo énfasis en la seguridad del personal a cargo de la aplicación de estas sustancias (amitraz y/o permetrina) así como en la seguridad de los animales en vida silvestre que puedan estar en contacto con estos químicos.
Sistema	La aplicación de medidas de control de plagas podría encontrar barreras asociadas al sistema económico, al traer mayores costos de implementación, puesto que para el control de plagas en una superficie aproximada de 5,1 km ² se debe generar una inversión aproximada de 30\$M al año, esto podría significar una inversión importante si la medida es financiada por el estado, considerando la extensión necesaria a cubrir en el sur del país.

Referencias

1. Voth DE, Heinzen RA. Lounging in a lysosome: the intracellular lifestyle of *Coxiella burnetii*. *Cell Microbiol.* 2007;9(4):829–40.
2. Hilbink F, Penrose M, Kovacova E, Kazar J. Q fever is absent from New Zealand. *Int J Epidemiol.* 1993 Oct;22(5):945–9.
3. Anderson A, Bijlmer H, Fournier P-E, Graves S, Hartzell J, Kersh GJ, et al. Diagnosis and management of Q fever--United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR Recomm Rep.* 2013 Mar 29;62(RR-03):1–30.
4. Angelakis E, Raoult D. Q fever. *Vet Microbiol.* 2010;140(3-4):297–309.
5. Guatteo R, Beaudeau F, Berri M, Rodolakis A, Joly A, Seegers H. Shedding routes of *Coxiella burnetii* in dairy cows: implications for detection and control. *Vet Res.* 2006;37(6):827–33.
6. Rodolakis A, Berri M, Héchard C, Caudron C, Souriau A, Bodier CC, et al. Comparison of *Coxiella burnetii* Shedding in Milk of Dairy Bovine, Caprine, and Ovine Herds. *J Dairy Sci.* 2007;90(12):5352–60.
7. D'amato F, Million M, Edouard S, Delerce J, Robert C, Marrie T, et al. Draft genome sequence of *Coxiella burnetii* Dog Utad, a strain isolated from a dog-related outbreak of Q fever. *New Microbes and New Infections.* 2014;2(4):136–7.
8. Buhariwalla F, Cann B, Marrie TJ. A dog-related outbreak of Q fever. *Clin Infect Dis.* 1996 Oct;23(4):753–5.
9. Kaplan MM, Bertagna P. The geographical distribution of Q fever. *Bull World Health Organ.* 1955;13(5):829–60.
10. Dupont HT, Brouqui P, Faugere B, Raoult D. Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, and *Rickettsia typhi* in seven African countries. *Clin Infect Dis.* 1995 Nov;21(5):1126–33.
11. Schelling E, Diguimbaye C, Daoud S, Nicolet J, Boerlin P, Tanner M, et al. Brucellosis and Q-fever seroprevalences of nomadic pastoralists and their livestock in Chad. *Prev Vet Med.* 2003 Dec 12;61(4):279–93.
12. Ghoneim H, Abdel-Moein A. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* antibodies among farm animals and human contacts in Egypt [Internet]. 2012 [cited 2018 Jul 5]. Available from: http://jofamericanscience.org/journals/am-sci/am0803/082_8392am0803_619_621.pdf
13. Noden BH, Tshavuka FI, van der Colf BE, Chipare I, Wilkinson R. Exposure and risk factors to *coxiella burnetii*, spotted fever group and typhus group *Rickettsiae*, and *Bartonella henselae* among volunteer blood donors in Namibia. *PLoS One.* 2014 Sep 26;9(9):e108674.
14. Kamga-Waladjo AR, Gbati OB, Kone P, Lapo RA, Chatagnon G, Bakou SN, et al. Seroprevalence of *Neospora caninum* antibodies and its consequences for reproductive parameters in dairy cows from Dakar–Senegal, West Africa. *Trop Anim Health Prod.* 2009;42(5):953–9.
15. Adesiyun AA, Jagun AG, Tekdek LB. *Coxiella burnetii* antibodies in some Nigerian dairy cows and their suckling calves. *Int J Zoonoses.* 1984 Dec;11(2):155–60.

16. Gwida M, El-Ashker M, El-Diasty M, Engelhardt C, Khan I, Neubauer H. Q fever in cattle in some Egyptian Governorates: a preliminary study. *BMC Res Notes*. 2014 Dec 7;7:881.
17. Delsing CE, Kullberg BJ, Bleeker-Rovers CP. Q fever in the Netherlands from 2007 to 2010. *Neth J Med*. 2010 Dec;68(12):382–7.
18. Schimmer B, Morroy G, Dijkstra F, Schneeberger PM, Weers-Pothoff G, Timen A, et al. Large ongoing Q fever outbreak in the south of The Netherlands, 2008. *Euro Surveill* [Internet]. 2008 Jul 31;13(31). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18761906>
19. Karagiannis I, Morroy G, Rietveld A, Horrevorts AM, Hamans M, Francken P, et al. Q fever outbreak in the Netherlands: a preliminary report. *Euro Surveill*. 2007 Aug 9;12(8):E070809.2.
20. Schimmer B, Notermans DW, Harms MG, Reimerink JHJ, Bakker J, Schneeberger P, et al. Low seroprevalence of Q fever in The Netherlands prior to a series of large outbreaks. *Epidemiol Infect*. 2011;140(01):27–35.
21. Dijkstra F, van der Hoek W, Wijers N, Schimmer B, Rietveld A, Wijkmans CJ, et al. The 2007–2010 Q fever epidemic in The Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012 Feb;64(1):3–12.
22. Roest HIJ, Ruuls RC, Tilburg JJHC, Nabuurs-Franssen MH, Klaassen CHW, Vellema P, et al. Molecular epidemiology of *Coxiella burnetii* from ruminants in Q fever outbreak, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2011 Apr;17(4):668–75.
23. Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, Drogoul A-S, Raoult D, Djossou F, et al. Q fever pneumonia in French Guiana: prevalence, risk factors, and prognostic score. *Clin Infect Dis*. 2012 Jul;55(1):67–74.
24. Floch H. [Q fever in French Guiana]. *Publ Inst Pasteur Guyane Fr Inini*. 1957 Mar;18(419):1–5.
25. Eldin C, Raoult D, Demar M, Mahamat A, Djossou F, Abboud P. Q Fever in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;91(4):771–6.
26. Tran A, Gardon J, Weber S, Polidori L. Mapping disease incidence in suburban areas using remotely sensed data. *Am J Epidemiol*. 2002 Oct 1;156(7):662–8.
27. Gardon J, Héraud JM, Laventure S, Ladam A, Capot P, Fouquet E, et al. Suburban transmission of Q fever in French Guiana: evidence of a wild reservoir. *J Infect Dis*. 2001 Aug 1;184(3):278–84.
28. Eldin C, Mahamat A, Djossou F, Raoult D. Rainfall and sloth births in may, Q fever in July, Cayenne, French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*. 2015 May;92(5):979–81.
29. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev*. 1999 Oct;12(4):518–53.
30. Tissot-Dupont H, Raoult D. 2008. Q fever. *Infect Dis Clin North Am* 22:505–514, ix. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2008.03.00>
31. Parker NR, Barralet JH, Bell AM. 2006. Q fever. *Lancet* 367:679–688. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68266-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68266-4)

32. Stevenson S, Gowardman J, Tozer S, Woods M. 17 September 2015. Life-threatening Q fever infection following exposure to kangaroos and wallabies. *BMJ Case Rep* <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-21080>
33. Robyn MP, Newman AP, Amato M, Walawander M, Kothe C, Nerone JD, Pomerantz C, Behravesh CB, Biggs HM, Dahlgren FS, Pieracci EG, Whitfield Y, Sider D, Ozaldin O, Berger L, Buck PA, Downing M, Blog D. 2015. Q fever outbreak among travelers to Germany who received live cell therapy—United States and Canada, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 64:1071–1073. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6438a3>
34. Dupont HT, Brouqui P, Faugere B, Raoult D. Prevalence of Antibodies to *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, and *Rickettsia typhi* in Seven African Countries. *Clin Infect Dis*. 1995;21(5):1126–33.
35. Tissot-Dupont H, Amadei M-A, Nezri M, Raoult D. Wind in November, Q Fever in December. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(7):1264–9.
36. Rodolakis A. 2009. Q Fever in dairy animals. *An n N Y Acad Sci* 1166: 90–93. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04511>.
37. Mancini F, Di Luca M, Toma L, Vescio F, Bianchi R, Khoury C, et al. Prevalence of tick-borne pathogens in an urban park in Rome, Italy. *Ann Agric Environ Med*. 2014;21(4):723–7.
38. Osorio S, Sarriá C, González-Ruano P, Casal EC, García A. Nosocomial transmission of Q fever. *J Hosp Infect*. 2003 Jun;54(2):162–3.
39. Raoult D, Stein A. Q Fever during Pregnancy -- A Risk for Women, Fetuses, and Obstetricians. *N Engl J Med*. 1994;330(5):371–371.
40. Kersh GJ, Priestley R, Massung RF. Stability of *Coxiella burnetii* in stored human blood. *Transfusion*. 2012;53(7):1493–6.
41. Slot E, Hogema BM, Molier M, Zaaijer HL. Screening of blood donors for chronic *Coxiella burnetii* infection after large Q fever outbreaks. *Transfusion*. 2014;54(11):2867–70.
42. ECDC Technical Report: Risk Assessment on Q fever [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2010 [cited 2018 Jun 28]. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/1005_TER_Risk_Assessment_Qfever.pdf
43. Health Council of the Netherlands. Q fever: risk of transmission via blood or other body material [Internet]. De Gezondheidsraad. 2011 [cited 2018 Jul 12]. Available from: <https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201115EQfever.pdf>
44. Kanfer E, Farrag N, Price C, MacDonald D, Coleman J, Barrett AJ. Q fever following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1988 Mar;3(2):165–6.
45. Gefenaite G, Munster JM, van Houdt R, Hak E. Effectiveness of the Q fever vaccine: a meta-analysis. *Vaccine*. 2011 Jan 10;29(3):395–8.
46. O'Neill TJ, Sargeant JM, Poljak Z. The effectiveness of *Coxiella burnetii* vaccines in occupationally exposed populations: a systematic review and meta-analysis. *Zoonoses Public Health*. 2014 Mar;61(2):81–96.
47. Chiu CK, Durrheim DN. A review of the efficacy of human Q fever vaccine registered in

- Australia. N S W Public Health Bull. 2007 Jul;18(7-8):133–6.
48. van Holland BJ, Soer R, de Boer MR, Reneman MF, Brouwer S. Preventive occupational health interventions in the meat processing industry in upper-middle and high-income countries: a systematic review on their effectiveness. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015 May;88(4):389–402.
 49. Finch R. Q Fever. vol. 1. The Disease. Thomas J. Marrie Pp. 255. Press (Boca Raton, USA); 1990. £104. *Epidemiol Infect*. 1991;107(01):239.
 50. Shapiro RA, Siskind V, Schofield FD, Stallman N, Worswick DA, Marmion BP. A randomized, controlled, double-blind, cross-over, clinical trial of Q fever vaccine in selected Queensland abattoirs. *Epidemiol Infect*. 1990 Apr;104(2):267–73.
 51. Gilroy N, Formica N, Beers M, Egan A, Conaty S, Marmion B. Abattoir-associated Q fever: a Q fever outbreak during a Q fever vaccination program. *Aust N Z J Public Health*. 2001;25(4):362–7.
 52. Ackland JR, Worswick DA, Marmion BP. Vaccine prophylaxis of Q fever. A follow-up study of the efficacy of Q-Vax (CSL) 1985-1990. *Med J Aust*. 1994 Jun 6;160(11):704–8.
 53. Marmion BP, Ormsbee RA, Kyrkou M, Wright J, Worswick D, Cameron S, et al. Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever. *Lancet*. 1984 Dec 22;2(8417-8418):1411–4.
 54. Marmion BP, Ormsbee RA, Kyrkou M, Wright J, Worswick DA, Izzo AA, et al. Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever: eight years' experience in Australian abattoirs. *Epidemiol Infect*. 1990;104(02):275–87.
 55. Gidding HF, Wallace C, Lawrence GL, McIntyre PB. Australia's national Q fever vaccination program. *Vaccine*. 2009 Mar 23;27(14):2037–41.
 56. Benenson. Q fever vaccine: efficacy and present status [Internet]. Symposium on Q fever by the Committee on Rickettsial Diseases. Washington, DC: Armed Forces Epidemiology Board,. 1959 [cited 2018 Jul 17]. Available from: <https://paperpile.com/app/p/88c58427-e70c-097a-8d57-7cadd02df2f>
 57. Kermode M, Yong K, Hurley S, Marmion B. An economic evaluation of increased uptake in Q fever vaccination among meat and agricultural industry workers following implementation of the National Q Fever Management Program. *Aust N Z J Public Health*. 2003;27(4):390–8.
 58. Sellens E, Norris JM, Dhand NK, Heller J, Hayes L, Gidding HF, et al. Q Fever Knowledge, Attitudes and Vaccination Status of Australia's Veterinary Workforce in 2014. *PLoS One*. 2016 Jan 12;11(1):e0146819.
 59. O'Neill TJ, Sargeant JM, Poljak Z. A systematic review and meta-analysis of phase I inactivated vaccines to reduce shedding of *Coxiella burnetii* from sheep and goats from routes of public health importance. *Zoonoses Public Health*. 2014 Dec;61(8):519–33.
 60. Hogerwerf L, van den Brom R, Roest HIJ, Bouma A, Vellema P, Pieterse M, et al. Reduction of *Coxiella burnetii* prevalence by vaccination of goats and sheep, The Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2011 Mar;17(3):379–86.
 61. Rousset E, Durand B, Champion JL, Prigent M, Dufour P, Forfait C, et al. Efficiency of a phase 1 vaccine for the reduction of vaginal *Coxiella burnetii* shedding in a clinically

- affected goat herd. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:188–9.
62. Brooks DL, Ermel RW, Franti CE, Ruppanner R, Behymer DE, Williams JC, et al. Q fever vaccination of sheep: challenge of immunity in ewes. *Am J Vet Res.* 1986 Jun;47(6):1235–8.
 63. Cremoux D, R. Evaluation de l'incidence de la vaccination oar un vaccine de phase I sur la dynamique de l'infection a *Coxiella burnetii* dans les elevages caprins en situation de fièvre Q clinique: Rapport Final [Internet]. *Epistemonikos.* 2009 [cited 2018 Jul 17]. Available from: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/e5e1967b3d32868eb60da64ad10ca6b7c4e32273>
 64. Sádecký E, Brezina R. Vaccination of naturally infected ewes against Q-fever. *Acta Virol.* 1977 Jan;21(1):89.
 65. Astobiza I, Barandika JF, Ruiz-Fons F, Hurtado A, Povedano I, Juste RA, et al. *Coxiella burnetii* shedding and environmental contamination at lambing in two highly naturally-infected dairy sheep flocks after vaccination. *Res Vet Sci.* 2011 Dec;91(3):e58–63.
 66. Arricau-Bouvery N, Souriau A, Bodier C, Dufour P, Rousset E, Rodolakis A. Effect of vaccination with phase I and phase II *Coxiella burnetii* vaccines in pregnant goats. *Vaccine.* 2005 Aug 15;23(35):4392–402.
 67. Hirst JA, Howick J, Aronson JK, Roberts N, Perera R, Koshiaris C, et al. The need for randomization in animal trials: an overview of systematic reviews. *PLoS One.* 2014 Jun 6;9(6):e98856.
 68. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. CVMP annual re-assessment report for COXEVAC (EMEA/V/C/000155/S/0007) [Internet]. 2014 [cited 2018 Jul 5]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/veterinary/000155/WC500184437.pdf
 69. [No title] [Internet]. [cited 2018 Jul 17]. Available from: http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.01.16_Q_FEVER.pdf
 70. Washington State Department of Health. Q fever Reporting and Investigation Guideline [Internet]. Washington State Department of Health. [cited 2018 Jun 13]. Available from: <https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/5100/420-071-Guideline-QFever.pdf>
 71. National Association of State Public Health Veterinarians, National Assembly of State Animal Health Officials. Prevention and Control of *Coxiella burnetii* Infection among Humans and Animals: Guidance for a Coordinated Public Health and Animal Health Response, 2013 [Internet]. National Association of State Public Health Veterinarians (NASPHV). [cited 2018 Jun 14]. Available from: http://www.nasphv.org/Documents/Q_Fever_2013.pdf
 72. University Health Services. Guidelines for Reducing the Risk of Exposure to the Q fever Agent (*Coxiella burnetii*) for the University of Wisconsin-Madison [Internet]. University of Wisconsin-Madison. [cited 2018 Jun 14]. Available from: <https://www.uhs.wisc.edu/wp-content/uploads/Q-Fever-Guidance-030817.pdf>
 73. van der Hoek W, Dijkstra F, Schimmer B, Schneeberger PM, Vellema P, Wijkmans C, et al. Q fever in the Netherlands: an update on the epidemiology and control measures. *Euro Surveill* [Internet]. 2010 Mar 25;15(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20350500>

74. DeRoo LA, Rautiainen RH. A systematic review of farm safety interventions. *Am J Prev Med.* 2000;18(4):51–62.
75. Hartling L, Brison RJ, Crumley ET, Klassen TP, Pickett W. A systematic review of interventions to prevent childhood farm injuries. *Pediatrics.* 2004 Oct;114(4):e483–96.
76. van Gils RF, Boot CRL, van Gils PF, Bruynzeel D, Coenraads PJ, van Mechelen W, et al. Effectiveness of prevention programmes for hand dermatitis: a systematic review of the literature. *Contact Dermatitis.* 2011 Feb;64(2):63–72.
77. Montano D, Hoven H, Siegrist J. Effects of organisational-level interventions at work on employees' health: a systematic review. *BMC Public Health.* 2014 Feb 8;14:135.
78. Kilic S, Yilmaz GR, Komiya T, Kurtoglu Y, Karakoc EA. Prevalence of *Coxiella burnetii* antibodies in blood donors in Ankara, Central Anatolia, Turkey. *New Microbiol.* 2008 Oct;31(4):527–34.
79. Hogema BM, Slot E, Molier M, Schneeberger PM, Hermans MH, van Hannen EJ, et al. *Coxiella burnetii* infection among blood donors during the 2009 Q-fever outbreak in The Netherlands. *Transfusion.* 2012 Jan;52(1):144–50.
80. Bartolomé J, Riquelme E, Hernández-Pérez N, García-Ruiz S, Luján R, Lorente S, et al. Seroepidemiología de la infección por *Coxiella burnetii* en donantes de sangre en Albacete. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2007;25(6):382–6.
81. van Kraaij MGJ, Slot E, Hogema BM, Zaaijer HL. Lookback procedures after postdonation notifications during a Q fever outbreak in the Netherlands. *Transfusion.* 2012;53(4):716–21.
82. Washington State Department of Health. Q fever Reporting and Investigation Guideline [Internet]. Washington State Department of Health. [cited 2018 Jun 13]. Available from: <https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/5100/420-071-Guideline-QFever.pdf>
83. University Health Services. Guidelines for Reducing the Risk of Exposure to the Q fever Agent (*Coxiella burnetii*) for the University of Wisconsin-Madison [Internet]. University of Wisconsin-Madison. [cited 2018 Jun 14]. Available from: <https://www.uhs.wisc.edu/wp-content/uploads/Q-Fever-Guidance-030817.pdf>
84. Anderson A, Bijlmer H, Fournier P-E, Graves S, Hartzell J, Kersh GJ, et al. Diagnosis and management of Q fever--United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR Recomm Rep.* 2013 Mar 29;62(RR-03):1–30.
85. Q Fever: Guidance for Healthcare Providers- Key Medical and Public Health Interventions after Identification of a Suspected Case [Internet]. Virginia Department of Health. 2014 [cited 2018 Jun 28]. Available from: <http://www.vdh.virginia.gov/content/uploads/sites/8/2016/01/QfeverGuidance12162014.pdf>
86. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Special edition: Q fever [Internet]. *Eurosurveillance.* 2012 [cited 2018 Jul 18]. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/upload/site-assets/imgs/Q%20fever.pdf>
87. Oei W, Kretzschmar MEE, Zaaijer HL, Coutinho R, van der Poel CL, Janssen MP. Estimating the transfusion transmission risk of Q fever. *Transfusion.* 2014 Jul;54(7):1705–11.

88. van der Hoek W, Wielders CCH, Schimmer B, Wegdam-Blans MCA, Meekelenkamp J, Zaaijer HL, et al. Detection of phase I IgG antibodies to *Coxiella burnetii* with EIA as a screening test for blood donations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Nov;31(11):3207–9.
89. Fact Sheets Updated after original publication of Transfusion August 2009 Supplement: *Coxiella Burnetii* (Q fever) [Internet]. AABB- Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide. 2010 [cited 2018 Jun 28]. Available from: <http://www.aabb.org/tm/eid/Documents/coxiellaburnetii.pdf>
90. Blood Donation (Transmittable Diseases): Blood Donor Form 2006 (No 1) [Internet]. ACT Government. [cited 2018 Jun 27]. Available from: <http://www.legislation.act.gov.au/di/2006-66/20060501-25028/pdf/2006-66.pdf>
91. Australian Red Cross Blood Service. Donor questionnaire [Internet]. [cited 2018 Jun 27]. Available from: <https://www.donateblood.com.au/sites/default/files/Donor-Questionnaire-Sep2017-WEB-SAMPLE.pdf>
92. Inquiry into the growing evidence of an emerging tick-borne disease that causes a Lyme-like illness for many Australian patients: The Australian Red Cross Blood Service Submission [Internet]. Parliament of Australia. 2016 [cited 2018 Jun 27]. Available from: <http://www.aph.gov.au/DocumentStore.ashx?id=219e7b5c-5d76-458b-be25-db53cd9c7858&subId=412597&usg=AFQjCNFteBecN9YIVTN8S9LzMocuVZ-OxA>
93. Commission of the European Communities. Commission Directive 2004/33/EC of 22 March 2004 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components [Internet]. EUR-Lex. 2004 [cited 2018 Jul 4]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32004L0033>
94. Stramer SL. Current perspectives in transfusion-transmitted infectious diseases: emerging and re-emerging infections. *ISBT Sci Ser*. 2014;9(1):30–6.
95. Brei B, Brownstein JS, George JE, Pound JM, Miller JA, Daniels TJ, et al. Evaluation of the United States Department Of Agriculture Northeast Area-wide Tick Control Project by meta-analysis. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2009 Aug;9(4):423–30.
96. Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, et al. From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clin Microbiol Rev*. 2017 Jan;30(1):115–90.
97. Eklund CM, Parker RR, Lackman DB, Eklund CM, Lockman DB. A Case of Q Fever Probably Contracted by Exposure to Ticks in Nature. *Public Health Rep*. 1947;62(39):1413.
98. Beaman MH, Hung J. PERICARDITIS ASSOCIATED WITH TICK-BORNE Q FEVER. *Aust N Z J Med*. 1989;19(3):254–6.
99. Higgs S. Tick-Borne Diseases of Humans, J.L. Goodman, D.T. Dennis, and D.E. Sonenshine, eds.; *The Insects: An Outline of Entomology*, 3rd ed., P.J. Gullan and P.S. Cranston *Tick-Borne Diseases of Humans*. Goodman, J.L., Dennis, D.T., & Sonenshine, D.E. (editors), 2005, hardcover, 401 pages. ASM Press, Washington, DC, ISBN 1-55581-238-4, 119.95. *The Insects: An Outline of Entomology*, 3rd ed. By Gullan, P.J. & Cranston, P.S., 2005, hardcover, 505 pages. Blackwell Publishing Ltd., ISBN 1-4051-1113-5, 74.95. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2005;5(4):422–4.

100. Carroll JF, Hill DE, Allen PC, Young KW, Miramontes E, Kramer M, et al. The Impact of 4-Poster Deer Self-Treatment Devices at Three Locations in Maryland. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2009;9(4):407–16.

Apéndices

Apéndice 1: Descripción de la propuesta metodológica del grupo interuniversitario

Etapa 1: Mapeo de opciones de política:

Utilizando la base de datos Epistemonikos se realizará una búsqueda, identificación y organización de las opciones de política existente.

Se complementará esta búsqueda con guías clínicas u otros documentos relevantes, dentro de ellos los aportados por la contraparte. En caso de no haber revisiones sistemáticas ni guías clínicas que aborden el problema, se buscarán estudios primarios individuales.

Etapa 2: Priorización y selección de las opciones de política a ser incorporadas en el resumen

Esta etapa se llevará a cabo en conjunto con la contraparte, mediante reuniones presenciales o teleconferencia.

Etapa 3: Síntesis de evidencia

Se realizará una selección de las revisiones sistemáticas existentes, de manera de seleccionar la o las revisiones más adecuadas para informar el resumen.

En caso de existir revisiones adecuadas se utilizará la información de estas.

En caso de no existir revisiones adecuadas se obtendrán los estudios primarios desde el conjunto de evidencia existente (estudios incluidos en todas las revisiones pertinentes identificadas). Eventualmente se utilizará información de estudios primarios directamente, en caso de no haber revisiones sistemáticas atinentes a uno de los problemas priorizados.

Se sintetizará la información mediante el método GRADE.

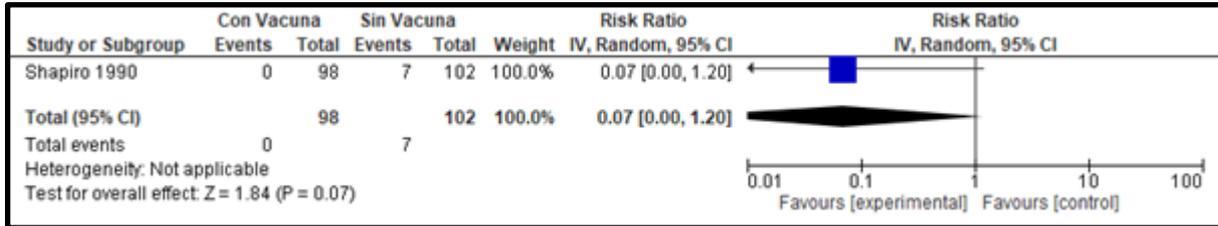
Etapa 4: Confección del resumen de políticas

Se llevará a cabo con el método SUPPORT, de acuerdo a las bases de la propuesta.

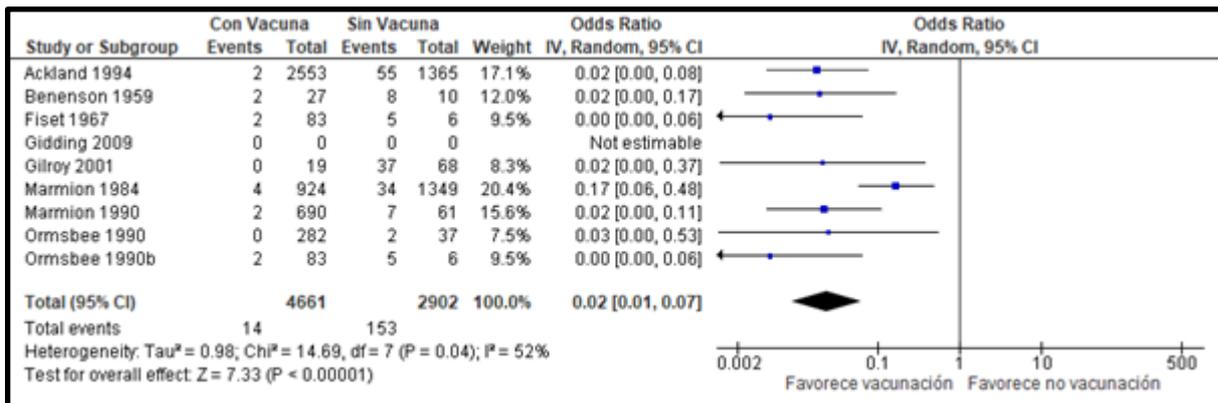
Apéndice 2: Meta-análisis

Opción 1: Vacunación en humanos contra Fiebre Q

Meta-análisis ensayo clínico aleatorizado



Meta-análisis estudios observacionales



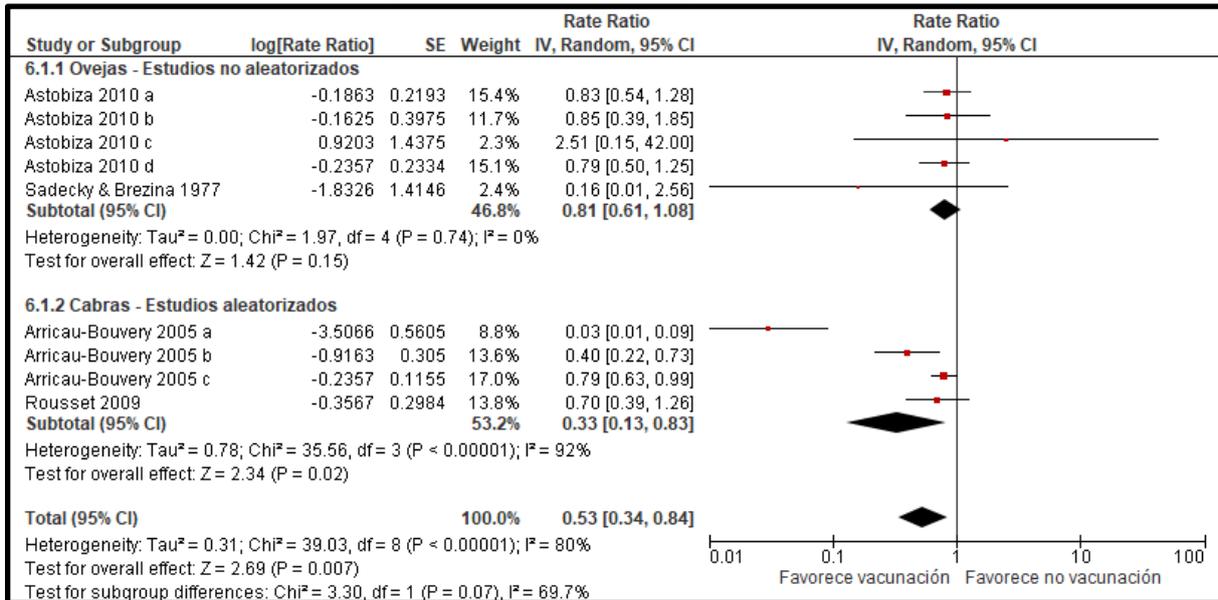
Nota: El estudio de Gidding 2009 no entrega datos para el meta-análisis, por lo cual no fue incluido en el análisis estadístico.

Sí entrega datos generales de la implementación de la estrategia de intervención, a modo de estudio ecológico.

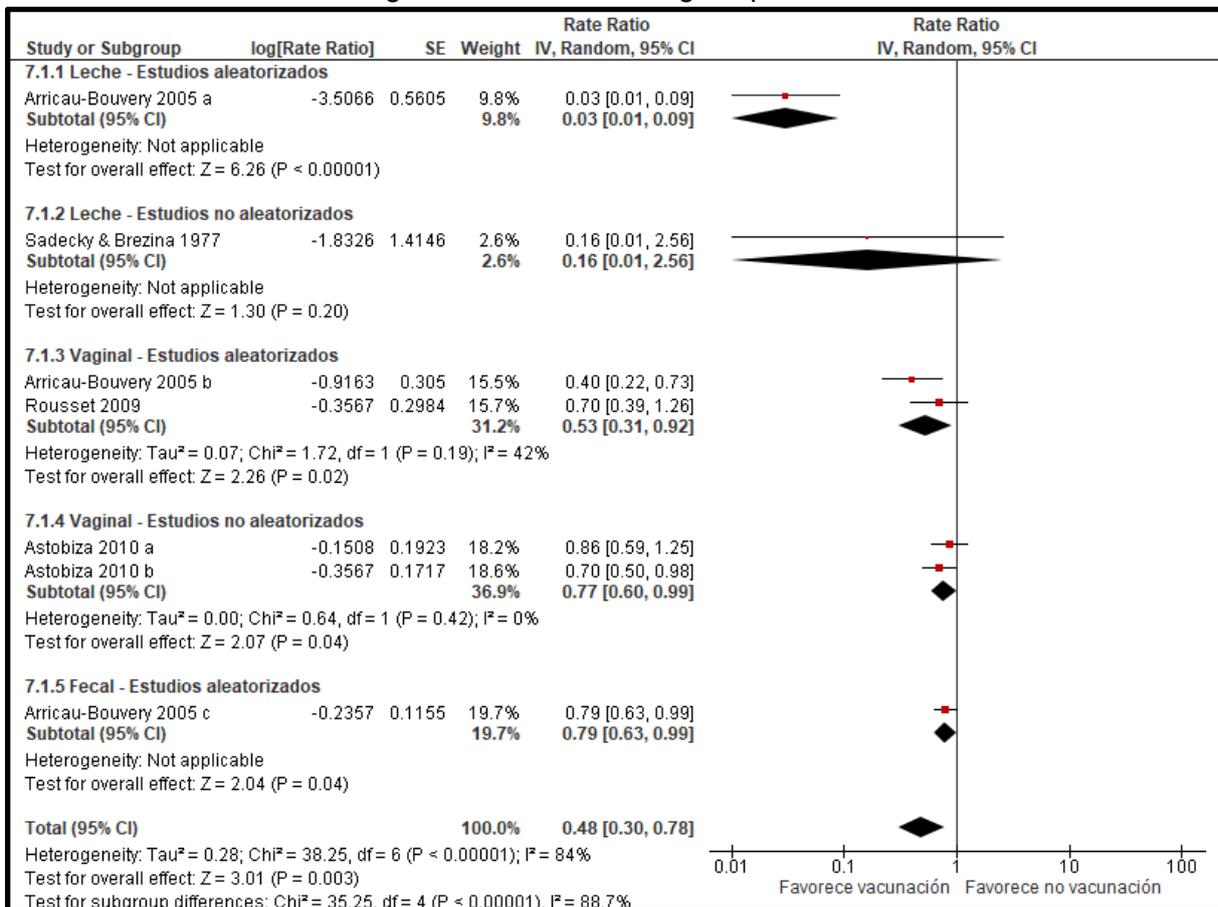
Nota: Se presentan más estudios analizados que el número reportado en el texto, ya que algunos incluidos en Ormsbee, que era un libro, fueron desglosados

Opción 2: Vacunación en animales contra Fiebre Q

Meta-análisis 1 - Riesgo de diseminación según especie.



Meta-análisis 2 - Riesgo de diseminación según tipo de fluidos.



Nota meta-análisis opción 2: La revisión sistemática evaluada no entregaba datos numéricos respecto a número de eventos ni total de animales expuestos, sino que entregaba sólo datos del estimador puntual y sus intervalos de confianza. Fueron estos datos los que se utilizaron para la confección de los meta-análisis y tablas SoF