



Universidad
Zaragoza

Facultad de Medicina

Máster de Salud Pública (2018-2019)

**La vigilancia epidemiológica de la
borreliosis de Lyme en Europa**

**Epidemiological surveillance of Lyme
borreliosis in Europe**

Fátima Adradas Andaluz

**Tutor: Agustín Estrada Peña
Catedrático de Sanidad Animal
Facultad de Veterinaria (Zaragoza)**

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Introducción	4
3. Objetivos	8
4. Métodos	9
4.1 Metodología de trabajo: el cuestionario	9
4.1.1 Metodología de trabajo secundaria: la revisión bibliográfica	10
4.1.2 Metodología realizada sobre la revisión bibliográfica	11
5. Resultados	13
5.1 Cuestionario sobre la vigilancia epidemiológica de la borreliosis de Lyme en Europa	13
5.1.1 La distribución geográfica de los casos clínicos de borreliosis de Lyme en Europa	17
5.1.2 La prevalencia de <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. en garrapatas en Europa	18
6. Discusión	19
7. Conclusiones	25
8. Bibliografía	28

1. RESUMEN

Este estudio ha analizado las pautas de comunicación de casos clínicos de borreliosis de Lyme en Europa, producida por patógenos transmitidos por garrapatas mediante un cuestionario on-line dirigido a los puntos y centros de diagnóstico de cada país, junto con los centros de referencia microbiológica europeos. El estudio se ha enmarcado en la directiva europea de armonización de diagnóstico y tratamiento de la borreliosis de Lyme.

En paralelo, se ha llevado a cabo un meta-análisis de la literatura científica sobre la prevalencia de las diferentes especies de *Borrelia* en las garrapatas vectoras, para comprobar si la distribución geográfica del proceso, obtenida según los reportes de casos y los hallazgos de campo en el vector, coinciden.

Los resultados indican que la borreliosis de Lyme se comunica en Europa de formas diferentes, atendiendo a la presentación clínica más común en cada país, se diagnostica con diferentes métodos tanto clínicos como laboratoriales, que no están armonizados ni siguen el mismo criterio de definición de caso. Ello resulta en la imposibilidad de comparar la verdadera extensión y magnitud del problema sanitario en todo el territorio europeo. Además, varios países no realizan un reporte oficial de ciertas formas clínicas por la sospecha de su ausencia en el territorio, mientras que los datos de campo indican que los vectores están infectados por el patógeno.

Los resultados procedentes de las encuestas on-line, del meta-análisis de los datos de campo y de la evaluación económica del impacto de la enfermedad en la Salud Pública, se sugiere la unificación de los criterios de diagnóstico y de definición de caso clínico, junto con la obligación de comunicar la incidencia de la enfermedad en todos los países del ámbito europeo. Esta comunicación debería contener los datos de cada paciente con importancia epidemiológica para edificar una estadística adecuada que prevenga el proceso en humanos.

2. INTRODUCCIÓN

Las zoonosis producidas por patógenos transmitidos por artrópodos suponen un problema de creciente importancia para la Salud Pública (Eisen y col., 2017). Aunque los mosquitos se consideran los vectores de los agentes infecciosos más importantes, las garrapatas son los artrópodos que transmiten una mayor variedad de patógenos a los humanos en el hemisferio norte (Rego y col., 2019). En las últimas décadas, la prevalencia de los procesos vehiculados por las garrapatas está creciendo de forma alarmante. Las causas son variadas y aún no completamente conocidas. La tendencia del clima, los cambios antropogénicos del paisaje, así como los cambios sociales y recreativos han contribuido a alterar la distribución de las garrapatas y los patrones de riesgo para las picaduras de garrapatas humanas. Esto se combina con el creciente reconocimiento de la importancia de los patógenos transmitidos por garrapatas (Jaenson y col., 2018). Aunque indudablemente se ha avanzado en los métodos de diagnóstico, todavía se desconoce una amplia variedad de las interacciones moleculares entre el agente infeccioso y el vector, que conllevan su circulación y su transmisión a los humanos (Cabezas-Cruz y col., 2019). Además, se carece de herramientas predictivas del riesgo que sean fiables, debido a los complejos ciclos vitales del vector y de los vertebrados que intervienen en la circulación del patógeno; tampoco existen repelentes químicos adecuados, ni vacunas tanto contra las garrapatas como para la inmensa mayoría de patógenos transmitidos (Rego y col., 2019). La única alternativa para la población humana sigue siendo, como hace 100 años, la auto-protección.

Las garrapatas son un grupo de artrópodos formado por unas 820 especies (Guglielmone y Nava, 2014). Todas las garrapatas tienen cuatro estadios, el huevo embrionado y tres estadios activos que se denominan larva, ninfa y adulto. Excepto el huevo, todos los estadios deben ingerir sangre de un vertebrado para continuar su desarrollo y completar su ciclo vital. Los tres estadios activos tienen diferentes preferencias de hospedador, pero su alimentación hace que los agentes infecciosos permanezcan circulando en el ambiente en las poblaciones de reservorios. Según la especie de garrapata, algunos vertebrados se comportan como hospedadores de esta, pero son refractarios a la infección por el patógeno y a su transmisión a una nueva

generación de garrapatas. Los patrones son pues complejos, y la existencia de focos permanentes de agentes infecciosos depende de la composición faunística de un biotopo. Algunos patógenos tienen la llamada transmisión trans-estadial, en la que cada estadio de la garrapata permanece infectado tras la muda. Otros tienen además la llamada transmisión trans-ovárica, en la que el patógeno pasa a los huevos, con lo que la nueva generación de garrapatas es capaz de infectar nuevos reservorios con su alimentación.

En relación con la importancia de las garrapatas en la Salud Pública, la borreliosis de Lyme, producida por las bacterias del grupo *Borrelia burgdorferi* s.l. es el proceso infeccioso que parece expandirse más rápidamente (Eisen y col., 2017). Desde que se reconoció como una entidad clínica alrededor del 1980 en la costa este de EE.UU., el número de casos aumenta cada año tanto en América como en Europa. Las razones para este aumento parecen ser variadas. En primer lugar, no existe una vacuna comercial, aunque parece que algunos desarrollos, aún en el laboratorio, pueden resultar prometedores. El agente infeccioso, del que se reconocen unas 26 especies (Margos y col., 2019), es vehiculado por literalmente docenas de vertebrados, haciendo que el control de estos sea imposible. No se puede negar que el aumento del interés sanitario de la enfermedad hace que su diagnóstico sea cada vez mayor, pero el simple incremento del interés hacia ella no explica por si solo el aumento de casos. Las estadísticas en EE.UU. donde es una enfermedad de declaración obligatoria, revelan un patrón de crecimiento continuo, aunque se ha mencionado que los problemas sociales y económicos que rodean todo el proceso de diagnóstico ocultan alrededor del 90% de los casos reales. No existen estadísticas oficiales armonizadas en Europa, por lo que se hace imposible, por el momento, una comparación completa de la evolución de la incidencia en el espacio y en el tiempo. Algunos meta-análisis de la prevalencia del patógeno en garrapatas indican que se encuentra distribuido en toda la zona que coloniza el vector, *Ixodes ricinus* (en adelante *I. ricinus*), desde el norte de la Península Ibérica hasta el sur de Escandinavia.

La borreliosis de Lyme está transmitida exclusivamente por garrapatas del grupo *I. ricinus*, que está compuesto por unas 20 especies que se distribuyen en todo el Holártico y porciones del Neotrópico (Estrada-Peña y col., 2018). Los humanos son hospedadores

accidentales de estas garrapatas, que suelen alimentarse sobre roedores, aves, carnívoros y grandes ungulados. Todo el ciclo vital de las garrapatas está controlado por la temperatura (que acelera proporcionalmente el desarrollo) y la humedad relativa (cuya disminución aumenta la mortalidad). Como estas garrapatas aguardan a su hospedador de forma pasiva entre la vegetación, al acecho, la densidad de hospedadores es responsable de un mayor o menor tiempo de espera entre la vegetación, lo que redunda en la mortalidad de las poblaciones. El ciclo es complejo y los ajustes epidemiológicos que controlan la circulación del patógeno son complicados. Se ha propuesto un escenario ambiental y estadístico para proporcionar una medida del “riesgo” de trasmisión a humana, pero solamente puede capturar los grandes patrones espaciales y es incapaz de predecir las sutiles variaciones que pueden ocurrir en cada año o a pequeñas escalas espaciales.

La borreliosis de Lyme es la zoonosis vectorial que se registra con mayor frecuencia en la Región Holártica (Strnad *et al.*, 2017). La incidencia de la borreliosis de Lyme en el hemisferio norte es alarmante, no sólo por el cuadro clínico grave o por el coste del tratamiento, sino porque no existen planes de prevención comunes y el control del vector sigue siendo deficiente. Las diferentes especies del complejo *B. burgdorferi* s.l. provocan manifestaciones clínicas muy variables en humanos. Algunas de las especies más importantes del complejo son *Borrelia burgdorferi* s.s. (sensu stricto) que produce artritis, polineuritis y una lesión cutánea denominada eritema migratorio; *Borrelia afzelii* con un especial tropismo por la piel y que puede dar lugar a una linfadenosis cutánea y *Borrelia garinii*, que genera meningitis y lesiones inflamatorias en los nervios periféricos (Baranton y De Martino, 2009). No obstante, hay que destacar que la mayoría de las garrapatas están co-infectadas, pudiendo transmitir más de una especie de borrelia y provocando infecciones con un cuadro clínico mixto. Los cuadros anteriormente descritos suelen expresarse en las fases agudas de la enfermedad coincidiendo con la bacteriemia (Humair y Gern, 2000).

El cambio climático condiciona la posible expansión de los vectores y de los patógenos que transportan hacia zonas en las que antes no se encontraban. Además, éste provoca modificaciones en la distribución y fenología de los vectores, reservorios y hospedadores, y por ende de los patógenos que circulan entre ellos (Clow y col., 2017;

Simon y col., 2014). Los inviernos más cálidos y cortos aumentan la densidad de los vectores, la posibilidad de transmisión del patógeno y el número de reservorios infectados; estos efectos provocan una mayor supervivencia de los actores implicados y un periodo de actividad de las garrapatas más largo. Un estudio realizado en Suecia entre los años 1990 y 2008 ha demostrado que las poblaciones permanentes de la garrapata *I. ricinus* han ascendido en latitud, corroborando que uno de los factores más influyentes en su expansión es el cambio climático (Jaenson y col., 2012). También se ha demostrado que tanto *I. ricinus* como los patógenos que transmite se están estableciendo a mayores altitudes. Los muestreos sistemáticos realizados en las montañas Krkonoše en la República Checa, indican que el límite de distribución en altitud de esta garrapata había cambiado desde los 750 m. hasta los 1300 m. sobre el nivel del mar entre 1990 y 2010, (Daniel y col., 2009). Esta expansión espacial de poblaciones permanentes de garrapatas se ha podido comprobar igualmente en países más fríos: un estudio comparativo utilizando datos históricos recopilados en Noruega demostró un ascenso en altitud de casi 600 m. sobre el nivel del mar, y la dispersión de *I. ricinus* en regiones próximas a la costa oeste del país, tradicionalmente más fría (Jore y col., 2014).

El principal problema de la borreliosis de Lyme en Europa es que no existe una estadística coordinada sobre su incidencia para poder evaluar la implementación de medidas de protección y el problema real de la enfermedad. Algunos países sí tienen sistemas estadísticos de registro de la enfermedad, pero los métodos empleados por cada país son diferentes y no admiten comparación. Dada la importancia de la borreliosis de Lyme en Europa, el Parlamento Europeo aprobó en el mes de Julio de 2018 una decisión de ejecución (decisión (UE) 2018/94) instando al Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades (ECDC) a emprender acciones que permitieran comprender el problema a nivel continental y a evaluar las medidas necesarias para su eficaz control.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio es proporcionar una perspectiva hacia una vigilancia más eficaz y eficiente de borreliosis de Lyme en los países de la Unión Europea (UE) y el Espacio Económico Europeo (EEE). La adquisición de datos de vigilancia en la UE / EEE es necesaria para evaluar la importancia de borreliosis de Lyme, incluida la evaluación de la prevalencia de la enfermedad y el coste de la enfermedad, y apoyaría la priorización de los recursos de salud pública para la prevención y el control de la enfermedad. En el año 2016, ECDC comenzó del desarrollo de un sistema armonizado de información de la borreliosis de Lyme en Europa, comenzando por la petición de información a los países europeos. El propósito de esta investigación es revisar el sistema de vigilancia y notificación de la borreliosis de Lyme en los países de la UE / EEE y los Balcanes, incluida la información sobre la sensibilidad de los datos y revisar la definición de caso utilizada para la vigilancia de ésta en humanos a nivel nacional. Los datos sobre la capacidad y los métodos del laboratorio se recopilaron utilizando el mismo cuestionario. Este Trabajo de Fin de Máster pretende desarrollar esos resultados, que comprenden la primera encuesta a nivel europeo sobre las pautas de recopilación de datos acerca de la incidencia de la borreliosis de Lyme en Europa. Con esos datos, de la misma forma, se pretende proporcionar una estimación de la extensión de la enfermedad en el continente, en comparación con la distribución conocida del vector y conocer los cambios en la misma para los territorios que proporcionaron los datos.

Siguiendo la línea emprendida por ECDC acerca de la monitorización de la borreliosis de Lyme en Europa se han comparado los datos procedentes de la información anterior con (i) la presencia reportada de *I. ricinus*, la garrapata vectora, en el mismo marco geográfico y (ii) la prevalencia de *B. burgdorferi* s.l. en las garrapatas vectoras, obtenidas a través de una búsqueda bibliográfica. La opción (ii) pretende servir como marco de referencia a los argumentos defendidos por ECDC como mejores pautas de vigilancia epidemiológica. En suma, se trata de comparar, en este segundo punto, si la prevalencia de *Borrelia* spp. en las garrapatas coincide con la distribución de la enfermedad en humana, según reportan las autoridades sanitarias de cada país, lo que apoyaría la estrategia de seguimiento epidemiológico planteada.

4. MÉTODOS.

4.1 Metodología de trabajo: el cuestionario

La información sobre el sistema de vigilancia y notificación, incluida la información sobre la sensibilidad de los datos, la revisión de la definición de caso utilizada para la vigilancia de la borreliosis de Lyme en humanos y la capacidad diagnóstica de los laboratorios de cada país, se ha recopilado mediante un cuestionario (Anexo 1), desarrollado en la herramienta EUSurvey [<https://ec.europa.eu/eusurvey/home/welcome>]. El cuestionario fue enviado a los Puntos Focales de Microbiología Nacional y a las autoridades nacionales competentes de 38 países.

El cuestionario tiene una estructura jerárquica, en la que cada afirmación o negación dirige al encuestado hacia un grupo de preguntas nuevas. Este cuestionario fue aprobado por ECDC cuando se comenzó este estudio. También se incluye un glosario que explica términos comunes para evitar confusiones en las respuestas. Se consideró que el tiempo medio necesario para completar el cuestionario era de 30 minutos, y así se indicó al principio de este. La estructura de la herramienta EUSurvey permite guardar el trabajo realizado y poder continuar en el punto en que se dejó, para evitar que algunos participantes consideraran que era demasiado tiempo dedicado al proyecto. La intención del cuestionario es saber cómo se diagnostica la borreliosis de Lyme en cada país, de acuerdo con (ver Anexo 1 en el que se incluye el cuestionario completo):

- Formas clínicas que se reportan
- Métodos de laboratorio empleados para la confirmación (si existen)
- Qué tipo de datos se almacenan en relación con cada individuo diagnosticado (por ejemplo, edad, tipo de trabajo, localidad de residencia, etc.)
- El tipo de vigilancia (completa, centinela, etc.)
- Detalles de acerca de qué organismos/especialistas se encargan de recopilar la información (hospitales, médicos, etc.)

La presencia/ausencia de borreliosis de Lyme al nivel de cada Región Administrativa Europa (NUTS3) ha sido evaluada solicitando a los contactos pertinentes (por correo electrónico, con una carta y la plantilla) que completaran las preguntas de una hoja de

cálculo (Microsoft Excel) basada en el Presencia (LB notificada) o ausencia (LB no informada) o “sin datos” en cada una de las NUTS3 entre los años 2011 y 2015 (periodo solicitado por ECDC). Para los países para los cuales no hay regiones oficiales NUTS3 o códigos asignados (Kosovo, Bosnia y Herzegovina, Serbia), las regiones utilizadas han sido de acuerdo con la asimilación a NUTS3. Esta comunicación solamente se envió a los países que expresaron su interés en seguir colaborando en la recogida de datos y que manifestaron su disponibilidad para compartir los datos. Aunque los países participantes compartieron los datos relativos a la presencia/ausencia de la enfermedad, no permitieron la divulgación de los datos estadísticos (como género, edad, lugar de residencia, etc.) debido a sus políticas de protección de datos.

Los datos recibidos a través del cuestionario han sido tabulados, para optimizar la amplia variedad de respuestas y proporcionar una panorámica de las distintas formas de seguimiento de la borreliosis de Lyme en Europa. Algunos de los datos más importantes recogidos a través del cuestionario se han empleado para construir mapas que ofrecen sintéticamente la información, mostrando la distribución de los casos en el continente siguiendo las unidades administrativas NUTS3, para aquellos países que han decidido compartir los registros con respecto a la distribución de casos clínicos de la enfermedad. Finalmente, se ha confeccionado un mapa que muestra la evolución de la presencia/ausencia de la enfermedad en los años que ha durado el protocolo (a solicitud de ECDC).

4.1.1 Metodología de trabajo secundaria: la revisión bibliográfica

El cuestionario anterior supone una visión parcial de la vigilancia de la borreliosis de Lyme en Europa. Por ello, se ha decidido que es necesario realizar una comparación de la distribución geográfica de la enfermedad con los datos reales de campo de prevalencia de la bacteria en garrapatas. El objetivo ha sido proporcionar una visión comparativa de ambos resultados para verificar dos cuestiones:

- ¿Sería necesaria la extensión de la vigilancia a los países en los que no se realiza?
- ¿Existe una coincidencia espacial entre la distribución de los casos clínicos y la distribución empírica de la bacteria? En otras palabras, y siguiendo la

hipótesis de van den Wijngarrd y col. (2017) ¿se puede evaluar el riesgo siguiendo las poblaciones de garrapatas infectadas en el campo?

Esta parte de el estudio se ha llevado a cabo consultado tres grandes bases de datos bibliográficas:

- **PubMed** (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)
- **Google Scholar** (<https://scholar.google.com>)
- **Web of Knowledge** (<http://apps.webofknowledge.com/>)

Con las palabras claves (“*Borrelia burgdorferi*”, “*Borrelia afzelii*”, “*Borrelia garinii*”, “*Borrelia valaisiana*”, “*Borrelia spielmani*”, “*Borrelia lusitaniae*”) AND (“*Ixodes ricinus*” AND “questing”) AND (“prevalence”). La búsqueda se ha restringido a los años 2000-2017, porque antes del año 2000 los métodos moleculares de detección de la bacteria en garrapatas no estaban adecuadamente desarrollados. Todos los artículos publicados encontrados se han analizado mediante la lectura del título y el resumen. Aquellos dedicados a otros temas no relacionados con la prevalencia de *Borrelia* en garrapatas han sido eliminados. También se han eliminado del estudio final aquellos que incluían un número menor de 100 garrapatas analizadas, muy por debajo de un estándar mínimo para asegurar la homogeneidad de la muestra. Se han procesado finalmente un total de 309 artículos que incluyen un total de 82.004 ninfas de *I. ricinus* colectadas en la vegetación.

4.1.2 Metodología realizada sobre la revisión bibliográfica

Los resultados relativos a la prevalencia de *B. burgdorferi* s.l. en Europa en ninfas de *I. ricinus* en la vegetación han sido sometidos a diversos análisis estadísticos. En primer lugar, la mayor parte de los datos publicados (98%) se refieren a *B. afzelii* y *B. garinii*, que son las especies dominantes en Europa. Por ello, se han omitido el restante 2% de artículos revisados. Se ha seleccionado el estadio de ninfa porque es el que se muestra más abundantemente y proporciona una información veraz y sin sesgar por el bajo número de muestras. Para cada artículo con información sobre estas especies, se ha procedido a obtener las coordenadas geográficas de los hallazgos en garrapatas, a partir de los datos del texto (descargados y analizados individualmente) incluyendo en mapas

la distribución de la bacteria y la prevalencia en las garrapatas en la vegetación. La finalidad es proporcionar una guía comparativa visual entre la notificación de casos de borreliosis humana y la carga real de bacterias en las garrapatas.

Los valores de prevalencia de *Borrelia* spp. en garrapatas se han convertido en categorías para facilitar su análisis, porque la utilización de los porcentajes crudos hubiera implicado una amplia variedad de valores con escaso significado. Por lo tanto, se han utilizado las categorías “ausente”, “muy baja”, “baja”, “media”, “alta” y “muy alta”, que se corresponden con los percentiles 1, 20, 40, 60, 80 y 99 de la distribución de valores de prevalencia de *B. afzelli* o *B. garinii*, por separado, en las ninfas de *I. ricinus*, obtenidos del total de 309 artículos obtenidos usando la búsqueda indicada anteriormente. De la misma forma, es complejo pormenorizar un análisis detallado de la prevalencia de *Borrelia* spp. en Europa en las garrapatas, debido a que existen zonas que han sido intensivamente muestradas, mientras que otras continúan sin muestrear. Esto introduce amplias desviaciones de prevalencia en regiones relativamente pequeñas, por lo que aún resulta más compleja una comparación pormenorizada a nivel europeo.

5. RESULTADOS.

5.1 Cuestionario sobre la vigilancia epidemiológica de la borreliosis de Lyme en Europa.

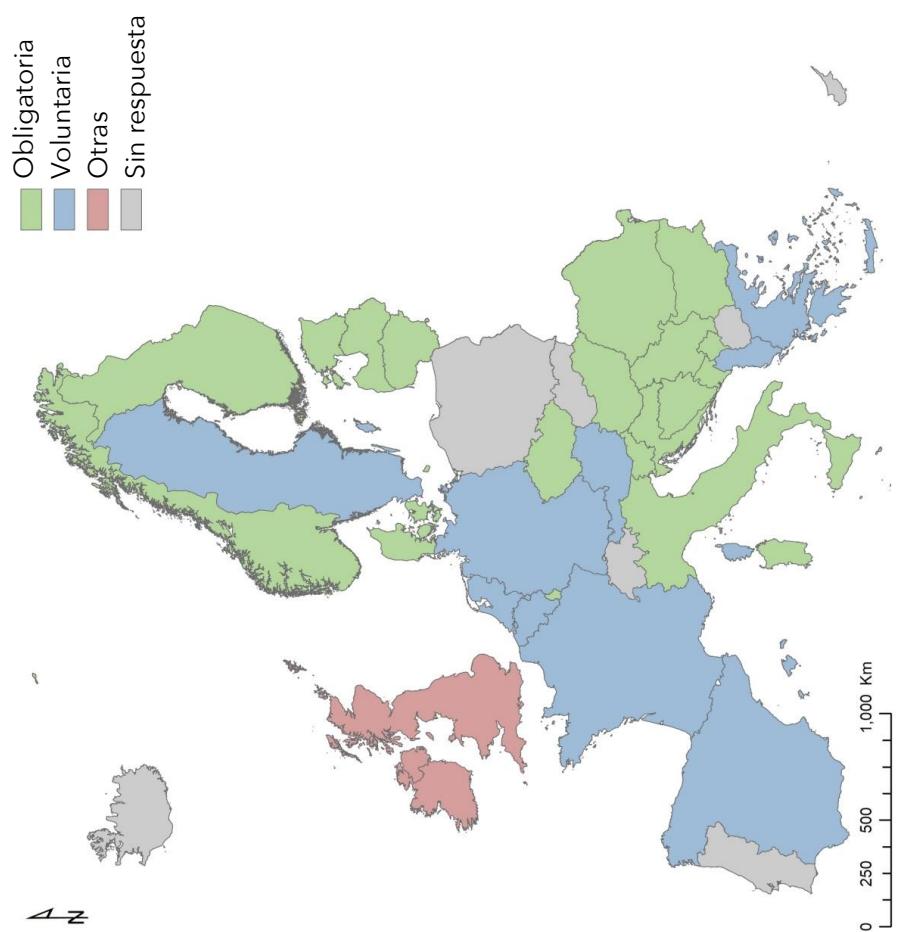
De los 38 países a los que se envió la encuesta, 30 países han respondido (22 en la primera ronda, 8 en la segunda ronda). Tres países proporcionaron respuestas múltiples (Austria - 2 respuestas; Suecia - 2 respuestas; Reino Unido - 3 respuestas), lo que dio como resultado un total de 34 respuestas. Sin embargo, 8 países no han respondido a los cuestionarios.

De los 30 países que respondieron, 7 han informado acerca de cambios en los informes, la vigilancia o el tipo de datos en el sistema de registros nacionales en el período 2011-2015 para la borreliosis de Lyme (Tabla 1). Estos países han sido Bosnia-Herzegovina, Hungría, Irlanda, Montenegro, Países Bajos, Rumanía, y Reino Unido (Inglaterra). Se debe hacer hincapié que los territorios de Reino Unido llevan políticas diferentes de seguimientos epidemiológicos en general. Escocia e Irlanda del Norte mantenían un reporte de la enfermedad desde antes de 2011. No se han podido obtener datos sobre Gales. El resto de los países que han contestado al cuestionario (Albania, Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Croacia, Dinamarca, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Italia, Kosovo, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Noruega, República checa, Serbia, Suecia, Escocia, Irlanda del Norte) no han informado de cambios en sus políticas epidemiológicas acerca de la borreliosis de Lyme. Eso no indica que todos ellos realicen el seguimiento (ver Figura 1 y 2) sino que algunos de ellos pueden no realizar el seguimiento epidemiológico, y no haber cambiado su decisión.

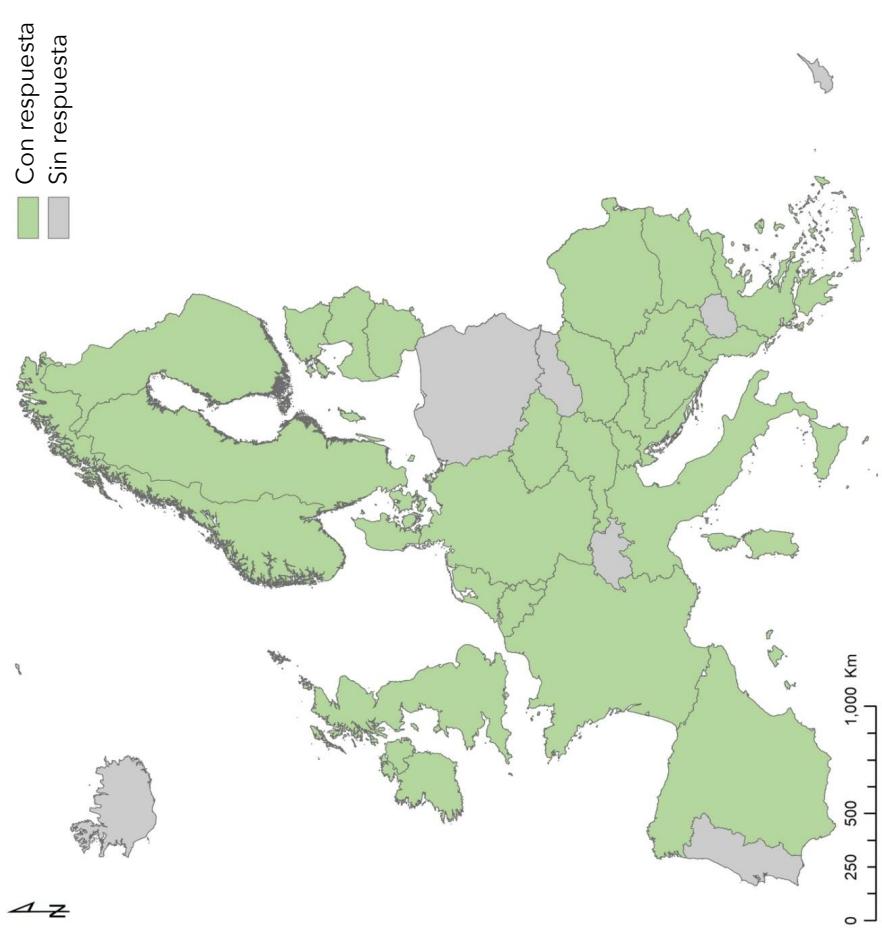
La descripción general de los sistemas de informes se muestra en las Tablas 1 y 2 y en la figura 2. La Tabla 1 incluye la descripción general sobre la colecta de datos (en base a la información proporcionada en el cuestionario) junto con las formas clínicas de la enfermedad que son reportadas en cada país. En dicha Tabla se han mantenido las abreviaturas en inglés debido a que constituyen denominaciones internacionales, aunque su significado se explica en castellano.

País	Colección de datos obligatoria	Formas clínicas de borreliosis de Lyme para que la colección de datos es obligatoria					
		LB	EM	NB	LA	ACA	LC
Albania	No				N/A		
Alemania	No				N/A		
Austria	No				N/A		
Bélgica	No				N/A		
Bosnia-Herzegovina	Si	Si	Si	No	No	No	No
Bulgaria	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Croacia	Si	Si	Si	No	No	No	No
Dinamarca	Si	No	No	Si	No	No	No
Eslovenia	Si	No	Si	Si	Si	No	Si
España	No				N/A		
Estonia	Si	Si	No	No	No	No	No
Finlandia	Si	Si	No	No	No	No	No
Francia	No				N/A		
Grecia	No				N/A		
Hungría	Ver tabla 2				Ver tabla 2		
Irlanda	Ver tabla 2				Ver tabla 2		
Italia	Si	Si	No	No	No	No	No
Kosovo	Si	Si	No	No	No	No	No
Letonia	Si	Si	No	No	No	No	No
Lituania	Si	Si	No	No	No	No	No
Luxemburgo	Si	Si	No	No	No	No	No
Malta	No				N/A		
Montenegro	Si	Si	No	No	No	No	No
Noruega	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si
Paises Bajos	No				N/A		
Reino Unido (Escocia)	Si	Si	No	No	No	No	No
Reino Unido (Inglaterra)	Si	Si	No	No	No	No	No
Reino Unido (Irlanda del norte)	No				N/A		
República Checa	Si	Si	No	No	No	No	No
Rumanía	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Serbia	Si	Si	No	No	No	No	No
Suecia	No				N/A		

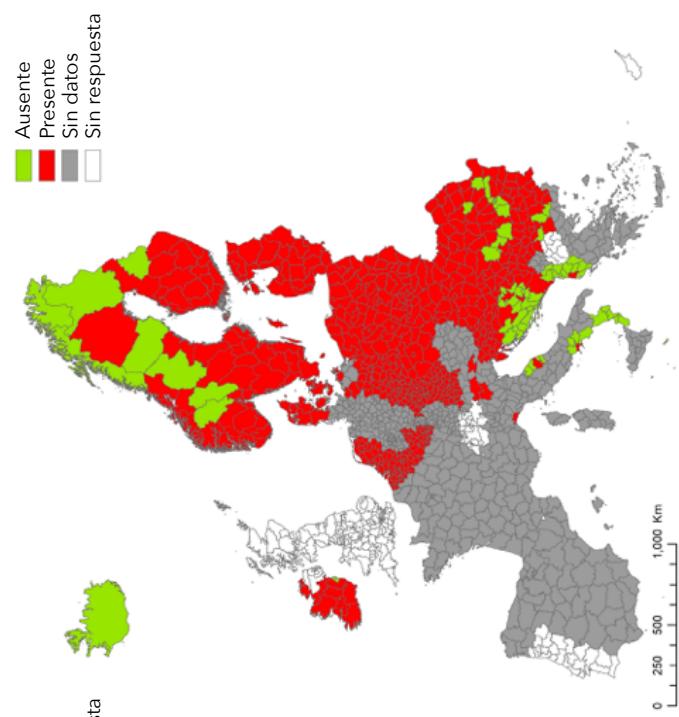
Tabla 1. Países que mantienen una vigilancia obligatoria de la borreliosis de Lyme durante el periodo 2011-2015, que no informaron de cambios en sus políticas epidemiológicas sobre la enfermedad (según los cuestionarios recibidos). Lista de abreviaturas: LB = borreliosis de Lyme (sin especificar más detalles); EM = Eritema migratorio; NB = Neuroborreliosis; LA = artritis de Lyme; ACA = Acrodermatitis Chronica Atrophicans; LC = carditis de Lyme; N/A = No aplicable.



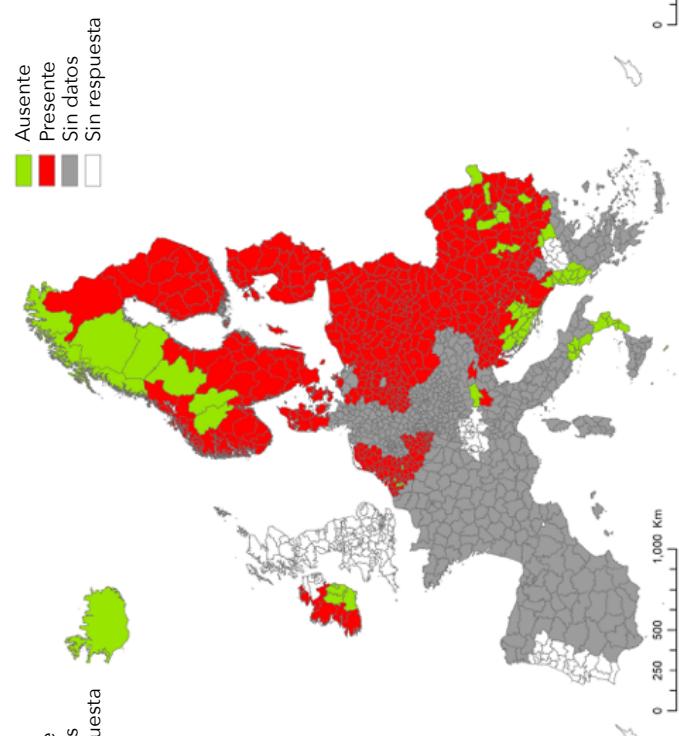
B



A

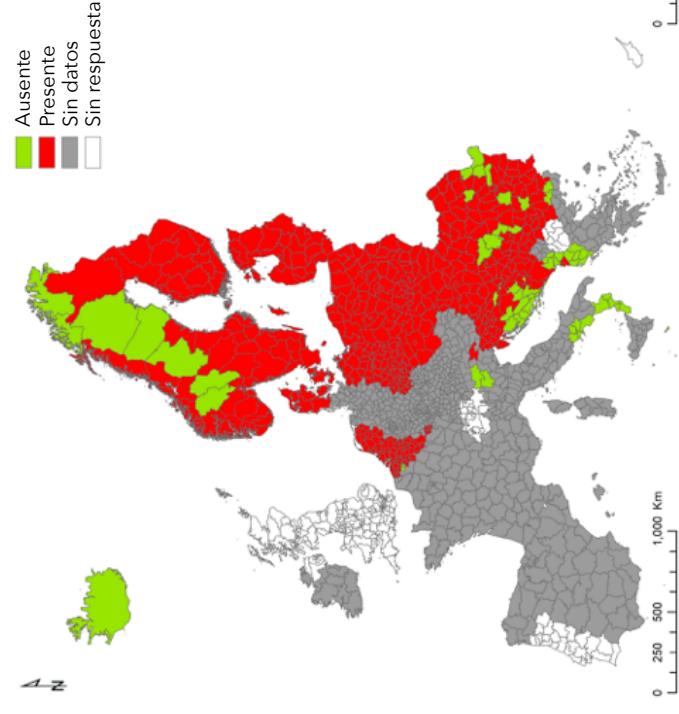


A



B

2



C

La notificación de la borreliosis de Lyme fue obligatoria durante todo el período 2011-2015 en 18 de los 30 países encuestados (Tablas 1 y 2; Figura 2). Desde 2012, la notificación es obligatoria también en Irlanda. De los 18 países para los que el informe es obligatorio, éste se refiere exclusivamente a la borreliosis de Lyme en 12 países, sin especificaciones sobre la presentación clínica (nota: para el Reino Unido, los datos se refieren solo a Inglaterra y Escocia). En Bulgaria y Rumania, cada tipo de presentación clínica (cutánea, artrítica, neurológica, etc.) de la borreliosis de Lyme se informa por separado, además de algo general mencionado como “borreliosis de Lyme” (presentación clínica no especificada). En Bosnia-Herzegovina, el eritema migratorio se informa por separado, pero adicionalmente a la borreliosis de Lyme (presentación clínica no especificada). En Noruega, todos los tipos clínicos de borreliosis de Lyme (excepto el eritema migratorio) se informan por separado. En Dinamarca e Irlanda, solo se informa sobre la neuroborreliosis. En Eslovenia, se reportan eritema migratorio, neuroborreliosis, artritis de Lyme y carditis de Lyme.

En otras palabras, los resultados incluidos en la Tabla 1 indican que hay una extrema variabilidad en la notificación de la enfermedad según las formas clínicas de ésta en la especie humana. Ello conlleva una importante duda acerca de la presentación de otras formas clínicas, o incluso de la existencia o no en cada territorio nacional de diversas especies de *Borrelia*. Debe tenerse en cuenta que *Borrelia* puede producir cuadros clínicos distintos, y que las autoridades sanitarias parecen haber optado por realizar el seguimiento epidemiológico tan solo de las formas clínicas más comunes en cada país. Este hecho implica que otras formas clínicas pasan inadvertidas a los registros oficiales, con el consiguiente desequilibrio en el aviso y el desconocimiento de la existencia de otros problemas clínicos. Este esquema de advertencia, a escala nacional, es incompatible con una política epidemiológica armonizada que permita tomar medidas de control, mitigación y adaptación a escala continental.

Los países europeos no han informado de cambios en sus políticas de recogida de datos, excepto en Hungría, donde en 2011 y 2012, la notificación fue obligatoria para la borreliosis de Lyme (sin especificaciones en la presentación clínica), mientras que en 2013-2015 la notificación fue obligatoria solo para el eritema migratorio y la neuroborreliosis (Tabla 2).

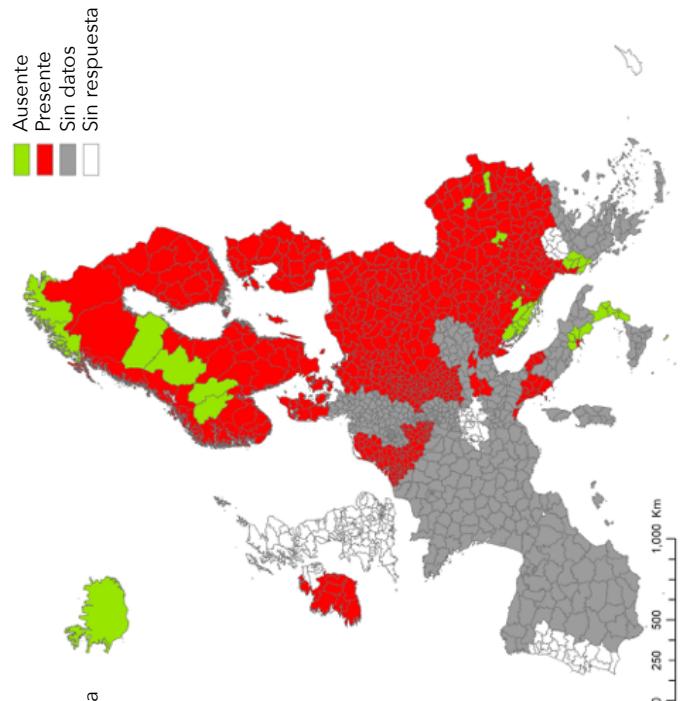
País	Año	Comunicación obligatoria	Tipos de borreliosis de Lyme para los que se informa				
			LB	EM	NB	LA	ACA
Hungria	2011	Si	Si	No	No	No	No
	2012	Si	Si	No	No	No	No
	2013	Si	No	Si	Si	No	No
	2014	Si	No	Si	Si	No	No
	2015	Si	No	Si	Si	No	No
Irlanda	2011	No	N/A				
	2012	Si	No	No	Si	No	No
	2013	Si	No	No	Si	No	No
	2014	Si	No	No	Si	No	No
	2015	Si	No	No	Si	No	No

Tabla 2. Informe obligatorio de la borreliosis de Lyme para los países que indicaron cambios en el sistema de informes en el período 2011-2015 (lista de abreviaturas en la nota al pie de la tabla) (según las respuestas al cuestionario). Lista de abreviaturas: LB = borreliosis de Lyme (sin especificar más detalles); EM = Eritema migratorio; NB = Neuroborreliosis; LA = artritis de Lyme; ACA = Acrodermatitis Chronica Atrophicans; LC = carditis de Lyme; N/A = No aplicable.

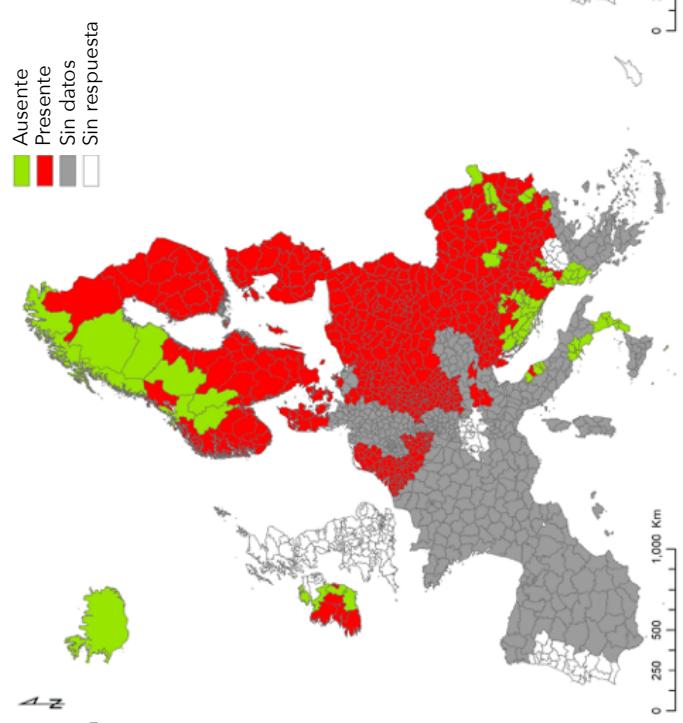
La Tabla 3 incluye información acerca de la extensión y tipo de vigilancia, así como de la procedencia de los datos que se incluyen en la estadística oficial de la incidencia de la enfermedad en cada país. Todos los países que tienen una vigilancia completa la llevan a cabo generalmente en todas las unidades administrativas del país. Es decir, todo el territorio nacional está sujeto a la normativa de vigilancia. Sin embargo, hay notables excepciones. Por ejemplo, en Bélgica existe un laboratorio centinela y vigilancia de eritema migratorio a través de la red centinela de médicos de atención primaria (sin experiencia en el diagnóstico). En Francia, el diagnóstico se lleva a cabo mediante el método “centinela”, que consiste en una red de médicos distribuidos por el país (sin especificar su concentración geográfica o su distribución) que aportan los datos. Se desconoce si la red centinela está distribuida en las áreas en las que existe el vector, o en todo el país, aleatoriamente. En Alemania solo es obligatoria la declaración en 9 de los 16 estados federales ignorando que la garrafa vectora está presente en todo el país. En los Países Bajos se realiza “una encuesta a médicos de atención primaria”; además, los datos se refieren solamente a 2014, ya que sus encuestas a médicos de atención primaria se realizan una vez cada cuatro años.

5.1.1 La distribución geográfica de los casos clínicos de borreliosis de Lyme en Europa

Los laboratorios que han accedido a compartir la información sobre la situación de la borreliosis de Lyme en cada país (sin datos de incidencia) han proporcionado los resultados que se indican en las Figuras 1 a 3. Estos mapas indican la presencia/ausencia de casos clínicos, con los condicionantes de (i) la enfermedad se vigila sistemáticamente y (ii) se han compartido los datos. Como se puede ver en esas Figuras existe un amplio territorio europeo acerca del cual no existen datos. La presencia de la enfermedad apenas ha variado en el periodo para el que ECDC solicitó los datos, y se extiende prácticamente por todo el centro y este de Europa, más los Países Nómicos e Irlanda. Es necesario indicar que muchos de los países europeos carecen de datos adecuados (representados así en los mapas) por lo que estos datos son tan solo una representación parcial y sesgada de la distribución de la enfermedad. Sí es obvio, que, cualquier que sea el método para la detección de la enfermedad o su sistema de vigilancia, aquellas

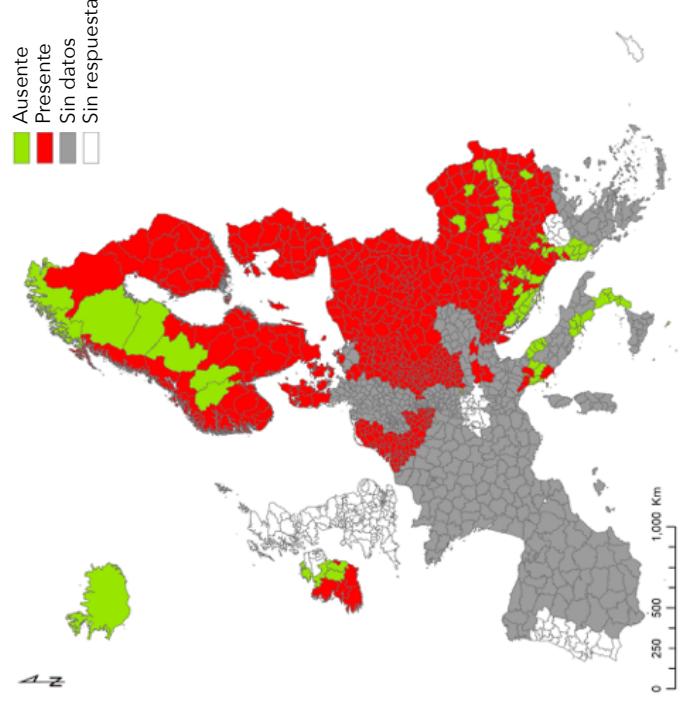


A



B

3



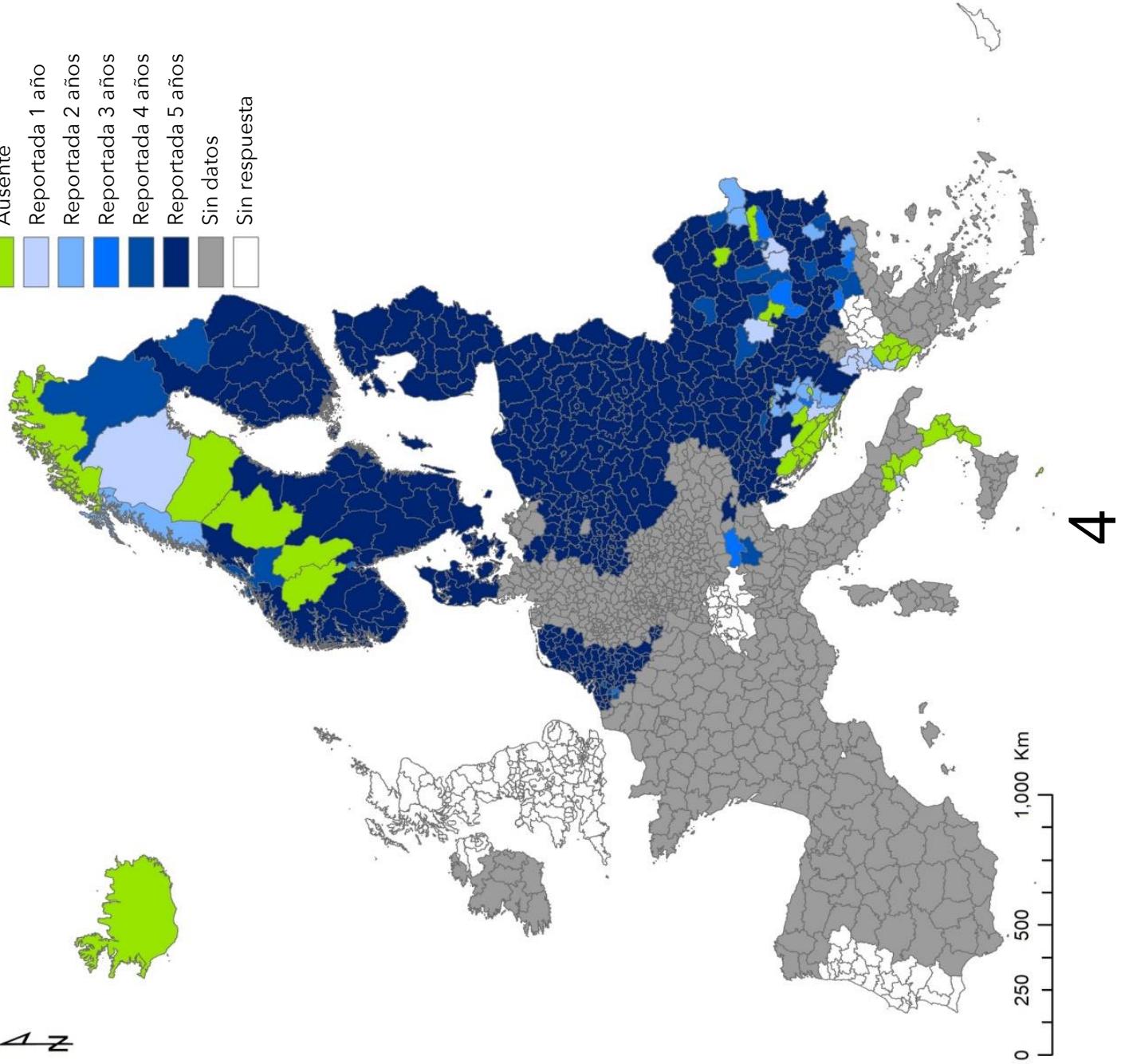
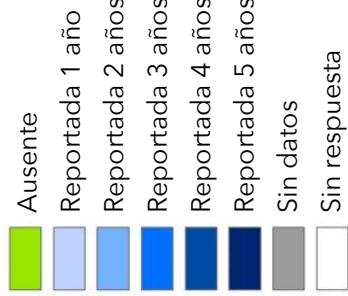
C

País	Tipo de vigilancia	Dónde existe el Sistema de vigilancia	Fuente de los datos					
			ORHO	DL	H	SC	GP	Otros
Albania	Sin vigilancia	N/A				N/A		
Alemania	Otros*	N/A				N/A		
Austria	Sin vigilancia	N/A				N/A		
Bélgica	Otros*	N/A	No	Sí	No	No	Sí	No
Bosnia-Herzegovina	Otros*	En todas las regiones administrativas	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No
Bulgaria	Completa	En todas las regiones administrativas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Croacia	Completa	En todas las regiones administrativas	Sí	No	No	No	No	No
Dinamarca	Completa	En todas las regiones administrativas	No	Sí	Sí	Sí	No	No
Eslovenia	Completa	En todas las regiones administrativas	Sí	No	No	No	No	No
España	Otros*	N/A				N/A		
Estonia	Completa	En todas las regiones administrativas	No	No	Sí	Sí	Sí	No
Finlandia	Completa	En todas las regiones administrativas	No	Sí	No	No	No	Sí**
Francia	Otros*	N/A				N/A		
Grecia	Otros*	N/A				N/A		
Hungría	Completa	En todas las regiones administrativas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Irlanda	Completa*	En todas las regiones administrativas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Italia	Otros*	En todas las regiones administrativas	Sí	No	No	No	No	No
Kosovo	Completa	En todas las regiones administrativas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Letonia	Completa	En todas las regiones administrativas	Sí	No	No	No	No	No
Lituania	Completa	En todas las regiones administrativas	Sí	Sí	No	No	No	No
Luxemburgo	Completa	En todas las regiones administrativas	No	No	Sí	Sí	No	No
Malta	Sin vigilancia	N/A				N/A		
Montenegro	Otros*	En todas las regiones administrativas	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Noruega	Completa	En todas las regiones administrativas	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
Países Bajos	Otros*	En todas las regiones administrativas	No	No	No	No	Sí	No
Reino Unido (Escocia)	Completa	En todas las regiones administrativas	No	Sí	No	No	No	No
Reino Unido (Inglaterra)	Completa	En todas las regiones administrativas	No	No	No	No	No	Sí**
Reino Unido (Irlanda del Norte)	Otros*	N/A				N/A		
República Checa	Completa	En todas las regiones administrativas	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No
Rumanía	Completa	En todas las regiones administrativas	Sí	No	No	No	No	No
Serbia	Completa	En todas las regiones administrativas	Sí	No	No	No	No	No
Suecia	Otros*	N/A				N/A		

Tabla 3. Formas en las que se recogen datos sobre la borreliosis de Lyme por los organismos oficiales en Europa. ORHO = Centro Oficial Regional de Salud; DL = Laboratorio de diagnóstico; H = Hospitales; SC = Médicos clínicos especialistas (por ejemplo, dermatólogos, neurólogos, reumatólogos, etc.); GP = Médicos generalistas; N/A = no se aplica. Se mantienen las abreviaturas en inglés para homogeneizar la terminología en Europa.

* **Bélgica**: vigilancia de laboratorio centinela y vigilancia de eritema migratorio a través de la red centinela de médicos generales (estudios prospectivos repetidos). **Bosnia-Herzegovina**: Pasivo en la República Srpska, activo en otras áreas. **Francia**: Centinela. **Alemania**: en 9 de los 16 estados federales de Alemania, la notificación es obligatoria a nivel estatal. **Grecia**: comunicación con el laboratorio de confirmación especializado; **Irlanda**: vigilancia integral para 2012-2015; no hay vigilancia para 2011. **Italia**: en algunas regiones, especialmente en la parte nororiental que limita con los países bálticos; **Montenegro**: Vigilancia pasiva. **Países Bajos**: encuesta a médicos de familia; Los datos se refieren solo a 2014, ya que sus encuestas a médicos generalistas se realizan una vez cada cuatro años. **España**: Sistema de información microbiológica. **Suecia**: todo el conocimiento sobre la prevalencia / incidencia de la borreliosis de Lyme se basa en el estudio de casos. El registro basado en la recolección de datos está bajo evaluación. Hay datos del registro de alta hospitalaria. **Reino Unido** (Irlanda del Norte): los datos se obtienen de los laboratorios locales de microbiología.

** **Finlandia**: el Instituto Nacional de Salud y Bienestar (THL) recopila datos y el encuestado tiene acceso a los datos del Registro Nacional de Alta Hospitalaria y al Registro de Visitas de Atención Primaria de Salud (códigos ICD-10), pero esto no se considera vigilancia obligatoria de la borreliosis de Lyme y actualmente solo se utiliza con fines de investigación. La vigilancia rutinaria obligatoria de la borreliosis de Lyme se basa en el laboratorio, por lo que representa en su mayoría casos de borreliosis de Lyme diseminados; **Inglaterra**: Laboratorio de referencia.



4

1,000 Km
0 250 500

NE

unidades administrativas que son positivas, lo son prácticamente todo el periodo 2011-2015.

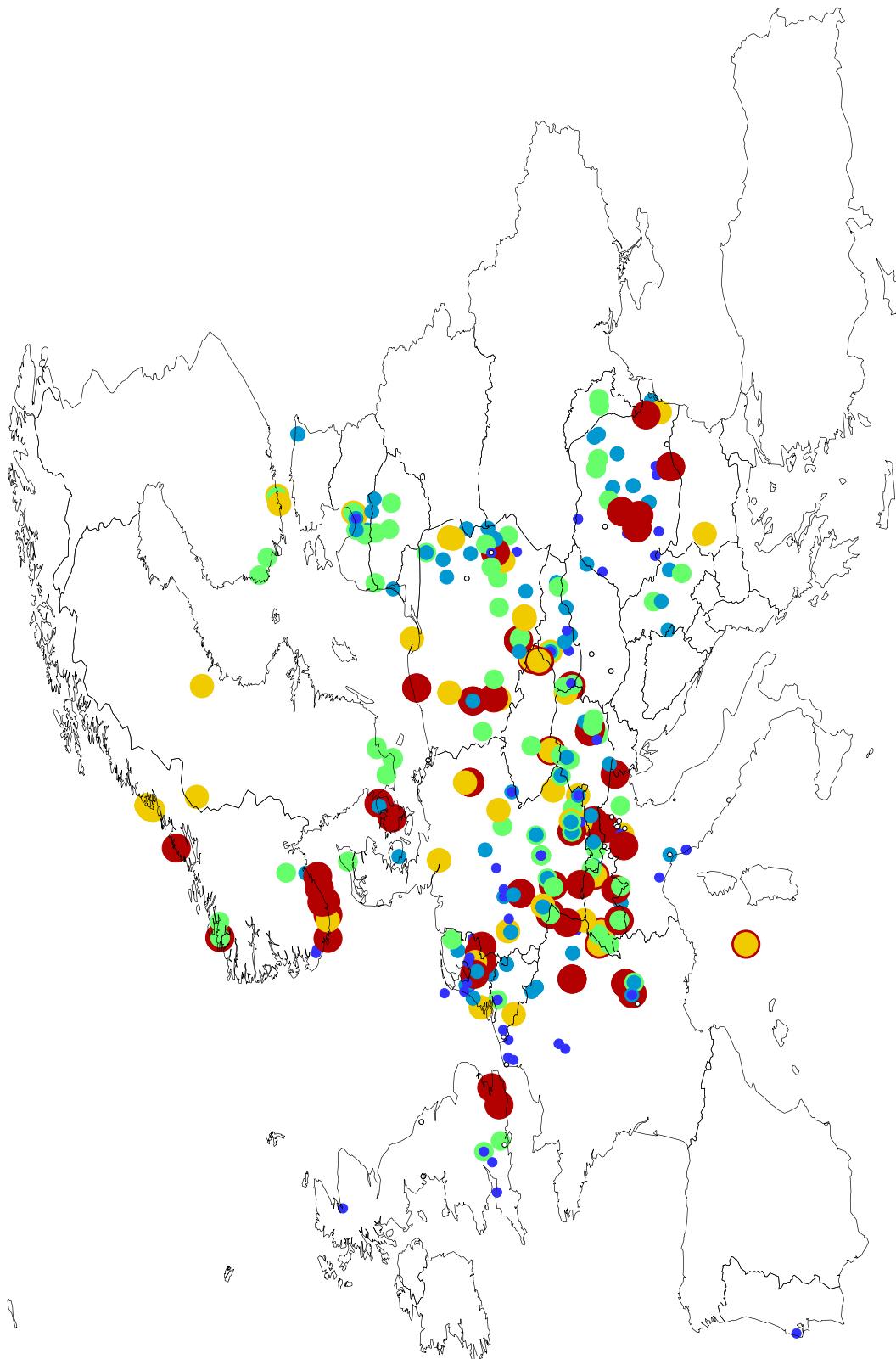
Además, existen zonas en Europa que han experimentado cambios en la presencia/ausencia de borreliosis de Lyme. Sin embargo, las razones de estos cambios no parecen ser las mismas en cada porción del territorio. En algunos lugares, como el norte de Finlandia, los cambios en la presencia de casos de borreliosis de Lyme parecen responder a un avance de la garrapata vectora hacia latitudes más septentrionales. En otras, como diferentes regiones de los países balcánicos, los cambios en la detección de estos casos parecen debidas a los cambios en la vigilancia epidemiológica.

5.1.2 La prevalencia de *Borrelia burgdorferi* s.l. en garrapatas en Europa

La situación es diferente cuando se compara la distribución real de las espiroquetas del género *Borrelia* en Europa. Se han recopilado un total de 309 artículos, lo que supone el análisis de 82.004 ninfas de *I. ricinus*. Aunque los métodos empleados para detectar la prevalencia de *Borrelia* en las garrapatas son variados, el más común (97%) es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los resultados son variables y absolutamente locales, pero, a igualdad de métodos de detección empleados, indican que la distribución de las dos especies de *Borrelia* consideradas es diferente en Europa.

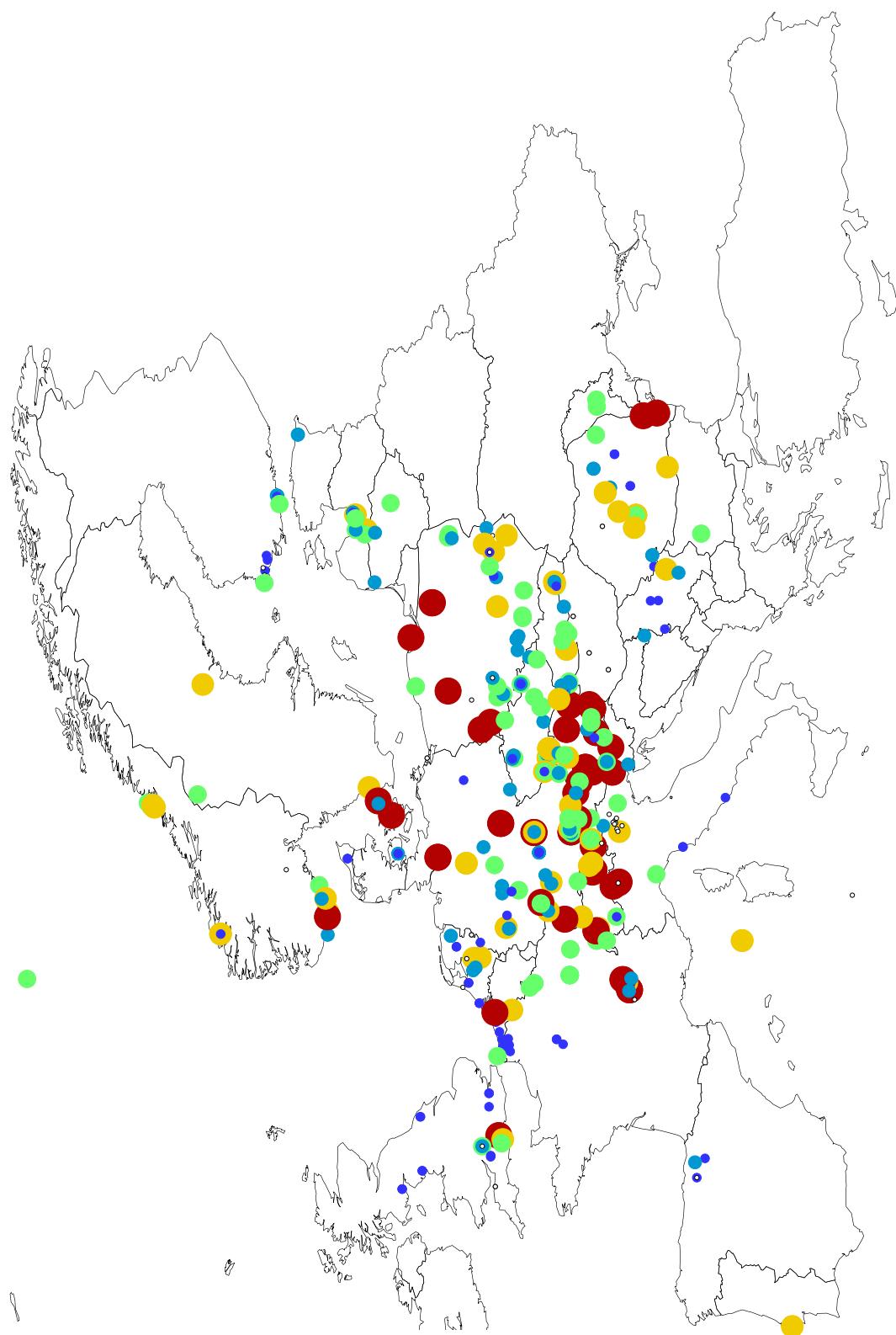
Los resultados se incluyen como categorías en las Figuras 5 a 6, en las que se muestran los resultados obtenidos a partir de la búsqueda bibliográfica y posterior meta-análisis. Los resultados son obviamente dispares, pero muestran dos detalles altamente significativos: (i) la prevalencia en garrapatas es claramente local y no sigue un patrón geográfico y (ii) los países que no comunican datos de borreliosis de Lyme están en un territorio en el que las garrapatas están infectadas. Esto último supone la obvia presencia de casos clínicos humanos que pasarían desapercibidos a los sistemas nacionales de salud y que no constarían en las estadísticas oficiales. Los resultados comparados entre el sistema de vigilancia europeo y los datos recogidos de garrapatas en Europa muestran que no hay una concordancia entre la distribución real del patógeno y el aviso de casos clínicos.

5



• Ausente
• Muy baja
• Baja
• Media
• Alta
• Muy alta

6



Ausente
Muy baja
Baja
Media
Alta
Muy alta

6. DISCUSIÓN.

Este estudio se integra en el marco de las medidas de prevención, control y amortiguación del impacto que la borreliosis de Lyme puede tener en Europa en el futuro. Se trata de una zoonosis transmitida por vectores y diversos estudios indican que la garrapata vectora está ascendiendo en latitud y altitud. Debido al alarmante incremento de la incidencia de la enfermedad en los últimos años, tanto la Comisión Europea (de la que emanó el mandato) como ECDC han puesto en marcha diversas medidas dentro de una estrategia común entre todos los países. Estos planes se orientan a conocer en primer lugar, *cómo se recogen y diagnostican los datos clínicos en cada país europeo* y, en segundo, *cuál sería la mejor estrategia de vigilancia* (van den Wijngard et al., 2017).

Una de las principales conclusiones de los cuestionarios que han sido completados por los países participantes es la amplia variedad de métodos y la completa falta de coordinación de los protocolos. Sin embargo, las conclusiones del análisis de los procedimientos empleados en Europa indican:

- La falta de armonización de los protocolos de diagnóstico, con el cual es imposible comparar los resultados serológicos entre países.
- La carencia de un esquema de reconocimiento de los procesos clínicos, por lo que resulta complejo conocer la morbilidad/mortalidad por las diferentes presentaciones clínicas de la enfermedad.
- La ausencia de una política europea común (en desarrollo tras la orden del Parlamento Europeo) que incluya un marco común de referencia.

Por ejemplo, ciertos países solamente informan de algunas formas clínicas, o cada país utiliza métodos serológicos diferentes. Sin embargo, la encuesta realizada revela un dato que suele ser de relevancia en este tipo de vigilancia: la notificación de la enfermedad ¿debe ser obligatoria o voluntaria? En Europa, se ha comprobado que existe una tendencia a la sub-información si esta se realiza de forma obligatoria (Dessau y col., 2015; Jelastopulu y col., 2010) y que además implica un extraordinario grado de

coordinación entre todas las entidades implicadas (Muller y col., 2012). Si la información es voluntaria las personas implicadas están más motivadas, la información obtenida suele ser de mejor calidad, pero es preciso conocer a qué población incluye la información (algo que no sucede si es obligatoria, porque inmediatamente implica a toda la población). Este último factor puede desviar los resultados de formas imprevisibles (Gibbons y col., 2014; Richard y col., 2008). La segunda cuestión de importancia se refiere a qué formas clínicas deben ser remitidas. Esto introduce, según los resultados de los cuestionarios, una alta probabilidad de confusión, según los comentarios recibidos por los organismos estatales que completaron la encuesta, entre los que cabe destacar:

- El informe de las formas clínicas más leves (eritema migratorio) desmotivaría a los hospitales, médicos de atención primaria y laboratorio de diagnóstico participantes. Sin embargo, produciría la mejor panorámica de la distribución geográfica de la enfermedad.
- El informe de las formas más graves (neuroborreliosis) produciría la aparición de “focos” en cada país (asociados a la distribución de *Borrelia garinii*, el agente etiológico de estas formas) que no se podría reflejar a una escala nacional.
- El informe de todas las formas clínicas (las anteriores más las formas articulares) provocaría una sobrecarga de trabajo y de coste económico para las estructuras diagnósticas de muchos países. Además, aquí se añadiría el problema de la estandarización para el reconocimiento de estas formas clínicas.

La propuesta que se ofrece desde este estudio es la de vigilar la borreliosis de Lyme a través de un sistema integrado de informe de las picaduras de garrapatas a los humanos. Esta propuesta se desprende varios hechos, como son (i) la actual estructura de recogida de datos no coincide con la distribución *real* de las garrapatas infectadas, según se destaca en los resultados presentados en este estudio, (ii) la vigilancia de las picaduras por garrapatas implica una estructura informativa que pueda ser accesible para todos los países europeos. La distribución espacial de las picaduras de garrapatas podría reflejar

la exposición humana al riesgo por borreliosis de Lyme. Existen aproximaciones que realizan la vigilancia espacial de las picaduras de garrapatas “on-line” mediante aplicaciones gratuitas para dispositivos móviles, como se ha implementado, por ejemplo, en los Países Bajos a través de www.natuurkalender.nl, y desde 2012 a través de www.tekenradar.nl, en Bélgica a través de TekenNet (tekennet.wiv-isb.be/) o en Suiza a través de <https://zecke-tique-tick.ch/en/tickbite-map-switzerland/>. En otros países europeos donde las personas tienen mayor exposición a las garrapatas infectadas, se puede implementar un seguimiento similar. Además, las tasas de infección regional de las garrapatas retiradas de los humanos se pueden obtener al enviar a estos parásitos a los laboratorios nacionales. Tales estudios prospectivos pueden agregarse temporalmente para complementar la vigilancia rutinaria. Además, existen numerosos estudios sobre la prevalencia de *Borrelia* spp. en las garrapatas, que se han recogido en este estudio con fines comparativos, y que pueden servir como un ayuda inestimable para prevenir la infección y estimar el riesgo.

Es de especial interés mencionar los cambios en los años de estudio que ha experimentado la presencia de casos clínicos de borreliosis de Lyme en el territorio de referencia. En los sistemas de vigilancia epidemiológica de los diferentes países destacan dos zonas de interés (para aquellos países en los que existen datos). Por un lado, Finlandia se encuentra en una zona en la que la garrapata vectora, *I. ricinus*, se está expandiendo hacia el norte y en la que otras especies de vectores, como *Ixodes persulcatus*, están entrando en Europa desde Rusia (Kjaer y col., 2019). Esto implica que el aumento de casos clínicos de la región puede responder a una expansión real de garrapatas infectadas en el territorio. Se ha informado de cambios en las poblaciones de vectores en la zona, como consecuencia de inviernos más cortos y suaves (Jaenson y Lindgren, 2011) lo que conlleva la posibilidad del aumento del riesgo en la región. Otros países, como diversas zonas de los Balcanes, también han experimentado cambios en la existencia de casos clínicos. Sin embargo, no se ha informado (aunque se han realizado muestreos en la zona) de cambios en las poblaciones de *I. ricinus*. Se debería suponer que los cambios en la incidencia de la enfermedad en esa región son debidos a mejoras de los sistemas de vigilancia epidemiológica.

Hay un factor que se ignora detrás de estas cifras: los hábitos sociales. Dado que los datos de incidencia responden exclusivamente al lugar de residencia de los casos clínicos diagnosticados, es posible que algunos de esos casos hayan sido debidos a picaduras de garrapatas infectadas fuera de la zona de residencia del enfermo (turismo, actividades en la naturaleza, etc.) y que la presencia de casos recientes en ciertas regiones sean resultados puramente espurios.

Este estudio ha demostrado las carencias básicas de notificación de una zoonosis de interés tanto sanitario como económico. Esta falta de armonización en las estadísticas europeas repercute en la evaluación de riesgo para la ciudadanía, pues la prevalencia del patógeno en el vector no coincide con la distribución geográfica de casos clínicas. Por otro lado, unos avisos heterogéneos implican la carencia del más fundamental substrato epidemiológico para el análisis de la morbilidad, la mortalidad, y el impacto económico de la enfermedad.

Las enfermedades afectan no solamente a la salud individual del paciente, sino que éstas también ocasionan un gran impacto económico para el sistema sanitario y para la sociedad. Este impacto económico afecta tanto a los costes directos, así como las pérdidas laborales. Los costes directos sanitarios son aquellos relacionados directamente con la tecnología sanitaria evaluada, clasificándolos en sanitarios (tratamiento con antibióticos, pruebas diagnósticas, costes de hospitalización, consultas de médicos, ...) y no sanitarios (asistencia doméstica, prestaciones por enfermedad...). Por otro lado, las pérdidas laborales son los costes relacionados con cambios en la capacidad productiva del individuo (absentismo laboral, pérdida de productividad, jubilación anticipada, ...). Los costes directos a su vez abarcan los generados directamente de la asistencia médica y los tratamientos, así como los ocasionados por el cuidado ambulatorio del paciente.

La borreliosis de Lyme, al igual que el resto de las enfermedades tiene una serie de costes asociados a su diagnóstico y tratamiento. Mientras que la mayoría de los casos clínicos son tratables, un mal diagnóstico o mal tratamiento de esta enfermedad da como resultado secuelas a largo plazo, así como un uso excesivo del sistema sanitario. Con una mejor planificación de diagnóstico y comunicación de los casos, las administraciones públicas podrían plantear la adecuada disposición económica para hacer frente a los costes. En la borreliosis de Lyme, además de los trastornos cutáneos

que remiten con un tratamiento antibiótico adecuado, los procesos articulares y, sobre todo, los problemas neurodegenerativos, requieren de hospitalización y, en algunos casos, dejan secuelas de por vida.

Según Joss et al. (2003) la carga económica nacional anual total de borreliosis de Lyme en Escocia se estimó en £ 543,678. Además, tuvo un coste adicional anual que osciló entre £ 125,000 – £ 156,513 por pacientes preocupados por la posibilidad de haber contraído la enfermedad. Henningsson et al. (2010) estimaron que la carga económica de la atención médica relacionada con el neuroborreliosis en Suecia durante 5 años era de 598,119€ y el coste de los beneficios sociales era en torno a 160,296€.

Por otra parte, Lohr et al. (2015) determinaron que en Alemania la carga económica nacional anual de borreliosis de Lyme fue de 34,3 millones de €, donde el desglose fue de 25,6 millones por costes médicos directos y 7,8 millones por costes indirectos. Además, Muller et al. (2011) sugirieron que una gran cantidad de servicios de salud potencialmente inapropiados no deberían haber sido empleados en pacientes con diagnóstico sospechoso o confirmado de borreliosis de Lyme.

Según Van den Wijngaard (2017) la carga económica nacional anual de borreliosis de Lyme en los Países Bajos se estima en 19,4 millones de euros. El coste de atención médica y pérdida de producción constituye el 48% del coste total a 9,33 millones de € y 9,23 millones de €, respectivamente, mientras que los costes de los pacientes ascienden a 0,8 millones de €. Por lo tanto, la investigación debería centrarse en intervenciones preventivas adicionales.

El impacto económico causado por la borreliosis de Lyme cobra importancia debido a que no existe una vacuna para esta enfermedad. Desde que se retiró la vacuna, no ha habido estrategias de intervención para la misma. Está demostrado que una reducción en las estrategias de prevención contra una enfermedad aumenta de manera directa los costes asociados a la misma. En EE.UU., donde se comercializó una vacuna basada en la proteína de superficie ospA, Hsia (2002) evidenció que la vacuna contra la enfermedad de Lyme únicamente es beneficiosa en el ámbito económico en poblaciones donde la enfermedad es endémica. En zonas donde la incidencia de la enfermedad es baja, el beneficio que proporciona la vacuna frente al coste que conlleva hace que no

sea una buena estrategia para la cura de la enfermedad. No hay estudios de este tipo en Europa.

En suma, este estudio demuestra que la coordinación entre la comunicación oficial de los casos clínicos de borreliosis de Lyme en Europa, la confección de estadísticas adecuadas que permitan la monitorización de la enfermedad y la armonización de la definición clínica de la enfermedad, distan mucho de cumplir las bases necesarias para sentar una base de datos adecuada. Estos datos deberían servir para evaluar el impacto económico de la enfermedad y plantear unas medidas preventivas adecuadas en el contexto de la Unión Europea.

7. CONCLUSIONES.

- En este estudio se ha recopilado la información acerca del diagnóstico y el reporte de casos clínicos de la borreliosis de Lyme en Europa. Los resultados se han obtenido a través de un cuestionario on-line realizado bajo el auspicio de ECDC.
- Todos los datos indican una falta de reporte, una carencia de armonización de datos y una serie de errores que dificultan la obtención de estadísticas para comprender la evolución de la incidencia de la enfermedad en Europa.
- La prevalencia del agente etiológico de la borreliosis de Lyme en garrapatas proporciona un indicador de gran interés para trazar las zonas de riesgo por la enfermedad, incluso aunque conlleve un coste económico superior que mejoraría la prevención de la enfermedad.
- Este trabajo demuestra que Europa no comunica adecuadamente los datos de una enfermedad de importancia para la Salud Pública. Los datos de incidencia en humanos no coinciden con la prevalencia del patógeno, por lo que es necesario que los países que no comunican datos incorporen esa información para conocer el alcance real de la enfermedad.
- En el futuro sería necesario invertir más en medidas prevención. La prevención adecuada, junto con un diagnóstico temprano de borreliosis, basado en unas pautas armonizadas de reporte, redundaría en el bienestar humano y en un menor impacto económico, público o privado.

Leyenda de las Figuras.

Figura 1. A. Países que respondieron o no a los contactos para formalizar el cuestionario. B. Panorámica del tipo de vigilancia de la borreliosis de Lyme en Europa (basada en las respuestas a los cuestionarios).

Figura 2. Presencia de casos de borreliosis humana según los registros nacionales oficiales, a nivel de las unidades administrativas europeas (NUTS3) en el periodo 2011-2013 (separados en las Figura 2A, 2B y 2C, respectivamente).

Figura 3. Presencia de casos de borreliosis humana según los registros nacionales oficiales, a nivel de las unidades administrativas europeas (NUTS3) en años 2014 y 2015 (separados en las Figura 3A y 3B, respectivamente). C: Presencia de casos acumulados de borreliosis humana según los registros nacionales oficiales, a nivel de las unidades administrativas europeas durante el periodo completo 2011-2015. Cada unidad administrativa ha sido considerada positiva si lo ha sido durante al menos uno de los años incluidos en todo el periodo de estudio.

Figura 4. La evolución de la presencia y reporte de casos de borreliosis de Lyme según los registros oficiales nacionales durante el periodo 2011-2015. Los colores de las unidades administrativas indican la persistencia de casos de la enfermedad en cada una de ellas, permitiendo comprobar la existencia de territorios en los que no existen casos, así como de las zonas en las que no existen datos o no han respondido al cuestionario

Figura 5. La prevalencia de *Borrelia garinii* en ninfas de la garrapata *Ixodes ricinus* según datos obtenidos de la bibliografía publicada e indexada, entre los años 2000 y 2017. Cada círculo es un lugar en el que se han recogido garrapatas, proporcionando coordenadas, y se han examinado mediante técnicas de biología molecular. El color del punto y su tamaño indican las categorías de prevalencia que se corresponden con los percentiles 1, 20, 40, 60, 80 y 99 de la distribución de valores de prevalencia de *B. garinii* en la población completa de garrapatas.

Figura 6. La prevalencia de *Borrelia afzelii* en ninfas de la garrapata *Ixodes ricinus* según datos obtenidos de la bibliografía publicada e indexada, entre los años 2000 y 2017. Cada círculo es un lugar en el que se han recogido garrapatas, proporcionando coordenadas, y se han examinado mediante técnicas de biología molecular. El color del

punto y su tamaño indican las categorías de prevalencia que se corresponden con los percentiles 1, 20, 40, 60, 80 y 99 de la distribución de valores de prevalencia de *B. afzelii* en la población completa de garrapatas.

8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Baranton, G., & De Martino, S. J. (2009). *Borrelia burgdorferi* sensu lato diversity and its influence on pathogenicity in humans. In *Lyme borreliosis* (Vol. 37, pp. 1-17). Karger Publishers.
2. Cabezas-Cruz, A., Espinosa, P., Alberdi, P., & de la Fuente, J. (2019). Tick-Pathogen Interactions: The Metabolic Perspective. *Trends in parasitology*. 35: 316-328.
3. Clow, K. M., Leighton, P. A., Ogden, N. H., Lindsay, L. R., Michel, P., Pearl, D. L., & Jardine, C. M. (2017). Northward range expansion of *Ixodes scapularis* evident over a short timescale in Ontario, Canada. *PLoS One*, 12(12), e0189393.
4. Daniel, M., Materna, J., Höning, V., Metelka, L., Danielová, V., Harčarik, J., & Grubhoffer, L. (2009). Vertical distribution of the tick *Ixodes ricinus* and tick-borne pathogens in the northern Moravian mountains correlated with climate warming (Jeseníky Mts., Czech Republic). *Central European journal of public health*, 17(3).
5. Dessau, R. B., Espenhain, L., Mølbak, K., Krause, T. G., & Voldstedlund, M. (2015). Improving national surveillance of Lyme neuroborreliosis in Denmark through electronic reporting of specific antibody index testing from 2010 to 2012. *Eurosurveillance*, 20(28), 21184.
6. Eisen, R. J., Kugeler, K. J., Eisen, L., Beard, C. B., & Paddock, C. D. (2017). Tick-borne zoonoses in the United States: persistent and emerging threats to human health. *ILAR journal*, 58(3), 319.
7. Estrada-Peña, A., Cutler, S., Potkonjak, A., Vassier-Tussaut, M., Van Bortel, W., Zeller, H., & Mihalca, A. D. (2018). An updated meta-analysis of the distribution and prevalence of *Borrelia burgdorferi* sl in ticks in Europe. *International journal of health geographics*, 17(1), 41.
8. Gibbons, C. L., Mangen, M. J. J., Plass, D., Havelaar, A. H., Brooke, R. J., Kramarz, P., & Kretzschmar, M. E. (2014). Measuring underreporting and

under-ascertainment in infectious disease datasets: a comparison of methods. *BMC public health*, 14(1), 147.

9. Guglielmone, A. A., & Nava, S. (2014). Names for Ixodidae (Acari: Ixodoidea): *valid, synonyms, incertae sedis, nomina dubia, nomina nuda, lapsus*, incorrect and suppressed names—with notes on confusions and misidentifications. *Zootaxa*, 3767(1), 1-256.
10. Humair, P. F., & Gern, L. (2000). The wild hidden face of Lyme borreliosis in Europe. *Microbes and Infection*, 2(8), 915.
11. Heningsson, A. J., Malmvall, B. E., Ernerudh, J., Matussek, A., & Forsberg, P. (2010). Neuroborreliosis—an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. *Clinical Microbiology and Infection*, 16(8), 1245.
12. Hsia, E. C., Chung, J. B., Schwartz, J. S., & Albert, D. A. (2002). Cost-effectiveness analysis of the Lyme disease vaccine. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 46(6), 1651-1660.
13. Jaenson, T. G., & Lindgren, E. (2011). The range of *Ixodes ricinus* and the risk of contracting Lyme borreliosis will increase northwards when the vegetation period becomes longer. *Ticks and tick-borne diseases*, 2(1), 44.
14. Jaenson, T. G., Jaenson, D. G., Eisen, L., Petersson, E., & Lindgren, E. (2012). Changes in the geographical distribution and abundance of the tick *Ixodes ricinus* during the past 30 years in Sweden. *Parasites & vectors*, 5(1), 8.
15. Jelastopulu, E., Merekoulias, G., & Alexopoulos, E. C. (2010). Underreporting of communicable diseases in the prefecture of Achaia, western Greece, 1999-2004—missed opportunities for early intervention. *Eurosurveillance*, 15(21), 19579.

16. Jore, S., Vanwambeke, S. O., Viljugrein, H., Isaksen, K., Kristoffersen, A. B., Woldehiwet, Z., & Larsen, I. L. (2014). Climate and environmental change drives *Ixodes ricinus* geographical expansion at the northern range margin. *Parasites & vectors*, 7(1), 11.
17. Joss, A. W. L., Davidson, M. M., Ho-Yen, D. O., & Ludbrook, A. (2003). Lyme disease—what is the cost for Scotland. *Public Health*, 117(4), 264.
18. Kjær, L. J., Soleng, A., Edgar, K. S., Lindstedt, H. E. H., Paulsen, K. M., Andreassen, Å. K., & Kjellander, P. (2019). A large-scale screening for the taiga tick, *Ixodes persulcatus*, and the meadow tick, *Dermacentor reticulatus*, in southern Scandinavia, 2016. *Parasites & vectors*, 12(1), 338.
19. Lohr B, Muller I, Mai M, Norris DE, Schoffski O, & Hunfeld K-P (2015) Epidemiology and cost of hospital care for Lyme borreliosis in Germany: lessons from a health care utilization database analysis. *Ticks Tick Borne Dis.*, 6: 56.
20. Margos, G., Becker, N. S., Fingerle, V., Sing, A., Ramos, J. A., de Carvalho, I. L., & Norte, A. C. (2019). Core genome phylogenetic analysis of the avian associated *Borrelia turdi* indicates a close relationship to *Borrelia garinii*. *Molecular phylogenetics and evolution*, 131, 93.
21. Müller, I., Freitag, M. H., Poggensee, G., Scharnitzky, E., Straube, E., Schoerner, C., & Norris, D. E. (2011). Evaluating frequency, diagnostic quality, and cost of Lyme borreliosis testing in Germany: a retrospective model analysis. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, 1-13.
22. Rego, R. O., Trentelman, J. J., Anguita, J., Nijhof, A. M., Sprong, H., Klempa, B., & Knorr, S. (2019). Counterattacking the tick bite: towards a rational design of anti-tick vaccines targeting pathogen transmission. *Parasites & vectors*, 12(1), 229.
23. Richard, J. L., Vidondo, B., & Mäusezahl, M. (2008). A 5-year comparison of performance of sentinel and mandatory notification surveillance systems for measles in Switzerland. *European journal of epidemiology*, 23(1), 55.

24. Simon, J. A., Marrotte, R. R., Desrosiers, N., Fiset, J., Gaitan, J., Gonzalez, A., & Logan, T. (2014). Climate change and habitat fragmentation drive the occurrence of *Borrelia burgdorferi*, the agent of Lyme disease, at the northeastern limit of its distribution. *Evolutionary Applications*, 7(7), 750.
25. Strnad, M., Höning, V., Růžek, D., Grubhoffer, L., & Rego, R. O. (2017). Europe-wide meta-analysis of *Borrelia burgdorferi* sensu lato prevalence in questing *Ixodes ricinus* ticks. *Appl. Environ. Microbiol.*, 83(15), e00609-17.
26. Van den Wijngaard, C. C., Hofhuis, A., Simões, M., Rood, E., van Pelt, W., Zeller, H., & Van Bortel, W. (2017). Surveillance perspective on Lyme borreliosis across the European Union and European economic area. *Eurosurveillance*, 22(27).

ANEXO I

Data Collection Systems for Lyme Borreliosis

Fields marked with * are mandatory.

Dear participants,

The objective of the current questionnaire is to review the surveillance and reporting system of Lyme borreliosis in the EU/EEA and Balkan countries including information on the sensitivity of the data and to review the case definition used for Lyme borreliosis surveillance in humans at national level. In the section 'Laboratory capacity' human granulocytic anaplasmosis (HGA) and rickettsioses are also addressed. During this stage of the proposal, the questionnaire is distributed to all EU, EEA and candidate countries.

The deadline for sending your responses is June 24 2016.

The estimated time required for filling-in the questionnaire is around 30 minutes.

To ensure that you have all the data available, please download the printable (*.pdf) version of the questionnaire from the link on the right side of the page.

*Special notice: this is a complex survey so please give the questions sufficient time to fully load before moving forward. Thank you for your cooperation.

Please download and read the glossary of the current questionnaire.

[glossary.pdf](#)

General information

* In which country are you based?

- Albania
- Austria
- Belgium
- Bosnia and Herzegovina
- Bulgaria
- Croatia
- Cyprus
- Czech Republic
- Denmark
- Estonia
- Finland
- France
- FYRoM
- Germany
- Greece
- Hungary
- Iceland
- Ireland
- Italy
- Kosovo
- Latvia
- Liechtenstein
- Lithuania
- Luxembourg
- Malta
- Montenegro
- Netherlands
- Norway
- Poland
- Portugal
- Romania
- Serbia
- Slovakia
- Slovenia
- Spain
- Sweden
- Switzerland
- United Kingdom

* Which of the following describes your institution?

- National Health Authority (i.e. division in the ministry)
- National Reference Laboratory
- Other

* Please provide the official name of your institution:

* Please provide the name of subunit (i.e. office, department, division etc.):

Please provide your contact details (we might contact you in case we need clarification of the answers or additional information)

* Title

- Dr.
- Prof.
- Mr.
- Ms.
- Other

* Please Specify

* First name

* Last name

* Position

* E-mail

Fax

National reporting and surveillance system

* Was there any change in the reporting, surveillance or type of data in your national records system in the period 2011-2015?

- No
- Yes

All responses below should refer to all years of the period 2011-2015.

* Is the reporting of Lyme Borreliosis mandatory at national level in your country in the period 2011-2015?

- Yes
- No

* Is the reporting mandatory for the following?

- Lyme borreliosis (details not specified)
- Erythema migrans
- Neuroborreliosis
- Lyme arthritis
- Acrodermatitis chronica atrophicans
- Lyme carditis

* What type of surveillance for Lyme borreliosis is used in your country?

- Comprehensive
- Sentinel
- Other

* Please specify:

* Where is the surveillance system implemented?

- In all sub-national administrative areas in your country
- In a selected number of sub-national administrative areas only
- Other

* Please specify:

* From which source do you collect the data?

- Official regional health offices (i.e. at county level)
- Diagnostic labs
- Hospitals
- Specialist clinics (i.e. dermatologists, neurologists, rheumatologists etc.)
- General practitioners
- Other

* Please specify:

* How are data collected in your national records?

- Case-based
- Aggregated

* What type of data are included in your national records?

- Clinical presentation (EM, NB, LA, ACA, LC)
- Gender
- Age
- Occupational exposure
- Month of diagnosis
- Notification source
- Date of notification
- Presumed date of infection
- Case classification (according to the case definition)
- Geographical location of residence
- Geographical location of presumed exposure
- Hospitalisation
- Laboratory test details
- Outcome (dead/alive/disabled)
- Other

* Please specify

* Are you willing to share your data with ECDC? (The data will be used for determining the presence/absence of Lyme Borreliosis cases in each NUTS3 region of EU/EEA and Balkan Countries).

- Yes
- No

* Reason:

* Are the data publicly available?

- Yes
- No

* Please provide the URL (web address) where the data can be found.

* Although the reporting is not mandatory, is there any surveillance ongoing in your country?

- No, there is no surveillance
- Yes, Comprehensive
- Yes, Sentinel
- Yes, Other

* Please specify

* Although the reporting is not mandatory, do you hold epidemiologic data on Lyme Borreliosis at national level?

- Yes
- No

* Are you willing to share your data with ECDC? (The data will be used for determining the presence /absence of Lyme Borreliosis cases in each NUTS3 region of EU/EEA and Balkan Countries).

- Yes
- No

Reason

* Is the data publicly available?

- Yes
- No

* Please provide the URL (web address) where the data can be found.

All responses below should refer to each year of the period 2011-2015.

Is the reporting of Lyme Borreliosis mandatory at national level in your country in the period 2011-2015?

	Yes	No
2011	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2012	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2013	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2014	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2015	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Is the reporting mandatory for the following (for 2011):

	Lyme borreliosis (details not specified)	Erythema migrans	Neuroborreliosis	Lyme arthritis	Acrodermatitis chronica atrophicans	Lyme carditis
* 2011	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Is the reporting mandatory for the following (for 2012):

	Lyme borreliosis (details not specified)	Erythema migrans	Neuroborreliosis	Lyme arthritis	Acrodermatitis chronica atrophicans	Lyme carditis
* 2012	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Is the reporting mandatory for the following (for 2013):

	Lyme borreliosis (details not specified)	Erythema migrans	Neuroborreliosis	Lyme arthritis	Acrodermatitis chronica atrophicans	Lyme carditis
* 2013	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Is the reporting mandatory for the following (for 2014):

	Lyme borreliosis (details not specified)	Erythema migrans	Neuroborreliosis	Lyme arthritis	Acrodermatitis chronica atrophicans	Lyme carditis
* 2014	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Is the reporting mandatory for the following (for 2015):

	Lyme borreliosis (details not specified)	Erythema migrans	Neuroborreliosis	Lyme arthritis	Acrodermatitis chronica atrophicans	Lyme carditis
* 2015	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

What type of surveillance for Lyme borreliosis is used in your country?

	Comprehensive	Sentinel	Other
2011	●	●	●
2012	●	●	●
2013	●	●	●
2014	●	●	●
2015	●	●	●

* Please specify for 2011:

	2011
Type of surveillance	

* Please specify for 2012:

	2012
Type of surveillance	

* Please specify for 2013:

	2013
Type of surveillance	

* Please specify for 2014:

	2014
Type of surveillance	

* Please specify for 2015:

	2015
Type of surveillance	

Where is the surveillance system implemented?

	In all sub-national administrative areas in your country	In a selected number of sub-national administrative areas only	Other
2011	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2012	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2013	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2014	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2015	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

*Please specify for 2011:

	2011
Other areas of surveillance implementation	

*Please specify for 2012:

	2012
Other areas of surveillance implementation	

*Please specify for 2013:

	2013
Other areas of surveillance implementation	

*Please specify for 2014:

	2014
Other areas of surveillance implementation	

*Please specify for 2015:

	2015
Other areas of surveillance implementation	

From which source do you collect the data?

	Official regional health offices (i.e. at county level)	Diagnostic labs	Hospitals	Specialist clinics (i.e. dermatologists, neurologists, rheumatologists etc.)	General practitioners	Other
2011*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2012*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2013*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2014*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2015*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Please specify for 2011:

	2011
Other sources	

*Please specify for 2012:

	2012
Other sources	

*Please specify for 2013:

	2013
Other sources	

*Please specify for 2014:

	2014
Other sources	

*Please specify for 2015:

	2015
Other sources	

How are data collected in your national records?

	Case-based	Aggregated
2011	●	●
2012	●	●
2013	●	●
2014	●	●
2015	●	●

What type of data are included in your national records?

*Note: the table is larger than the default screen size, please scroll to the right.

	Clinical presentation (EM, NB, LA, ACA, LC)	Gender	Age	Occupational exposure	Month of diagnosis	Notification source	Date of notification
2011	■	■	■	■	■	■	■
2012	■	■	■	■	■	■	■
2013	■	■	■	■	■	■	■
2014	■	■	■	■	■	■	■
2015	■	■	■	■	■	■	■

* Please specify for 2011:

	2011
Type of data	

* Please specify for 2012:

	2012
Type of data	

* Please specify for 2013:

	2013
Type of data	

* Please specify for 2014:

	2014
Type of data	

* Please specify for 2015:

	2015
Type of data	

* Are you willing to share your data with ECDC? (The data will be used for determining the presence/absence of Lyme Borreliosis cases in each NUTS3 region of EU/EEA and Balkan Countries).

- Yes
- No

* Reason:

* Are the data publicly available?

- Yes
- No

* Please provide the URL (web address) where the data can be found.

Case of no mandatory reporting

In the case of no mandatory reporting, was there any surveillance ongoing in your country?

	No, there was no surveillance	Yes, Comprehensive	Yes, Sentinel	Yes, Other	Does not apply (reporting was mandatory)
* 2011	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
* 2012	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
* 2013	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
* 2014	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
* 2015	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

* Please specify for 2011:

	2011
Other surveillance	

* Please specify for 2012:

	2012
Other surveillance	

* Please specify for 2013:

	2013
Other surveillance	

* Please specify for 2014:

	2014
Other surveillance	

* Please specify for 2015:

	2015
Other surveillance	

* In the case when the reporting was not mandatory, do you hold epidemiologic data on Lyme Borreliosis at national level?

- Yes
- No
- Does not apply, the reporting was mandatory

* Are you willing to share your data with ECDC? (The data will be used for determining the presence/absence of Lyme Borreliosis cases in each NUTS3 region of EU/EEA and Balkan Countries).

- Yes
- No

* Reason

* Are the data publicly available?

- Yes
- No

* Please provide the URL (web address) where the data can be found.

Data sensitivity

* Which percentage of the Lyme borreliosis cases diagnosed in your country you think are reported to the national level?

- 100%
- 90-99%
- 75-89%
- 50-74%
- <50%
- Not known
- Other response

* Please specify

Case definition

* Is there an official case definition used at national level? (i.e. the surveillance/reporting case definition)

- No
- Yes, a general case definition for Lyme borreliosis
- Yes, different case definitions for different clinical presentations (i.e. neuroborreliosis)

* Please specify:

* Please upload the case definition (merged pdf or zip archive). Your database files are:

- Smaller than 1 MB
- Larger than 1 MB

* Please select your files for upload:

If your database is larger than 1MB, then please send your files to the following e-mail adress: amihalca@usamvcluj.ro

Laboratory capacity

* Is there a reference laboratory for Lyme borreliosis in your country?

- No
- Yes

* Please provide contact details of the reference laboratory.

* What laboratory tests are used in the reference laboratory to provide support for diagnosis of Lyme borreliosis in your country?

- EIA
- IFA
- Immunoblot (Western Blot)
- Culture
- Serotyping
- PCR
- SEQ (sequencing)
- Genotyping
- Other

* Please specify:

* Are there other confirmatory laboratories for Lyme borreliosis that are not formally recognized as reference laboratories?

- No
- Yes

* Please provide contact details of the laboratory.

* What laboratory tests are used in the confirmatory laboratory to provide support for diagnosis of Lyme borreliosis in your country?

- EIA
- IFA
- Immunoblot (Western Blot)
- Culture
- Serotyping
- PCR
- SEQ (sequencing)
- Genotyping
- Other

* Please specify:

* Is there a reference laboratory for human granulocytic anaplasmosis (HGA) in your country?

- No
- Yes

* Please provide contact details of the laboratory.

* Are there other confirmatory laboratories for human granulocytic anaplasmosis (HGA) that are not formally recognized as reference laboratories?

- No
- Yes

* Please provide contact details of the laboratory.

* Is there a reference laboratory for rickettsioses in your country?

- No
- Yes

* Please provide contact details of the laboratory.

* Are there other confirmatory laboratories for rickettsioses that are not formally recognized as reference laboratories?

- No
- Yes

* Please provide contact details of the laboratory.