

MÁLAGA VETSUMMIT 2022

ZOONOSIS Y ENFERMEDADES EMERGENTES

vet

**MÁLAGA
VETSUMMIT**

4-5 NOVIEMBRE 2022
Hotel Melilla Puerto

MELILLA

ONE HEALTH

**ZOONOSIS Y ENFERMEDADES
EMERGENTES**



Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de Málaga
Registro de Entrada
Nº EMA/2023/000221
Fecha: 03/02/2023



ÍNDICE

1. **INTRODUCCIÓN** _____ **pág. 3**

2. **CAMBIO CLIMÁTICO Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES.**
DR. FERNANDO FARIÑAS _____ **pág. 5**

3. **PROYECTO VIROMA GLOBAL.**
DRA. ESPERANZA GÓMEZ LUCÍA _____ **pág. 9**

4. **MESA REDONDA. VIRUS RESPIRATORIOS.**
DR. LUIS ENJUANES, JOSE MANUEL SÁNCHEZ VIZCAÍNO, RAÚL ORTÍZ DE
LEJARAZU _____ **pag.12**

5. **MESA REDONDA. ENFERMEDADES VECTORIALES.**
JAVIER LUCIENTES CURDI, JOSE ANTONIO OTEO REVUELTA, JOSE ALBERTO
MONTROYA-ALONSO _____ **pág. 23**

6. **MESA REDONDA. RABIA.**
ROSA MARÍA LÓPEZ GIGOSOS, JUAN EMILIO ECHEVERRÍA, RAFAEL SERRANO
MORENO, RAFAEL JESÚS ASTORGA MÁRQUEZ _____ **pág. 42**

7. **ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES EN LA VISIÓN ONE HEALTH.**
SANTIAGO VEGA GARCÍA _____ **pág. 64**

1. INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 que estamos sufriendo desde finales de 2019, ha puesto en jaque a los sistemas de salud a nivel mundial, y ha resquebrajado los aparentemente sólidos cimientos económicos, sociales y políticos. La humanidad ha comprobado de nuevo los efectos que puede suponer una zoonosis, en donde la globalización ha puesto de manifiesto la vulnerabilidad de todos nosotros. Los cambios en el medio ambiente debidos a actividades humanas ejercen un efecto directo sobre la composición y dimensiones de las poblaciones de los vectores de transmisión, y también en las poblaciones animales que constituyen un reservorio importante de patógenos potencialmente zoonóticos. El contacto más estrecho entre el hombre y otros animales favorece las posibilidades de aparición de estas enfermedades.

Las enfermedades emergentes, se definen como aquellas provocadas por un agente infeccioso recientemente identificado y anteriormente desconocido, capaz de causar problemas de salud pública a nivel local, regional o mundial. En el caso de las enfermedades reemergentes, estas se definen por la reaparición y el aumento del número de infecciones de una patología ya conocida que, a razón de los pocos casos registrados, ya habían dejado de considerarse un problema de salud pública. Ambas dos, han sufrido en los últimos años un incremento alarmante.

Son muchos los factores que están acelerando la aparición de estas enfermedades. Entre estos factores destacan los siguientes:

- 1) Aumento de la población mundial. Un crecimiento demográfico indiscriminado ha llevado a la aparición de grandes ciudades con una gran densidad de población, favoreciendo la propagación de infecciones de todo tipo.
- 2) Viajes internacionales. Los viajes internacionales y la movilidad geográfica en general favorecen la aparición y difusión de enfermedades, no limitando la actuación de los agentes infecciosos a una población determinada, facilitando la propagación de estos a otras poblaciones. Otros tipos de movimientos de población, no ligados al ocio ni al negocio, facilitan también la diseminación de enfermedades infecciosas. Nos referimos a la existencia de guerras y conflictos locales que favorecen la existencia de refugiados que se desplazan, como podría ser el ejemplo actual de la guerra en Ucrania, país donde la rabia o la dirofilariosis son endémicas.
- 3) El incremento del comercio internacional de alimentos, la distribución masiva y la falta de controles de calidad y seguridad sanitarias en algunos países incrementa de forma significativa el riesgo de propagación de infecciones de origen alimentario que constituyen uno de los problemas de salud pública más extendidos e importantes en la actualidad.

- 4) Cambios en la salud del medio ambiente, tanto del aire como del suelo, los alimentos y el agua. Nuestro aire se carga cada vez más de agentes inmunotóxicos capaces de debilitar nuestro sistema inmunitario y es también posible que el riesgo de transmisión de microorganismos vehiculados por el aire se incremente en el futuro.
- 5) El cambio climático también puede favorecer la propagación de enfermedades, como ocurre con el calentamiento del planeta, de gran importancia en el ciclo biológico de vectores de enfermedades zoonóticas.
- 6) El envejecimiento de la población. El aumento de la esperanza de vida crea más posibles candidatos a ser víctimas de infecciones oportunistas, además de encontrar los individuos ideales para el desarrollo de enfermedades crónicas debilitantes que comportan estados de inmunodepresión.
- 7) El incremento de la resistencia a antimicrobianos debido al uso indiscriminado de los antibióticos, como ya se debatió en la IV edición de Málaga VetSummit en el año 2021.

En esta cumbre profesiones de la salud de distintas profesiones sanitarias e investigadores de reputado prestigio abordan la problemática de estas enfermedades desde un punto de vista One Health, y manifiestan sus conclusiones en este decálogo cuyo objetivo es exponer ante la sociedad y distintas administraciones hechos para su concienciación y futuras decisiones, que podrían marcar los años venideros.

Cambio climático y enfermedades infecciosas emergentes

Fernando Fariñas Guerrero

*Director del Instituto de Inmunología y Enfermedades Infecciosas perteneciente al Grupo
YNMUN Biomedicina. Inmunoinfectólogo, microbiólogo y vacunólogo*



2. CAMBIO CLIMÁTICO Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES. DR. FERNANDO FARIÑAS

- **Más del 60 % de las enfermedades humanas infecciosas son zoonóticas.**
- **Al menos el 75 % de los agentes patógenos de las enfermedades infecciosas emergentes del ser humano son de origen animal.**
- **5 nuevas enfermedades humanas aparecen cada año, tres de las cuales son de origen animal.**
- **El 80 % de los agentes patógenos que pueden utilizarse con fines de bioterrorismo son zoonóticos.**
- **La comunidad científica se encuentra preocupada por el incremento de las enfermedades zoonóticas, la aceleración en la aparición de nuevos patógenos y su impacto en salud pública. Actualmente **las zoonosis son responsables de, al menos, 2,7 millones de personas cada año.****
- **Un mayor contacto, más estrecho e interactivo con los animales tanto de compañía, silvestres, como animales destinados a consumo humano, hacen que **se incremente el potencial de transmisión de enfermedades de forma directa.****

- Los **murciélagos** representan el 25 % de las especies mamíferas conocidas (1.423 de las 6.400). Son un **gran reservorio de potenciales virus zoonóticos**, debido a su inmunidad “peculiar y tolerante” a muchos agentes infecciosos. Su modo de vida en espacios cerrados con una alta densidad de población y contacto estrecho entre individuos es lo que facilita la transmisión y dispersión de los patógenos dentro de estas poblaciones.
- El **incremento y aceleración en la aparición de nuevas enfermedades infecciosas** está asociado a muchos **factores sociales** como son el mayor tránsito de viajeros entre países, las guerras y conflictos en países que aumentan el número de refugiados, la malnutrición que cada vez afecta a más países, la miseria creciente en suburbios, y el insuficiente suministro de agua potable; **cambios en el medio ambiente**, como son el cambio climático, la pérdida de biodiversidad, las modificaciones en el terreno debido a la agricultura extensiva y el impacto ambiental de las construcciones; y a **cambios en los animales**, como son la introducción indiscriminada de animales en áreas nuevas, un mayor número de mascotas, un mayor movimiento de animales entre países y el tráfico ilegal.
- El **cambio climático** tiene un claro impacto en la aparición y transmisión de enfermedades infecciosas. El calentamiento global está produciendo cambios importantes en los vectores de transmisión de enfermedades, expandiendo las áreas de influencia de mosquitos y garrapatas, colonizando nuevos hábitats, y modificando su ciclo biológico. También provoca **cambios en los patógenos**, como son la adquisición de una mayor virulencia, el desarrollo de resistencias y cambios antigénicos por presión inmunológica, así como el “salto” de la barrera interespecie. Pero no solo provoca estos cambios a nivel de vectores y patógenos, sino que también contribuye de forma importante a **modificar el estatus inmunitario del hospedador**, ya que factores como exposición a la radiación ultravioleta, el estrés térmico y situaciones de temporal extremo pueden provocar cambios en el funcionamiento del sistema inmunitario humano y animal, favoreciendo la aparición y el desarrollo de enfermedades, no solo infecciosas, sino también inmunitarias y neoplásicas.
- El aumento de las temperaturas debido al cambio climático amplifica **la distribución temporal y espacial de patógenos transmitidos por vectores**, exponiendo así a las poblaciones humanas y animales a temporadas de transmisión más larga en individuos *naive* para los nuevos patógenos emergentes introducidos. También puede seleccionar patógenos con mayor tolerancia al calor que puede vencer los mecanismos de defensa endotérmicos (zona de inhibición térmica), generando nuevas enfermedades infecciosas.

- **Los peces son modelos ideales para estudiar el efecto de la temperatura sobre la inmunidad**, porque son poiquiloterms, pero poseen un sistema inmunitario de vertebrados completo con inmunidad innata y adaptativa. En los peces, la actividad del sistema inmunitario depende de la temperatura del agua que le rodea. Así, altas temperaturas acuáticas contribuyen a una menor actividad inmunitaria en estos animales, y una mayor proliferación de ciertas bacterias patógenas. El calentamiento del agua de ríos, lagos y mares puede producir inmunodepresión, lo que potencialmente facilita la propagación de infecciones.
- **El sistema inmunitario de los animales puede verse afectado tanto directa como indirectamente por el cambio climático.** En animales homeotermos, la alta temperatura ambiental también puede provocar un aumento de la temperatura corporal e indirectamente, reducir la ingesta de alimentos, lo cual puede limitar las fuentes de energía necesarias para el establecimiento de una respuesta inmune adecuada.
- Igualmente, **el aumento de la temperatura se ha relacionado con el incremento de las concentraciones y distribución de contaminantes del aire como el ozono, el óxido nítrico y otras sustancias químicas orgánicas volátiles.** Estos contaminantes ambientales transportados por el aire pueden ser parcialmente responsables del aumento sustancial de las enfermedades respiratorias alérgicas e infecciosas observadas en los países industrializados durante las últimas décadas.
- **El cambio climático puede conducir a un aumento del 1% al 29% en el retraso del crecimiento en 2050**, en comparación con un escenario de referencia (sin cambio climático). Se calcula que el retraso severo del crecimiento aumentará en un 23% en el África subsahariana y en un 62% en el sur de Asia en comparación con el escenario de referencia.
- **La malnutrición calórico-proteica (MCP), es probablemente la causa más común de inmunodeficiencia en el mundo**, muy por encima de otras como el SIDA. Las deficiencias observadas en la MCP son múltiples, y usualmente se caracterizan no sólo por una ingesta insuficiente de calorías sino también por la falta de proteínas y micronutrientes (oligoelementos y vitaminas), observándose atrofia tímica temprana, baja respuesta a las intradermorreacciones por deficiencia de inmunidad celular Th1, **baja respuesta humoral o de anticuerpos a las inmunizaciones** (especialmente demostrado en vacunas de difteria, fiebre amarilla y hepatitis B) y alteraciones a nivel de la inmunidad innata, con baja capacidad microbicida intracelular. **Las gestantes con malnutrición tienen baja concentración de IL-7**, lo que contribuye al desarrollo deficiente del timo en el lactante, influyendo

sobre la calidad inmunológica de este, así como su respuesta a infecciones y vacunas.

- **La pérdida de biodiversidad relacionada con el cambio climático puede afectar al microbioma**, lo que podría provocar enfermedades alérgicas, autoinmunes y neoplásicas. Por ejemplo, varios estudios han encontrado que los aumentos en el dióxido de carbono y la temperatura están correlacionados con cambios en la composición del cacahuete, incrementando su alergenicidad.
- En los últimos 70 años se ha **incrementado de forma significativa la proporción de personas en estado de inmunocompromiso**. La inmunosenescencia asociada al proceso de envejecimiento con un número cada vez mayor de personas de edad avanzada en la población, el incremento del número de trasplantes y personas con tratamientos inmunosupresores que padecen enfermedades inmunomediadas, el incremento de personas con cáncer, VIH, estrés crónico, etc, contribuyen de forma importante a una menor capacidad defensiva frente a los agentes infecciosos y por ende, a una mayor susceptibilidad a enfermar en la población general.
- **Las pandemias del futuro surgirán con más frecuencia, se propagarán más rápidamente, tendrán más impacto en la economía mundial y podrían matar a más personas que las fallecidas por COVID-19**. Así lo han determinado 22 expertos de todo el mundo a través de un nuevo informe sobre diversidad y pandemias, convocados por la Plataforma Intergubernamental científico-normativa sobre Diversidad Biológica y Servicios de los Ecosistemas (IPBES).

Proyecto Viroma global

Esperanza Gómez Lucía

Veterinaria y viróloga. Catedrática del departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid. Coordinadora del Máster en Virología de la Universidad Complutense



3. PROYECTO VIROMA GLOBAL. DRA. ESPERANZA GÓMEZ LUCÍA

- El **Proyecto del Viroma Global** es un nuevo enfoque investigativo que cambiará la estrategia contra nuevas pandemias. El **viroma** es un conjunto de virus presentes en una muestra compleja, normalmente ambiental, por ejemplo aguas del océano o heces de vertebrados. A menudo se asocia a las tecnologías de secuenciación masiva, que han permitido identificar la presencia de múltiples virus en muestras complejas gracias a su carácter no dirigido, lo que ha dado lugar a una nueva disciplina, la virómica, equivalente en virus a otras derivadas del empleo de la secuenciación masiva, como la genómica, la proteómica o la transcriptómica.
- **En la actualidad hay en total unos 4500 virus bien conocidos y clasificados, de los que solo un 5% afectan a la especie humana.**
- El viroma global es enorme: se calcula que existen **111 familias**, de las cuales 25 contienen miembros que producen enfermedades en los seres humanos. Se estima que hay **1,67 millones de virus (especies) distintos**, muchos de ellos desconocidos en mamíferos y aves, y representan un **99 % de riesgo de emergencia vírica**. Hasta la fecha

el número de especies de virus descubiertas que afectan a los seres humanos es de menos de 300.

- El **proyecto firmo global (GVP) se enfoca en las 25 familias víricas**, que contienen virus que afectan a los seres humanos.
- El viroma contiene: Bacteriófagos (Caudovirales, Microviridae, E.coli phage), Retrovirus endógenos (HERV, PERV, enFeLV), Virus ARN no patógenos (Picobirnaviridae), virus ARN patógenos (Reoviridae, Caliciviridae, Picornaviridae, Orthomyxoviridae), virus ADN patógenos (Circoviridae, Adenoviridae, Herpesviridae, Papillomaviridae, Parvoviridae, Polyomaviridae), virus ADN no patógenos (Anelloviridae, Redondoviridae).
- **Solo tenemos catalogados 263 virus que pueden infectar a humanos.** Pero el ritmo de descubrimiento de nuevos virus, cada vez más acusado (por las nuevas tecnologías de secuenciación masiva), va a permitir que las secuencias que hoy en día no podemos asignar a ninguna familia vírica (no clasificadas o “materia oscura”) se vayan asignando a mayor y mayor velocidad a las distintas familias, según se vayan ampliando las bases de datos.
- **De los 1,67 millones de virus, entre 631.000 y 827.000 virus podrían ser zoonóticos.**
- **Cada vez los brotes, epidemias y pandemias se van a ir sucediendo con mayor frecuencia. La inmensa mayoría de las mismas son de etiología vírica y zoonóticas.**
- El ritmo de exposición a virus zoonóticos también es cada vez mayor.
- Las alertas sanitarias mundiales recientes muestran que la **adaptación a una situación de riesgo pandémico, caracterizando al agente patógeno (un virus con una probabilidad cercana al 100%) cuando se ha iniciado la epidemia o pandemia (estrategia reactiva) es lenta e ineficiente.** Mejor sería contar con medidas de lucha contra estos riesgos de antemano (estrategia proactiva) habiendo planificado el diseño de antivirales y de vacunas. Por ello, el proyecto viroma global propone ir buscando los virus en los distintos nichos, para conocerlos antes de que produzcan enfermedad y anticiparse a los brotes.
- Además, el conocimiento de los cambios del viroma en enfermedades concretas, como puede ser la diarrea de los terneros neonatos, permitirá corregir las poblaciones víricas cambiantes para restablecer el equilibrio del viroma.
- Por otra parte, los viromas de algunos vertebrados sanos, como pueden ser las aves o los murciélagos, presentan una gran cantidad de virus diferentes, muchos de ellos patógenos para los seres humanos, como pueden ser los virus de la rabia, de Ebola, o de SARS en el caso de murciélagos, o de la gripe aviar o de la enfermedad del Nilo

Occidental en el caso de las aves. Es fundamental conocer estos viromas para evitar que estos virus alcancen a los seres humanos.

- Por todo lo anterior, las **principales conclusiones** son:
 - Si queremos minimizar los efectos de las infecciones víricas necesitamos **conocer al enemigo**.
 - Actualmente el viroma es **terra ignota**, que se irá poblando con nuevas especies de virus a medida que se analicen los viromas de los distintos nichos.
 - El número de virus descubiertos seguirá **incrementando exponencialmente** al poblar las bases de datos.
 - **Su conocimiento facilitará la prevención.**
 - **Existe aplicaciones terapéuticas del conociendo del Viroma, como son el trasplante de microbiota fecal** (por ejemplo, para el tratamiento de la infección por *Cl.difficile*), la **terapia fágica** (que pueden suprimir la transcripción de factores de virulencia bacterianos) y la **terapia oncológica**, basados en los virus herpes simplex, vaccinia, adenovirus, reovirus y parvovirus.

Mesa Redonda 1. Virus respiratorios

Moderador: Fernando Fariñas Guerrero

Ponentes

Luis Enjuanes Sánchez

Virólogo. Director del laboratorio de Coronavirus del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC)

José Manuel Sánchez Vizcaíno

Catedrático de Sanidad Animal (Enfermedades Infecciosas) de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid. Experto internacional en virus animales

Raúl Ortiz de Lejarazu-Leonardo

Médico Virólogo. Ex -director del Centro Nacional de Gripe y Virus respiratorios. Experto y asesor nacional e internacional en virosis respiratorias. Profesor Titular de Microbiología médica en Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid. Jefe de Microbiología del Hospital Universitario de Valladolid



4. MESA REDONDA. VIRUS RESPIRATORIOS.

DR. LUIS ENJUANES, JOSÉ MANUEL SÁNCHEZ VIZCAÍNO, RAÚL ORTIZ DE LEJARAZU

- Existen **varias definiciones claves de términos para el control de enfermedades infecciosas** (Dahlem Workshop ¹⁹):

Control: Reducción a un **nivel localmente aceptable** de la incidencia, prevalencia, morbilidad o mortalidad de la **enfermedad** como resultado de esfuerzos deliberados. Se requieren medidas de intervención continuas para mantener la reducción. Ejemplo: diarreas Infecciosas.

Eliminación de la enfermedad: Reducción a **cero** de la incidencia de una **enfermedad** específica en un área geográfica definida como resultado de esfuerzos deliberados. Se requieren medidas de intervención continuas. Ejemplo: tétanos neonatal.

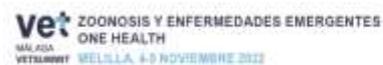
Eliminación de infecciones: Reducción a **cero** de la incidencia de **infección** causada por un agente específico en un área geográfica definida como resultado de esfuerzos deliberados; Se requieren medidas continuas para evitar el restablecimiento de la transmisión. Ejemplo: sarampión, poliomielitis.

Erradicación: Reducción **permanente a cero** de la incidencia **mundial de infección** causada por un agente específico como resultado de esfuerzos deliberados. Las medidas de intervención dejan de ser necesarias. Ejemplo: viruela.

Extinción: El agente infeccioso específico ya no existe en la naturaleza o en el laboratorio.

Dowdle WR. The principles of disease elimination and eradication. MMWR 1998;48:23-7

Wilson N et al. We should not dismiss the possibility of eradicating COVID-19: comparisons with smallpox and polio. BMJ Global Health 2021;6:e006810. doi:10.1136/bmjgh-2021-006810



Zoonosis de virus respiratorios

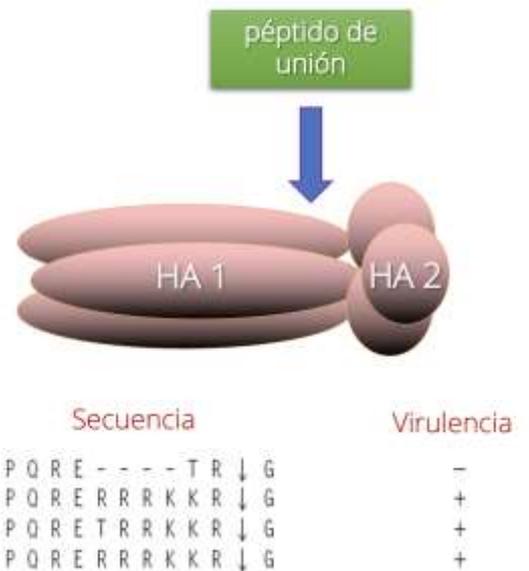
Raúl Ortiz de Lejarazu



- **La gripe es una zoonosis intermitentemente emergente:** Se pueden introducir genes desde un reservorio salvaje aviar en un “esqueleto genético gripal” que soporte una replicación eficaz en humanos:
 - **No sabemos cuándo ni dónde aparecerá la próxima pandemia, ni certeza sobre el subtipo.**
 - El nivel de preocupación que tengamos al respecto **no** influye en las circunstancias anteriores.
 - La población humana podrá dividirse entre los que tengan **buena o mala suerte biológica.**
 - La capacidad de respuesta descansa en el nivel de utilización de la **vacuna antigripal.**
 - **El reordenamiento genético y el salto de barrera a otras especies** es el mecanismo principal de aparición de subtipos de **gripes con potencial pandémico.**
 - **Han existido varias pandemias de gripe desde 1889:** Gripe rusa 1889 (H2N2), gripe viejo Hong Kong 1900 (H3N8), gripe española 1918 (H1N1), gripe asiática 1957 (H2N2), gripe Hong Kong 1968 (H3N2), gripe pandémica 2009 (H1N1).
- Han existido **7 emergencias de salud pública de importancia internacional** en los siglos XX y XXI. A partir del brote de SARS en 2003 la OMS modificó su sistema de alertas y definió las ESPII (PHEIC en inglés) como «un evento extraordinario que se determina que

constituye un riesgo para la salud pública de otros Estados a través de la propagación internacional de la enfermedad que potencialmente requiere una respuesta internacional coordinada». Se formula al surgir una situación «grave, repentina, inusual o inesperada», que «conlleva implicaciones para la salud pública más allá de la frontera nacional del Estado afectado» y «puede requerir una acción internacional inmediata»:

- H1N1pdm, abril de 2009 (1ª ESPII)
 - Poliomielitis, mayo de 2014, vigente
 - Ebola, agosto de 2014 a marzo de 2016
 - Zika, febrero de 2016 a noviembre 2016
 - Ebola, octubre de 2019, vigente
 - Covid-19, enero de 2020, 11 marzo **Declaración Alerta Pandémica**
 - Monkeypox 23 julio de 2022, vigente
- **Los casos de gripe aviar en humanos son tan graves ya que algunas cepas de H5 y H7 aviares tienen múltiples aminoácidos básicos en el sitio de escisión proteolítica de la hemaglutina (péptido de unión), por lo que se puede producir una activación infecciosa por múltiples proteasas muy ubicuas (plasman, tripsinógeno), provocando una patogenicidad elevada y afectar a corazón, corazón, cerebro,...**
 - **La transmisión de la gripe aviar entre humanos es difícil** ya que los receptores humanos y aviares son distintos. La distribución anatómica en humanos es distinta:
 - Receptor Neu a2,6 (humano) más predominante en células de vías respiratorias altas.
 - Receptor Neu a2,3 (aviar) más predominante en células pulmonares (de epitelios profundos).

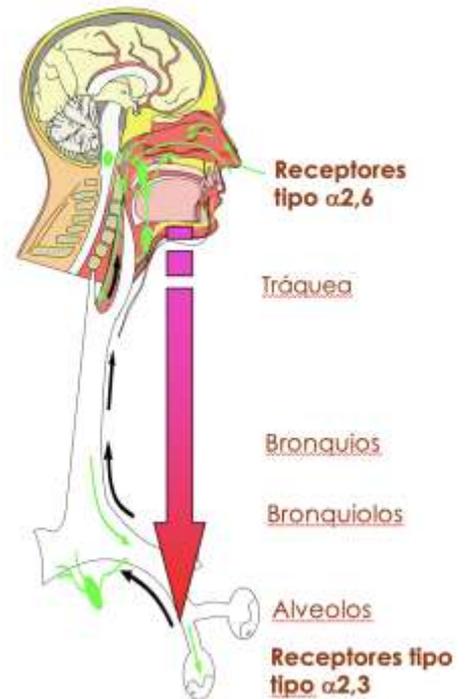


Shinya K, 2006 Nature
Van Riel, 2006 Science Express

- La **gripe aviar H5N1 amenaza con hacerse endémica** en aves silvestres europeas
 - 2.398 brotes en aves de corral.
 - 46 mil. de aves sacrificadas en granjas.
 - 168 detecciones en aves cautivas.
 - 2.733 positivas en aves silvestres (36 países europeos). Detecciones: Alemania (158), Holanda (98) y UK (48).
 - 5.300 número total de brotes.

Datos publicados Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) este 30 de junio

- Es posible que las **claves de una pandemia de gripe grave** sean:
 - Un virus mezcla de genes aviares y humanos.
 - Con transmisibilidad sostenida, eficiente y continua en humanos, al principio silenciosa.
 - Población mayoritariamente no inmune.
 - ¿Qué subtipo A? No se sabe... H2, H5, H7, H9, H3v?
 - La mala noticia es que el patógeno podría poseer un péptido de unión rico en aminoácidos básicos u otros marcadores de patogenicidad.
 - La buena noticia es que este patógeno podría volver a ser sensible a aminas cíclicas, además de a inhibidores de la neuraminidasa y cap-endo (baloxavir).



- Las epidemias virales antiguas se pueden identificar a través de la adaptación en los genomas del huésped. Los genomas en el este de Asia llevan la firma de una epidemia viral de ~25,000 años de antigüedad. El análisis funcional apoya una antigua epidemia de coronavirus o virus relacionados (Soulimi Y et al Curr Bio 2021https://historia.nationalgeographic.com.es/a/coronavirus-ya-arraso-asia-hace-25000-anos_16948).



ZOONOSIS Y ENFERMEDADES
EMERGENTES

4-5 NOVIEMBRE 2022
Hotel Melilla Puerto

Mesa Redonda 1. Virus respiratorios

Moderador: Fernando Fariñas Guerrero

Ponentes

Luis Enjuanes Sánchez

Virólogo. Director del laboratorio de
Coronavirus del Centro Nacional de
Biotecnología (CNB-CSIC)

José Manuel Sánchez Vizcaíno

Catedrático de Sanidad Animal (Enfermedades
Infecciosas) de la Facultad de Veterinaria de la
Universidad Complutense de Madrid. Experto
internacional en virus animales

Raúl Ortiz de Lejarazu-Leonardo

Médico Virólogo. Ex-director del Centro Nacional de Gripe y Virus
respiratorios. Experto y asesor nacional e internacional en virosis
respiratorias. Profesor Titular de Microbiología médica en Facultad de
Medicina de la Universidad de Valladolid. Jefe de Microbiología del
Hospital Universitario de Valladolid



El papel de las mascotas en la pandemia

Prof. Dr. José Manuel Sánchez-Vizcaíno
jmvizcaino@ucm.es

REACT
ANTICIPA



- El objetivo principal del proyecto es **evaluar el posible papel de las mascotas (perros, gatos, hurones) en la epidemiología del SARS-CoV-2**, como posible fuente de infección o reservorios y potencial liberación viral, a través de un amplio análisis epidemiológico, serológico, virológico, molecular y patológico. Para ello se ha dispuesto:
 - Muestreo por toda España.
 - Vigilancia serológica, virológica y genómica en mascotas.
 - Experimentos in vivo (modelo de infección y transmisión).
 - Vacunas para mascotas.



- Las mascotas no parecen cumplir un papel muy importante en la epidemiología de la enfermedad de la COVID 19, aunque sí pueden infectarse si son expuestos a humanos infectados.
- Cuando las mascotas se infectan de manera natural, **el periodo de excreción del virus es muy corto (2-5 días)** por lo que la detección es limitada mediante PCR.

- La evaluación de los anticuerpos evidencia una mayor prevalencia de la infección en las

SEROPREVALENCIA

Comunidad autónoma	Gatos		Perros		Número total de animales
	Doméstico	Vagabundos	Doméstico	Vagabundos	
Andalucía	6/305	0/89	15/616	0/2	21/1012
Aragón	0/19	3/36	0/2	0/13	3/70
Cataluña	2/27	0/6	2/35	0/4	4/72
Castilla La Mancha	0/2	2/117	0/16	0/14	2/149
Castilla y León	7/37	0/13	0/14	0/1	7/65
Ceuta	0/5	0/0	2/19	0/0	2/24
Madrid	6/93	0/12	16/236	0/18	22/359
Murcia	0/7	0/0	0/8	0/0	0/15
Navarra	0/0	0/0	0/3	0/0	0/3
País Vasco	1/17	0/0	3/18	0/0	4/35
Valencia	0/1	0/31	0/0	0/0	0/32
Total animales	27/817		38/1019		65/1836

MAS INFECCIÓN EN DOMÉSTICOS QUE EN VAGABUNDOS Y MAS POSITIVOS EN PERROS QUE EN GATOS

Barroso-Arevalo S., Barneto A., Ramos AM., Rivera B., Sanchez R., Sánchez-Morales L., Perez-Sancho M., Buendia A., Ferreras E., Ortiz-Menendez JC., Moreno I., Serres C., Vela C., Rivalde MA., Dominguez L., Sanchez-Vizcaino JM. "Large-scale study on virological and serological prevalence of SARS-CoV-2 in cats and dogs in Spain". *Transboundary and Emerging Diseases*, 46(4):e759-e774. 11/2021. (A)

mascotas, aunque sigue siendo baja.

- Las variantes Alpha y Delta parecen más virulentas en las mascotas, mientras que Omicron parece disminuir la susceptibilidad de los animales.
- Nuestro modelo experimental ha comprobado que **los gatos pueden infectarse** por vías naturales y que desarrollan lesiones a pesar de no presentar síntomas, pero **no transmiten la enfermedad a otros gatos** si la ventilación es la normal de casa.
- Estamos trabajando en una **vacuna para mascotas. Resultados muy prometedores.**



Bibliografía

Barroso-Arevalo S., Rivera B., Dominguez L., Sanchez-Vizcaino JM. "First Detection of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Variant of Concern in an Asymptomatic Dog in Spain". *Viruses-Basel*, 13(7):1379. 07/2021. (A).

Barroso-Arevalo S., Sánchez-Morales L., Perez-Sancho M., Dominguez L., Sanchez-Vizcaino JM. "First Detection of SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant of Concern in a Symptomatic Cat in Spain". *Frontiers in veterinary science*, 9:841430. 04/2022. (A)

Sánchez-Morales L., Sanchez-Vizcaino JM., Perez-Sancho M., Dominguez L. y Barroso P. The Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant of concern also affects companion animals. *Frontiers in veterinary science*. 9:940710. 2022. (A). ISSN: 2297-1769. DOI: 10.3389/fvets.2022.940710

Barroso-Arevalo S., Barneto A., Ramos AM., Rivera B., Sanchez R., Sánchez-Morales L., Perez-Sancho M., Buendia A., Ferreras E., Ortiz-Menendez JC., Moreno I., Serres C., Vela C., Risalde MA., Dominguez L., Sanchez-Vizcaino JM. "Large-scale study on virological and serological prevalence of SARS-CoV-2 in cats and dogs in Spain". *Transboundary and Emerging Diseases*, 46(4):e759-e774. 11/2021. (A)

Barroso-Arevalo S., Sánchez-Morales L., Dominguez M., Garcia-Seco T., Risalde MA., Garcia-Bocanegra I., Dominguez L., Sanchez-Vizcaino JM. "A subunit vaccine candidate based on the Spike protein of SARS-CoV-2 prevents infectious virus shedding in cats". *Research in Veterinary Science*, 148:52-64. 11/2022. (A)



ZOONOSIS Y ENFERMEDADES EMERGENTES

4-5 NOVIEMBRE 2022
Hotel Melilla Puerto

ORIGIN AND EVOLUTION OF SARS-CoV-2: VACCINE DEVELOPMENT



LUIS ENJUANES, CNB-CSIC

CONGRESO VETSUMMIT

MELILLA

NOVEMBER 5th, 2022





Mesa Redonda 1. Virus respiratorios
Moderador: Fernando Fariñas Guerrero

Ponentes

Luis Enjuanes Sánchez
Virólogo. Director del laboratorio de Coronavirus del Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC)

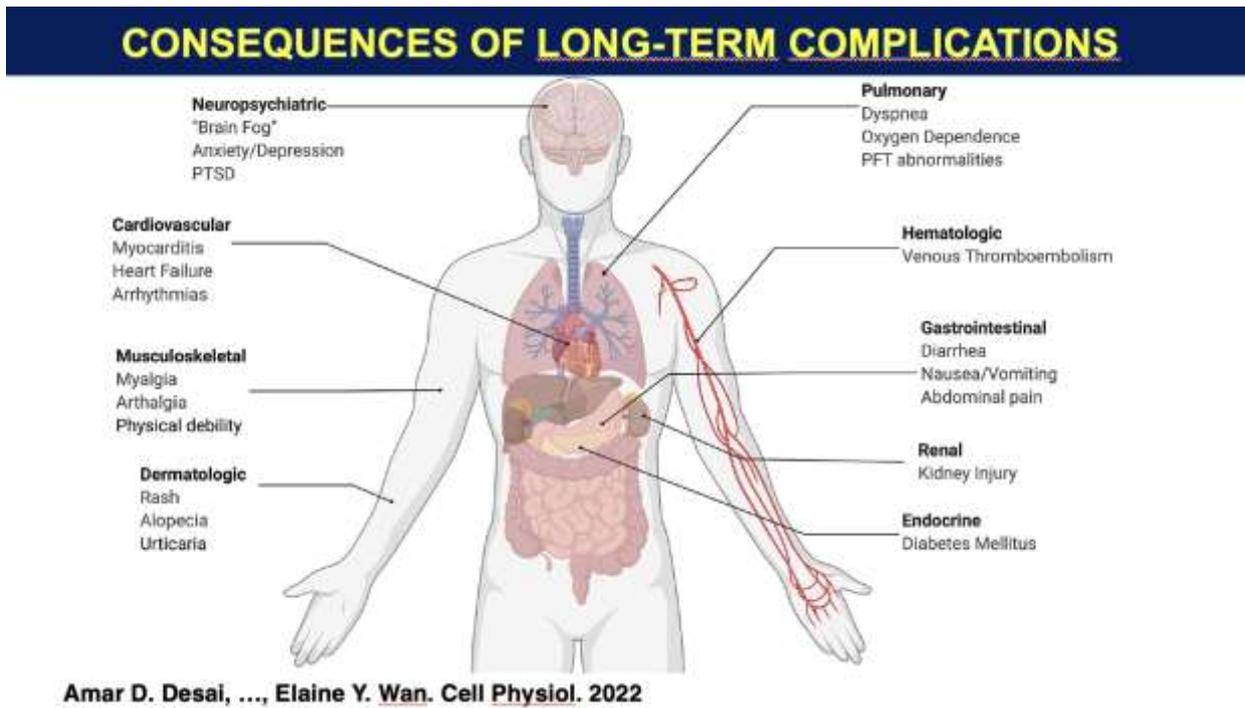
José Manuel Sánchez Vizcaino
Catedrático de Sanidad Animal (Enfermedades Infecciosas) de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid. Experto internacional en virus animales

Raúl Ortiz de Lejarazu-Leonardo
Médico Virólogo. Ex-director del Centro Nacional de Gripe y Virus respiratorios. Experto y asesor nacional e internacional en virosis respiratorias. Profesor Titular de Microbiología médica en Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid. Jefe de Microbiología del Hospital Universitario de Valladolid

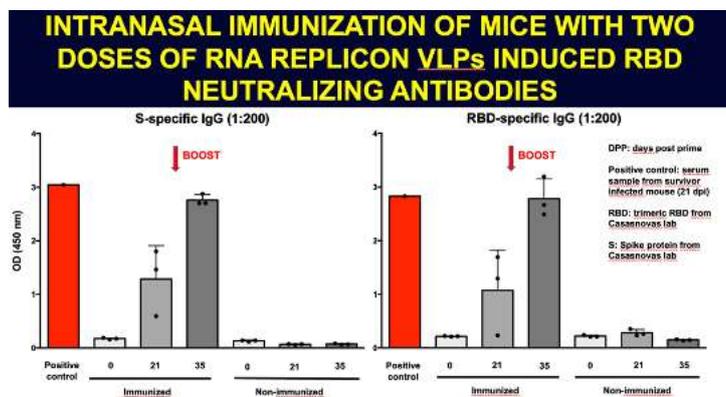
Los coronavirus que afectan a la especie humana son:

- HCoV- OC43
 - HCoV-229E
 - HCoV-NL-63
 - HCoV-HKU1
 - SARS-Cov
 - MERS-CoV
 - SARS-CoV-2
- **El virus de SARS-CoV-2** aparece en el año **2019** en la **región China de Wuhan** infectando a **620 millones de personas** con un total de muertes de 6,5 millones, teniendo una **tasa de mortalidad de menos del 2 % y afectando a 235 países** (datos a 1 de octubre de 2022, WHO). Su principal reservorio es el murciélago, y a través de hospedadores intermediarios se produce transmisión al ser humano. Se ha detectado virus con un genoma del 99,993% igual al virus del SARS-CoV-2 humano en las jaulas de mapaches del mercado de Huanan. La explicación más directa del origen del SARS-CoV-2 es un evento zoonótico. Actualmente no hay pruebas de que el SARS-CoV-2 tenga un origen de laboratorio.
 - **El virus de SARS -CoV** aparece en el año 2002, infectando a 8098 personas, con un total de muertes de 777, siendo su tasa mortalidad del 10 % y afectando a un total de 29 países (datos a 1 de octubre de 2022, WHO). Tiene su origen la región China de Guangdong, y sus principales vectores son el mapache, el visón, el murciélago y la jineta.
 - **El virus MERS-CoV** aparece en el año 2012, infectando a 2560 persona y matando a un total de 858 personas, siendo su tasa de mortalidad del 37% y afectando a un total de 27 países (datos a 1 de Octubre de 2022, WHO). Su principal reservorio es el camello, por lo que la península arábiga es donde se han reportado más casos (más de 1000).
 - **El virus de SARS-Cov-2** puede **provocar patologías en muchos órganos:**

- Pulmones: neumonía y edema.
- Enteropatía inflamatoria.
- Fallo renal, observado en pacientes en UCI.
- Cerebro: anosmia, alteraciones del sueño, cefalea, meningoencefalitis.
- Corazón: miocarditi y arritmia.
- Vascular: trombocitopenia.



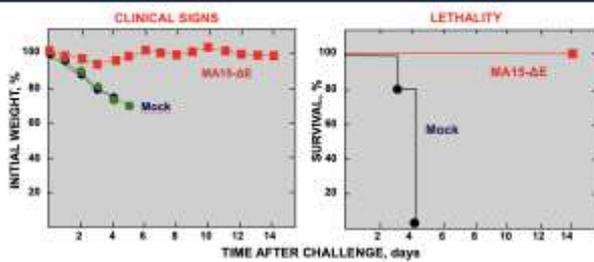
- Pancreatitis.
- La vacuna más avanzada que ha desarrollado el equipo de Luis Enjuanes, y protegen frente al SARS-CoV-2, está basadas en un ARN competente en propagación, que expresa varias proteínas del virus induciendo anticuerpos neutralizantes y respuestas de células T. Su administración intranasal proporciona una inmunidad esterilizante en un modelo de ratón humanizado.



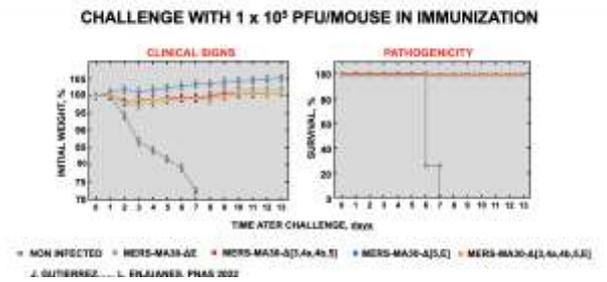
- Proteína de las espículas del virus incorporadas a la vacuna:

La variante Omicron BA.5 del SARS-CoV-2 es la causante del 90% de las nuevas infecciones en EE.UU., seguida de la BA.4.6, por lo que es muy importante incluir en la vacuna la proteína S de la variante Omicron. Sin embargo, esta variante OMICRON del SARS-CoV-2 sólo proporciona anticuerpos contra esta variante, pero no contra las anteriores. Sin embargo, las variantes anteriores del SARS-CoV-2 (alfa, beta gamma y delta), inducen anticuerpos contra todas las variantes, incluida la Omicron, aunque con menor intensidad en el caso de esta última. El resumen es que hemos actualizado nuestra vacuna basada en un replicón deficiente en replicación que expresa las proteínas S de las variantes Omicron y delta.

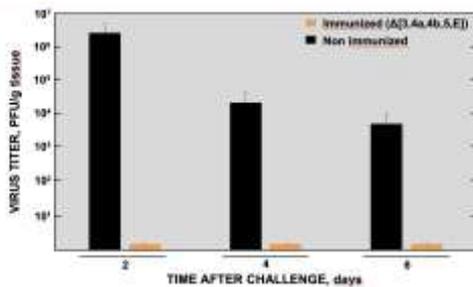
PROTECTION PROVIDED BY AN ATTENUATED SARS-CoV E PROTEIN DELETION MUTANT



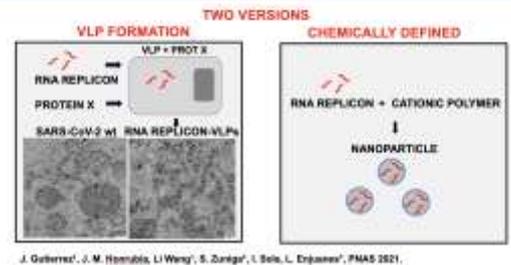
MERS-MA30 RNA REPLICON INDUCED PROTECTION IN KI MICE



MERS-MA30-Δ[3,4a,4b,5,E] REPLICON CONFERRED STERILIZING IMMUNITY IN KI MICE



INTRANASAL RNA REPLICON DELIVERY



- El SARS-CoV-2 podría evadir las vacunas actuales mediante la recombinación con otros CoVs que circulan actualmente en los reservorios animales (visón, ciervo de cola blanca) para evadir la respuesta inmune

- Los virus son grandes generadores de variabilidad genética. Al transportar genes dentro y fuera de su huésped, los virus parecen ser una motriz importante en la evolución de los organismos superiores. En los seres humanos, los virus se reinventan continuamente gracias a un proceso altamente creativo nunca visto en la naturaleza.

Mesa Redonda 2. Enfermedades Vectoriales

Moderador: Fernando Fariñas Guerrero

Ponentes

Javier Lucientes Curdi

Catedrático de Sanidad Animal. Área de Parasitología. Departamento de Patología Animal. Profesor de la Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza. Investigador en el Instituto de Aragón (IA2). Entomólogo médico y veterinario.

José Antonio Oteo Revuelta

Jefe del Departamento de Enfermedades Infecciosas. Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores. Hospital Universitario San Pedro - Centro de Investigación Biomédica de La Rioja (CIBIR)

José Alberto Montoya-Alonso

Catedrático de Medicina animal. Medicina Veterinaria e Investigación Terapéutica. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Doctor en Veterinaria y Medicina



5. MESA REDONDA. ENFERMEDADES VECTORIALES

DR. JAVIER LUCIENTES CURDI, JOSÉ ANTONIO OTEO REVUELTA, JOSÉ ALBERTO MONTOYA-ALONSO

El **cambio climático** presenta consecuencias sobre el **mosquito (vector)**:

- Expandiéndose en las poblaciones y colonizando nuevas zonas.
- Incrementando su periodo de actividad.
- Aumentando del número de veces que chupan sangre.

Y sobre los **patógenos** que transmite:

- Provocando una multiplicación adelantada y más rápida.
- Disminuyendo su periodo de incubación.

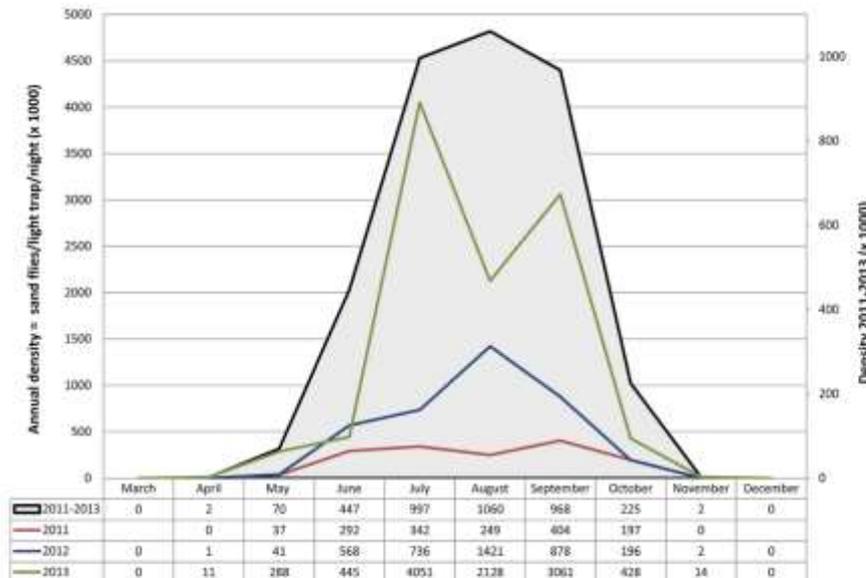
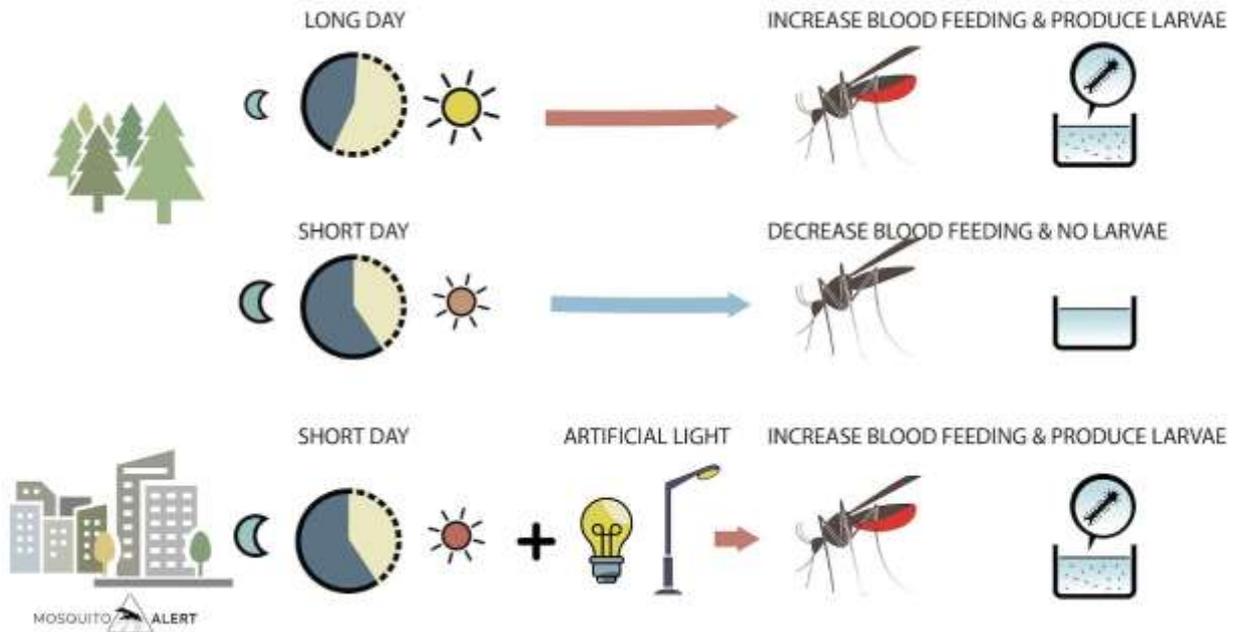


Fig 7. Seasonal density of *Leishmania infantum* vectors recorded in the Mediterranean region in the 2011–2013 period. Densities of 6 vector species pooled from 37 sites are shown separately for each year and for the whole period. For a better presentation of data, density values are multiplied by 1000; annual and 3-year densities are shown on different scale of values.

- Las **ciudades actúan como islas térmicas**, alterando, además de las temperaturas, donde son unos grados más altas en las ciudades, las horas de luz solar con un mayor uso de luz artificial, lo que predispone a que aumenten la frecuencia de picaduras y la producción larvaria.





Enfermedades transmitidas por garrapatas

José A. Oteo MD; PhD

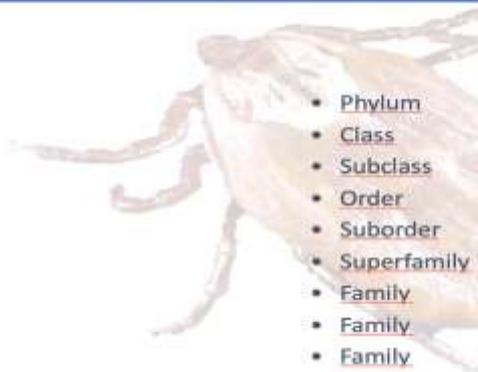
jaoteo@riojasalud.es

Melilla, 5 de noviembre de 2022



- Las **garrapatas son artrópodos hematófagos**, muy cercanos a las arañas, que para vivir y cumplir sus funciones vitales necesitan chupar sangre de un hospedador. Son parásitos de mamíferos, aves, reptiles y además pueden actuar como **vectores, hospedadores intermediarios y reservorios de agentes infecciosos** de gran importancia en Salud Pública y Veterinaria.
- Las garrapatas son los artrópodos vectores más importantes de enfermedades infecciosas en Europa y segundos en importancia mundial tras los mosquitos. Se clasifican en 3 familias con más de 900 especies: **familia Ixodidae** (duras) con más de 700 especies, **familia Argasidae** (blandas) con más de 200 especies y la **familia Nuttalliellidae**, con una única especie que en principio no tiene importancia desde el punto de vista de transmisión de enfermedades y solo presente en Sudafrica.

Taxonomía de las garrapatas



• Phylum	ARTHROPODA
• Clase	ARACHNIDA
• Subclase	ACARI
• Order	PARASITIFORMES
• Suborder	IXODIDA
• Superfamily	IXODOIDEA
• Family	ARGASIDAE
• Family	IXODIDAE
• Family	NUTTALLIELLIDAE

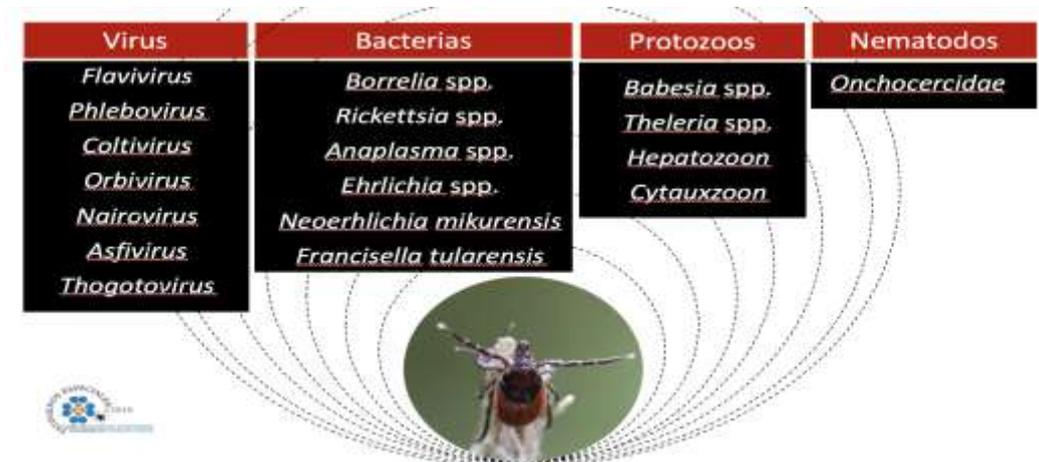
- En lo referente a las garrapatas blandas o argásidos, en nuestro medio hay que destacar la presencia de ***Ornithodorus erraticus***. Esta garrapata está presente en el sur y suroeste de la Península Ibérica y es el vector de la fiebre recurrente endémica (*Borrelia hispanica*) de la que todos los años se comunican casos. El principal problema de salud en nuestro medio, al igual que sucede en el resto de Europa lo provocan las garrapatas duras.
- Las garrapatas duras son **cosmopolitas**, habitando prácticamente toda la tierra excepto los polos. Viven en **hábitats muy diversos**, desde el valle a la montaña y también en las costas marítimas. El grado de humedad, altitud, latitud, flora y fauna condicionan la presencia de una determinada especie. En nuestras latitudes templadas las garrapatas se suelen encontrar desde la costa hasta los 2000 metros de altitud, y además de los factores reseñados, su diversidad y abundancia va a depender de la diversidad y número de especies animales que habiten en un área determinada.
- El hecho de que las garrapatas también se alimenten sobre **aves**, tiene especial relevancia ya que las aves, y sobre todo las aves migratorias tienen un papel muy importante en la dispersión geográfica de las garrapatas y los agentes que transmiten.



- En el **ciclo vital de estas garrapatas duras**, que pasan por diferentes estadios (3) en un ciclo que dura entre 1 y 3 años y en el que se alimentan en 1- 2 o 3 hospedadores diferentes en función de la especie de garrapata, el hombre puede ser un huésped accidental y sufrir una de las múltiples enfermedades que son capaces de transmitir.
- Las garrapatas transmiten **enfermedades por diferentes mecanismos**. Además de la pérdida de sangre que provocan en los animales que parasitan (se debe tener en cuenta que puede haber cientos de garrapatas en un animal alimentándose, lo que provoca anemia y grandes pérdidas **económicas**), provocan enfermedades infecciosas mediante la inoculación de microorganismos. Pero también pueden inocularlos neurotoxinas que

provocan parálisis flácida, pueden provocar reacciones alérgicas de diferente grado de gravedad (anafilaxia, alergia a alfa-gal), y trauma local al penetrar sus procesos bucales con riesgo posterior de sobreinfección por bacterias de la piel.

- Las garrapatas pueden transmitir multitud de microorganismos, virus, bacterias, protozoos y gusanos.



- En la **picadura de la garrapata** hay que tener en cuenta que :
 - La picadura es indolora (presencia de componentes anestésicos y anticoagulantes en la saliva) lo que hace que pase desapercibida.
 - El tamaño de la garrapata está en función de la especie y estadio de la garrapata. En muchas ocasiones, simulan un lunar.
 - La mitad de los pacientes que sufren una picadura de garrapata no van a ser conscientes.
- Así, la mayoría de las veces que se produce una picadura de garrapatas, la persona **no desarrollará la enfermedad**. Únicamente se va a desarrollar una pápula pruriginosa en el punto de la picadura que se autolimitará.
- No todas las enfermedades transmitidas por garrapatas están presentes en todas las partes del mundo. **Para que se dé una determinada infección transmitida por garrapatas se deben cumplir una serie de factores**. Cada especie de garrapata transmite unos determinados microorganismos. Es decir, cualquier especie de garrapata no es vector de una infección/enfermedad.
- Otro factor necesario es que exista, en esa determinada zona, el reservorio de la enfermedad, que, en algunas enfermedades, como las rickettsiosis, son las propias garrapatas. Finalmente, al igual que sucede con la mayoría de las enfermedades infecciosas hace falta que el individuo picado sea susceptible a esa determinada infección. No todas las personas son susceptibles.

- España tiene una gran diversidad animal, diferentes zonas climáticas y diferentes tipos de vegetación. Además, somos ruta obligatoria de aves migratorias que hace que tengamos un gran número de géneros y especies de garrapatas.
- Según los datos del Centro de Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores de La Rioja, en España al menos están circulando **31 especies de garrapatas duras** y la mayoría de ellas se han encontrado también picando humanos.

Garrapatas duras presentes en España

Familia	Género	Nº especies	Antropofílicas
Ixodidae	<i>Dermacentor</i>	2	2
	<i>Haemaphysalis</i>	5	4
	<i>Hyalomma</i>	7	6
	<i>Ixodes</i>	11	8
	<i>Rhipicephalus</i>	6	6
Total	5	31	26



Enfermedades transmitidas por garrapatas en España y cronología de comunicación:

- 1929 Fiebre botonosa o exantemática mediterránea: *Rickettsia conorii conorii*
- 1984 Babesiosis humana: *Babesia divergens* y *Babesia microti*
- 1987 Borreliosis de Lyme: *Borrelia burgdorferi* s.l.
- 1990 Parálisis transmitida por garrapatas
- 1991 Tularemia: *Francisella tularensis*
- 1996 DEBONEL: *Rickettsia slovaca*, *Rickettsia rioja*, *Rickettsia raoultii*
- 1999 Anaplasmosis humana: *Anaplasma phagocytophilum*
- 2007 Fiebre botonosa-like: *Rickettsia monacensis*
- 2008 Fiebre botonosa-like: *Rickettsia sibirica mongolitimonae*
- 2013 Sensibilización a Alfa-gal
- 2016 Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo: virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo
- 2022 Innominada: *Neoehrlichia mikurensis*

- También, sabemos que están circulando otros microorganismos que se han implicado en patología humana en otros países o que tienen con potencial patógeno, aunque de momento no se han comunicado pacientes afectados por estos microorganismos adquiridos en España (*Rickettsia massilliae*, *Rickettsia aeschlimanni*, *Rickettsia vinii* y otros). De hecho la aplicación de las nuevas técnicas de secuenciación masiva están permitiendo la detección de nuevos genotipos de bacterias y virus y posiblemente será cuestión de tiempo su implicación como agentes causantes de enfermedad.
- Uno de los grandes problemas al que nos estamos enfrentando, a nivel mundial, es el gran incremento de casos de borreliosis o enfermedad de Lyme. Su vector, la garrapata *Ixodes ricinus* es la garrapata que con más frecuencia pica a personas en la mitad norte de España y está aumentando su área de influencia.
- El diagnóstico de la b. de Lyme, en ausencia de la lesión cutánea inicial característica, denominada eritema migratorio, puede ser difícil. De hecho, las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas y la simple presencia de anticuerpos frente a *Borrelia burgdorferi* s.l. por si sola, no tiene la especificidad suficiente como para establecer un diagnóstico certero. Se acaba de publicar un **consenso entre las diferentes sociedades científicas involucradas en el diagnóstico y manejo de la b. de Lyme para ayudar al diagnóstico.**

<https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/seimc-dc-2022-lymeBorreliosis.pdf>



Otro gran problema que ha surgido en nuestro medio, en los últimos años, es la **emergencia** de la **fiebre hemorrágica Crimea- Congo**. Personalmente nos interesamos por este tema a raíz de detectar un incremento de picaduras de *Hyalomma marginatum*, que es el principal vector de esta enfermedad a nivel mundial. Este hecho hizo que buscáramos la presencia del virus, y en 2010 comunicamos la primera detección de este virus en Europa occidental al encontrarlo circulando sobre garrapatas *Hyalomma lusitanicum* recogidas sobre ciervos en Cáceres. El 1 de septiembre de 2016, el Ministerio

de Sanidad sacó una nota de prensa comunicando el fallecimiento de un varón por fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y el contagio de la enfermera que le había cuidado en la UCI del Hospital en donde había sido atendido. Posteriormente se ha comunicado un caso retrospectivo anterior al estudiar muestras congeladas y actualmente llevamos acumulados 12 casos con una mortalidad >30%. Estudios realizados por otros grupos han visto que el virus tiene mayor distribución y variantes que lo que pensábamos en un principio. También se está encontrado una prevalencia elevada de anticuerpos en diferentes puntos de España en animales.

Bibliografía

1. Benach JL, Bosler EM, Hanrahan JP, Coleman JL, Habicht GS, Bast TF, et al. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *N Engl J Med.* 1983; 308(13):740-2. doi: 10.1056/NEJM198303313081302.
2. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG, Burgdorfer W, et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med.* 1983; 308(13):733-40. doi: 10.1056/NEJM198303313081301.
3. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet.* 2012; 379(9814):461-73. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60103-7.
4. Steere AC, Malawista SE, Hardin JA, Ruddy S, Askenase W, Andiman WA. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. The enlarging clinical spectrum. *Ann Intern Med.* 1977; 86(6):685-98. doi: 10.7326/0003-4819-86-6-685.
5. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum.* 1977; 20(1):7-17. doi: 10.1002/art.1780200102.
6. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science.* 1982; 216(4552):1317-9. doi: 10.1126/science.7043737.
7. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/healthtopics/emerging_and_vector-borne_diseases/tick_borne_diseases/public_health_measures/Documents/HCP_factsheet_LB_hi ghres.pdf
8. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17(1):69-79. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x.
9. Oteo JA. Meningitis aséptica aguda: muchas causas a considerar [Acute aseptic meningitis. Many causes to consider]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; 30(7):359-60. doi: 10.1016/j.eimc.2012.05.004.
10. Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Bjoërsdorff A, Blanco JR, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(12):1108-32. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.01019.x.
11. Moore A, Nelson C, Molins C, Mead P, Schriefer M. Current Guidelines, Common Clinical Pitfalls, and Future Directions for Laboratory Diagnosis of Lyme Disease, United States. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(7):1169–77. doi: 10.3201/eid2207.151694.
12. Cutler SJ, Rudenko N, Golovchenko M, Cramaro WJ, Kirpach J, Savic S, et al. Diagnosing Borreliosis. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2017; 17(1):2-11. doi: 10.1089/vbz.2016.1962.
13. Dessau RB, van Dam AP, Fingerle V, Gray J, Hovius JW, Hunfeld KP, et al. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(2):118-124. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.025.
14. Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, Lemogne C, Hentgen V, Saunier A, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Med Mal Infect.* 2019; 49(5):318-334. doi: 10.1016/j.medmal.2019.04.381.
15. Jaulhac B, Saunier A, Caumes E, Bouillier K, Gehanno JF, Rabaud C, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis. *Med Mal Infect.* 2019; 49(5):335-346. doi: 10.1016/j.medmal.2019.05.001.
16. Mead P, Petersen J, Hinckley A. Updated CDC Recommendation for Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68(32):703. doi: 10.15585/mmwr.mm6832a4.
17. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, Fingerle V, Huppertz HI, Hunfeld KP, et al. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology - Lyme neuroborreliosis. *Ger Med Sci.* 2020; 18:Doc03. doi: 10.3205/000279.
18. Talagrand-Reboul E, Raffetin A, Zachary P, Jaulhac B, Eldin C. Immunoserological Diagnosis of Human Borrelioses: Current Knowledge and Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10:241. doi: 10.3389/fcimb.2020.00241.
19. Lantos PM, Rumbaugh J, Bockenstedt LK, Falck-Ytter YT, Aguero-Rosenfeld ME, Auwaerter PG, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Lyme Disease. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021; 73(1):1-9. doi: 10.1002/acr.24495.
20. Portillo A, Santibañez S, Oteo JA. Enfermedad de Lyme [Lyme disease]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32 Suppl 1:37-42. doi: 10.1016/S0213-005X(14)70148-X.
21. Raffetin A, Saunier A, Bouillier K, Caraux-Paz P, Eldin C, Gallien S, et al. Unconventional diagnostic tests for Lyme borreliosis: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(1):51-59. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.033.
22. Oteo JA, Martínez de Artola V, Casas J, Lozano A, Fernández Calvo JL, Grandival R. Epidemiology and prevalence of seropositivity against *Borrelia burgdorferi* antigen in La Rioja, Spain. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1992; 40(2):85-92. PMID: 1631381.
23. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Luft BJ, Halperin JJ, Thomas J, Golightly MG. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi*. *N Engl J Med.* 1988; 319(22):1441-6. doi: 10.1056/NEJM198812013192203.
24. Rudenko N, Golovchenko M, Vancova M, Clark K, Grubhoffer L, Oliver JH Jr. Isolation of live *Borrelia burgdorferi* sensu lato spirochaetes from patients with undefined disorders and symptoms not typical for Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22(3):267.e9-15. doi: 10.1016/j.cmi.2015.11.009.
25. Wang G, Schwartz I. Genus *Borrelia*. In: Krieg NRS, Staley JT, Brown DR, Hedlund BP, Paster BJ, Ward NL, Ludwig W, Whitman WB, editors. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, Vol. 4: The Bacteroidetes, Spirochaetes, Tenericutes (Mollicutes), Acidobacteria, Fibrobacteres, Fusobacteria, Dictyoglami, Gemmatimonadetes, Lentisphaerae, Verrucomicrobia, Chlamydiae, and Planctomycetes.* 2. Springer; New York: 2011. pp. 484–531.
26. Pritt BS, Mead PS, Johnson DKH, Neitzel DF, Respcio-Kingry LB, Davis JP, et al. Identification of a novel pathogenic *Borrelia* species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(5):556-564. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00464-8.
27. Adeolu M, Gupta RS. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera: the emended genus *Borrelia* containing only the members of the relapsing fever *Borrelia*, and the genus *Borreliella* gen. nov. containing the members of the Lyme disease *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi* sensu lato complex). *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2014;105(6):1049-72. doi: 10.1007/s10482-014-0164-x.
28. Margos G, Castillo-Ramirez S, Cutler S, Dessau RB, Eikeland R, Estrada-Peña A, et al. Rejection of the name *Borreliella* and all proposed species comb. nov. placed therein. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2020; 70(5):3577-3581. doi: 10.1099/ijsem.0.004149.
29. Uría DF, Calatayud M, Mongelos JM, Miguel MD, Cobos A, Suárez T. Meningopolineuritis como manifestación de la enfermedad de Lyme [Meningopolineuritis as a manifestation of Lyme disease]. *Med Clin (Barc).* 1987; 89(9):381-3. PMID: 3669789.

30. Rodríguez Torres A, Miranda A, Quiñones PA, Pérez Oliva N, Bratos MA, Orduña A, et al. Eritema crónico migratorio por *Borrelia burgdorferi* [Erythema chronicum migrans caused by *Borrelia burgdorferi*]. Med Clin (Barc). 1988; 91(8):297-9. Erratum in: Med Clin (Barc) 1988; 91(15):569. PMID: 3251480.
31. Maraví Petri E, Oteo Revuelta JA, Pérez Gómez JM, De Miguel Medina C, López Unzu A. Meningoradiculitis linfocitaria (síndrome de Bannwarth). Expresión neurológica de la enfermedad de Lyme [Lymphocytic meningoradiculitis (Bannwarth's syndrome). Neurologic involvement of Lyme disease]. Rev Med Univ Navarra. 1989; 33(1):19-22. PMID: 2490177.
32. Artigao R, Torres G, Guerrero A, Jiménez-Mena M, Bayas Paredes M. Irreversible complete heart block in Lyme disease. Am J Med. 1991; 90(4):531-3. PMID: 2012098.
33. España A, Torreló A, Guerrero A, Suárez J, Rocamora A, Ledo A. Periarticular fibrous nodules in Lyme borreliosis. Br J Dermatol. 1991; 125(1):68-70. doi: 10.1111/j.1365-2133.1991.tb06043.x.
34. Anda P, Rodríguez I, de la Loma A, Fernández MV, Lozano A. A serological survey and review of clinical Lyme borreliosis in Spain. Clin Infect Dis. 1993; 16(2):310-9. doi: 10.1093/clind/16.2.310.
35. García-Moncó JC, Gómez Beldarrain M, Estrade L. Painful lumbosacral plexitis with increased ESR and *Borrelia burgdorferi* infection. Neurology. 1993; 43(6):1269. doi: 10.1212/wnl.43.6.1269.
36. Guerrero A, Escudero R, Martí-Belda P, Quereda C, Miramón J. Lyme borreliosis in Spain: a serological survey. Clin Infect Dis. 1994; 18(3):493-4. doi: 10.1093/clinids/18.3.493.
37. Guerrero A, Serrano MJ. Frecuencia y espectro clínico de la infección por *Borrelia burgdorferi* en España. Grupo de Estudio para la Enfermedad de Lyme en España [Incidence and clinical spectrum of *Borrelia burgdorferi* infection in Spain. Study group for Lyme disease in Spain]. Med Clin (Barc). 1989; 92(11):438-9. PMID: 2786124.
38. Oteo Revuelta JA, Martínez de Artola V, Gómez-Cadiñanos R, Casas Fernández-Tejerina JM, Grandival García R. Eritema crónico migratorio (enfermedad de Lyme). Estudio clínico epidemiológico de diez casos [Erythema chronicum migrans (Lyme's disease). Clinico-epidemiologic study of 10 cases]. Rev Clin Esp. 1993; 193(1):20-3. PMID: 8337455.
39. Oteo Revuelta JA, Blanco Ramos JR, Martínez de Artola V, Grandival García R, Ibarra Cucalón V, Dopereiro Gómez R. Eritema migratorio (borreliosis de Lyme). Características clinicoepidemiológicas de 50 pacientes [Migratory erythema (Lyme borreliosis). Clinicoepidemiologic features of 50 patients]. Rev Clin Esp. 2000; 200(2):60-3. doi: 10.1016/s0014-2565(00)70564-9.
40. Gómez-Eguilaz M, Gómez-Cerquera J, Calvo-Pérez L, Oteo JA. Neuroborreliosis: A single-hospital series of 7 cases. Neurologia. 2016; 31(2):137-9. doi: 10.1016/j.nrl.2014.03.008.
41. Oteo JA, Martínez de Artola V, Fernández Calvo JL, Casas JM, Rivero A, Grandival R. Prevalencia de anticuerpos frente a *Borrelia burgdorferi* en una población de riesgo [The prevalence of *Borrelia burgdorferi* antibodies in a population at risk]. Rev Clin Esp. 1990; 187(5):215-7. PMID: 2102530.
42. Oteo Revuelta JA, Elías Calvo C, Martínez de Artola V, Pérez Surribas D. Infección por *Borrelia burgdorferi* en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Un problema diagnóstico [Infection by *Borrelia burgdorferi* in patients with the human immunodeficiency virus. A diagnostic problem]. Med Clin (Barc). 1993; 101(6):207-9. PMID: 8332020.
43. Saz JV, Nuncio S, Merino FJ, Aquisé M, Medina J, Filipe AR. Enfermedad de Lyme en la provincia de Soria: estudio clinicoepidemiológico [Lyme disease in the province of Soria: clinico-epidemiologic study]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1994; 12(2):52-9. PMID: 8011711.
44. Gutierrez J, Maroto MC, De la Higuera A, Guerrero M, Padilla E, Piédrola G. Three-year study of antibody to *Borrelia burgdorferi* in southern Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1995; 14(6):542-6. doi: 10.1007/BF02113437.
45. Rojo Vázquez J. Seroprevalencia de la infección por *Borrelia burgdorferi* y *Rickettsia conorii* en población humana y canina de La Zona Básica de Salud de San Andrés del Rabanedo (León, España) [Seroprevalence of the infections caused by *Borrelia burgdorferi* and *Rickettsia conorii* in humans and dogs in primary health care of San Andres del Rabanedo (Leon, Spain)]. Rev Esp Salud Publica. 1997; 71(2):173-80. PMID: 9546860.
46. Arteaga F, Golightly MG, García Perez A, Barral M, Anda P, García-Moncó JC. Disparity between serological reactivity to *Borrelia burgdorferi* and evidence of past disease in a high-risk group. Clin Infect Dis. 1998; 27(5):1210-3. doi: 10.1086/514970.
47. Lledó L, Gegúndez MI, Saz JV, Beltrán M. Screening of the prevalence of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in Madrid province, Spain. Eur J Epidemiol. 2004; 19(5):471-2. doi: 10.1023/b:ejep.0000027349.48337.cb.
48. Segura F, Diestre G, Sanfelix I, Cardeñosa N. Seroprevalencia de la infección por *Borrelia burgdorferi* en el área del Vallès Occidental (Barcelona) [Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* infection in the area of Valles Occidental (Barcelona, Spain)]. Med Clin (Barc). 2004; 123(10):395. doi: 10.1016/s0025-7753(04)74527-3.
49. Alcalde-Encinas MD, Peñalver-González E, Pavia AR, Tornel Sánchez G. Utilidad diagnóstica de la serología a *B. burgdorferi* en Cartagena [Diagnostic utility of serology to *B. burgdorferi* in Cartagena]. Rev Clin Esp. 2010; 210(6):314. doi: 10.1016/j.rce.2009.10.006. Erratum in: Rev Clin Esp. 2010; 210(11):597. García, G Tornel [corrected to Tornel Sánchez, G]. PMID: 20434146.
50. Oteiza-Olaso J, Tiberio-López G, Martínez de Artola V, Belzunegui-Otano T. Seroprevalencia de la enfermedad de Lyme en Navarra [Seroprevalence of Lyme disease in Navarra, Spain]. Med Clin (Barc). 2011; 136(8):336-9. doi: 10.1016/j.medcli.2010.06.008.
51. Lledó L, Gegúndez MI, Giménez-Pardo C, Álamo R, Fernández-Soto P, Nuncio MS, et al. A seventeen-year epidemiological surveillance study of *Borrelia burgdorferi* infections in two provinces of northern Spain. Int J Environ Res Public Health. 2014; 11(2):1661-72. doi: 10.3390/ijerph110201661.
52. Barreiro-Hurlé L, Melón-García S, Seco-Bernal C, Muñoz-Turrillas C, Rodríguez-Pérez M. Seroprevalence of Lyme disease in southwest Asturias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2020; 38(4):155-158. doi: 10.1016/j.eimc.2019.06.010.
53. Lledó L, Giménez-Pardo C, Gegúndez MI. Screening of forestry workers in Guadalajara Province (Spain) for antibodies to Lymphocytic Choriomeningitis Virus, Hantavirus, *Rickettsia* spp. and *Borrelia burgdorferi*. Int J Environ Res Public Health. 2019; 16(22):4500. doi: 10.3390/ijerph16224500.
54. Lindgren E, Jaenson TG. Lyme Borreliosis in Europe: Influences of Climate and Climate Change, Epidemiology, Ecology, and Adaptation Measures. Geneva, World Health Organization, 2006.
55. Hofmann H, Fingerle V, Hunfeld KP, Huppertz HI, Krause A, Rauer S, et al. Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. Ger Med Sci. 2017; 15:Doc14. doi: 10.3205/000255.
56. Oteo Revuelta JA, Estrada Peña A. *Ixodes ricinus*, vector comprobado de *Borrelia burgdorferi* en España [*Ixodes ricinus*, a demonstrated vector of *Borrelia burgdorferi* in Spain]. Med Clin (Barc). 1991; 96(15):599. PMID: 2051824.
57. Estrada-Peña A, Oteo JA, Estrada-Peña R, Gortázar C, Osácar JJ, Moreno JA, et al. *Borrelia burgdorferi* sensu lato in ticks (Acari: Ixodidae) from two different foci in Spain. Exp Appl Acarol. 1995; 19(3):173-80. doi: 10.1007/BF00046289.

58. Barral M, García-Pérez AL, Juste RA, Hurtado A, Escudero R, Sellek RE, et al. Distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) ticks from the Basque Country, Spain. *J Med Entomol*. 2002; 39(1):177-84. doi: 10.1603/0022-2585-39.1.177.
59. Fernández-Soto, P. Garrapatas que parasitan a las personas en Castilla y León, determinación por serología de su parasitismo y detección molecular de los patógenos que albergan. Tesis doctoral. Universidad de Salamanca; 2003.
60. Gil H, Barral M, Escudero R, García-Pérez AL, Anda P. Identification of a new *Borrelia* species among small mammals in areas of northern Spain where Lyme disease is endemic. *Appl Environ Microbiol*. 2005; 71(3):1336-45. doi: 10.1128/AEM.71.3.1336-1345.2005.
61. Estrada-Peña A, Osácar JJ, Pichon B, Gray JS. Hosts and pathogen detection for immature stages of *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in North-Central Spain. *Exp Appl Acarol*. 2005; 37(3-4):257-68. doi: 10.1007/s10493-005-3271-6.
62. Barandika JF, Hurtado A, García-Sanmartín J, Juste RA, Anda P, García-Pérez AL. Prevalence of tick-borne zoonotic bacteria in questing adult ticks from northern Spain. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2008; 8(6):829-35. doi: 10.1089/vbz.2008.0023.
63. Ruiz-Fons F, Fernández-de-Mera IG, Acevedo P, Gortázar C, de la Fuente J. Factors driving the abundance of *Ixodes ricinus* ticks and the prevalence of zoonotic *I. ricinus*-borne pathogens in natural foci. *Appl Environ Microbiol*. 2012; 78(8):2669-76. doi: 10.1128/AEM.06564-11.
64. Palomar AM, Santibáñez P, Mazuelas D, Roncero L, Santibáñez S, Portillo A, Oteo JA. Role of birds in dispersal of etiologic agents of tick-borne zoonoses, Spain, 2009. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18(7):1188-91. doi: 10.3201/eid1807.111777.
65. Palomar AM, Portillo A, Santibáñez P, Mazuelas D, Roncero L, Gutiérrez Ó, et al. Presence of *Borrelia turdi* and *Borrelia valaisiana* (Spirochaetales: Spirochaetaceae) in Ticks Removed From Birds in the North of Spain, 2009-2011. *J Med Entomol*. 2017;54(1):243-246. doi: 10.1093/jme/tjw158.
66. Palomar AM, Portillo A, Santibáñez P, Santibáñez S, Oteo JA. *Borrelia miyamotoi*: Should this pathogen be considered for the diagnosis of tick-borne infectious diseases in Spain? *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018; 36(9):568-571. doi: 10.1016/j.eimc.2017.10.020.
67. Espí A, Del Cerro A, Somoano A, García V, M Prieto J, Barandika JF, et al. *Borrelia burgdorferi* sensu lato prevalence and diversity in ticks and small mammals in a Lyme borreliosis endemic Nature Reserve in North-Western Spain. Incidence in surrounding human populations. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35(9):563-568. doi: 10.1016/j.eimc.2016.06.011.
68. Estrada-Peña A, Roura X, Sainz A, Miró G, Solano-Gallego L. Species of ticks and carried pathogens in owned dogs in Spain: Results of a one-year national survey. *Ticks Tick Borne Dis*. 2017; 8(4):443-452. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.02.001.
69. Díaz P, Arnal JL, Remesar S, Pérez-Creo A, Venzal JM, Vázquez-López ME, et al. Molecular identification of *Borrelia* spirochetes in questing *Ixodes ricinus* from northwestern Spain. *Parasit Vectors*. 2017; 10(1):615. doi: 10.1186/s13071-017-2574-x.
70. Díaz P, Remesar S, Venzal JM, Vázquez-López ME, Fernández G, López C, et al. Occurrence of *Borrelia* and *Borrelia* species in *Ixodes ricinus* collected from roe deer in northwestern Spain. *Med Vet Entomol*. 2019; 33(3):427-430. doi: 10.1111/mve.12364.
71. Remesar S, Díaz P, Venzal JM, Prieto A, Estrada-Peña A, López CM, et al. Longitudinal Study of Infection with *Borrelia* spp. in Questing Ticks from North-Western Spain. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2019; 19(11):785-792. doi: 10.1089/vbz.2019.2442.
72. García-Moncó JC, Benach JL, Coleman JL, Galbe JL, Szczepanski A, Fernández Villar B, et al. Caracterización de una cepa española de *Borrelia burgdorferi* [The characterization of a Spanish strain of *Borrelia burgdorferi*]. *Med Clin (Barc)*. 1992; 98(3):89-93. PMID: 1552756.
73. Escudero R, Barral M, Pérez A, Vitutia MM, García-Pérez AL, Jiménez S, et al. Molecular and pathogenic characterization of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates from Spain. *J Clin Microbiol*. 2000; 38(11):4026-33. doi: 10.1128/JCM.38.11.4026-4033.2000.
74. Oteo JA, Backenson PB, del Mar Vitutia M, García Moncó JC, Rodríguez I, Escudero R, et al. Use of the C3H/He Lyme disease mouse model for the recovery of a Spanish isolate of *Borrelia garinii* from erythema migrans lesions. *Res Microbiol*. 1998; 149(1):39-46. doi: 10.1016/S0923-2508(97)83622-4.
75. Oteo JA, Guerrero A. Propuesta de definición de zona endémica de borreliosis de Lyme. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 1996; 14:517.
76. Alonso Vigil P, Rodríguez Suárez L, Margolles Martins M, Servicio de Vigilancia y Alertas Epidemiológicas. Borreliosis de Lyme. Características clínico-epidemiológicas de la infección en el Principado de Asturias. Edición: Consejería de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. Servicio de Vigilancia y Alertas Epidemiológicas. 2015. Disponible en: <http://www.astursalud.es> (estadísticas y epidemiología).
77. Vázquez-López ME, Pego-Reigosa R, Díez-Morrondo C, Castro-Gago M, Díaz P, Fernández G, et al. Epidemiology of Lyme disease in a healthcare area in North-West Spain. *Gac Sanit*. 2015; 29:213-216. doi: 10.1016/j.gaceta.2015.01.008.
78. Treviño Castellano M, Navarro de la Cruz D, Trastoy Pena R. Serología de *Borrelia burgdorferi* y diagnóstico de la enfermedad de Lyme en el área sanitaria de Santiago de Compostela (Galicia): 2006-2016. *Med Clin (Barc)*. 2018; 151:162-163. doi: 10.1016/j.medcli.2017.11.013
79. Palomar AM. Papel de las aves en la dispersión de garrapatas y sus microorganismos. 2017. (Tesis Doctoral). Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/tesis/122702.pdf>
80. Portillo A, Palomar AM, de Toro M, Santibáñez S, Santibáñez P, Oteo JA. Exploring the bacteriome in anthropophilic ticks: To investigate the vectors for diagnosis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213384. doi: 10.1371/journal.pone.0213384.
81. Jado I, Oteo JA, Aldámiz M, Gil H, Escudero R, Ibarra V, et al. *Rickettsia monacensis* and human disease, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(9):1405-1407. doi: 10.3201/eid1309.060186.
82. Fernández-Soto P, Pérez-Sánchez R, Encinas-Grandes A, Sanz RA. Detection and identification of *Rickettsia helvetica* and *Rickettsia* sp. IRS3/IRS4 in *Ixodes ricinus* ticks found on humans in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(8):648-649. doi: 10.1007/s10096-004-1184-7.
83. Oteo JA, Blanco JR, Martínez de Artola V, Ibarra V. First report of human granulocytic ehrlichiosis from southern Europe (Spain) *Emerg Infect Dis*. 2000; 6(4):430-432. doi: 10.3201/eid0604.000425.
84. Portillo A, Pérez-Martínez L, Santibáñez S, Santibáñez P, Palomar AM, Oteo JA. *Anaplasma* spp. in wild mammals and *Ixodes ricinus* from the north of Spain. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011;11(1):3-8. doi: 10.1089/vbz.2009.0214.
85. Palomar AM, García-Álvarez L, Santibáñez S, Portillo A, Oteo JA. Detection of tick-borne 'Candidatus Neorhlichia mikurensis' and *Anaplasma phagocytophilum* in Spain in 2013. *Parasit Vectors*. 2014; 7:57. doi: 10.1186/1756-3305-7-57.
86. Oteo JA, Estrada A. Human babesiosis. Study of vectors. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1992; 10(8):466-469.
87. Miguélez M, Linares Feria M, González A, Mesa MC, Armas F, Laynez P. Babesiosis humana en un paciente esplenectomizado [Human babesiosis in a patient after splenectomy]. *Med Clin (Barc)*. 1996;106(11):427-429.
88. Palomar AM, Portillo A, Santibáñez P, Santibáñez S, García-Álvarez L, Oteo JA. Genetic characterization of *Candidatus Rickettsia vini*, a new rickettsia amplified in ticks from La Rioja, Spain. *Ticks Tick Borne Dis*. 2012; 3(5-6): 319-321. doi: 10.1016/j.ttbdis.2012.10.025.
89. Barandika JF, Hurtado A, Juste RA, García-Pérez AL. Seasonal dynamics of *Ixodes ricinus* in a 3-year period in northern Spain: first survey on the presence of tick-borne encephalitis virus. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2010; 10(10):1027-1035. doi:10.1089/vbz.2009.0148

90. Palomar AM, Portillo A, Eiros JM, Oteo JA. The risk of introducing tick-borne encephalitis and Crimean-Congo hemorrhagic fever into Southwestern Europe (Iberian Peninsula). In: *Virology II – advanced issues* 2013. ISBN: 978-1-922227-45-4. Available from: <https://www.iconceptpress.com/book/virology-ii-advanced-issues/11000086/1206000594/>
91. Oteo-Revuelta JA, Martínez de Artola V. Lyme borreliosis: epidemiologic and etiopathogenic aspects. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1995; 13(9):550-555.
92. Palomar AM, Portillo A, Santibañez S, San José C, Rayas E, Talavera V, et al. Distribución y prevalencia de microorganismos transmitidos por garrapatas en el espacio natural Doñana (Huelva) y en el Parque Natural Los Alcornocales (Cádiz). XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid 23-25 de mayo de 2019.
93. Jore S, Viljugrein H, Hofshagen M, Brun-Hansen H, Kristoffersen AB, Nygård K, et al. Multi-source analysis reveals latitudinal and altitudinal shifts in range of *Ixodes ricinus* at its northern distribution limit. *Parasit Vectors*. 2011; 1:84. doi: 10.1186/1756-3305-4-84.
94. Medlock JM, Hansford KM, Bormane A, Derdakova M, Estrada-Peña A, George JC, et al. Driving forces for changes in geographical distribution of *Ixodes ricinus* ticks in Europe. *Parasit Vectors*. 2013; 6:1. doi: 10.1186/1756-3305-6-1.
95. Garcia-Vozmediano A, Krawczyk AI, Sprong H, Rossi L, Ramassa E, Tomassone L. Ticks climb the mountains: Ixodid tick infestation and infection by tick-borne pathogens in the Western Alps. *Ticks Tick Borne Dis*. 2020; 11(5):101489. doi: 10.1016/j.ttbdis.2020.101489.
96. Fernández-Ruiz N, Estrada-Peña A. Could climate trends disrupt the contact rates between *Ixodes ricinus* (Acari, Ixodidae) and the reservoirs of *Borrelia burgdorferi* s.l.? *PLoS One*. 2020; 15(5):e0233771. doi: 10.1371/journal.pone.0233771.
97. Estrada-Peña A, Martínez JM, Acedo CS, Quilez J, Del Cacho E. Phenology of the tick, *Ixodes ricinus*, in its southern distribution range (central Spain). *Med Vet Entomol*. 2004; 18(4):387-97. doi: 10.1111/j.0269-283X.2004.00523.x.
98. Remesar S, Fernández PD, Venzal JM, Pérez-Creo A, Prieto A, Estrada-Peña A, et al. Tick species diversity and population dynamics of *Ixodes ricinus* in Galicia (north-western Spain). *Ticks Tick Borne Dis*. 2019; 10(1):132-137. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.09.006.
99. Buchwald A. Ein Fall von diffuser idiopathischer Haut-Atrophie. *Arch Derm Res*. 1883; 10:553-556. doi: 10.1007/BF01833474.
100. Afzelius A. Verhandlungen der dermatologischen gesellschaft zu Stockholm sitzung vom 28. Oktober 1909. *Archiv fur Dermatologie and Syphilis* 1910; 101:404
101. Bäfverstedt B. Lymphadenosis benigna cutis (LABC). Its nature, course and prognosis. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1960; 40:10-18.
102. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001; 345:115-25. doi: 10.1056/NEJ M200107123450207.
103. Stanek G, Strle F. Lyme disease: European perspective. *Infect Dis Clin North Am*. 2008; 22:327-39, vii. doi: 10.1016/j.idc.2008.01.001.
104. Glatz M, Resinger A, Semmelweis K, Ambros-Rudolph CM, Müllegger RR. Clinical spectrum of skin manifestations of Lyme borreliosis in 204 children in Austria. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95(5):565-71. doi: 10.2340/00015555-2000.
105. Oteo JA, Ibarra V. DEBONEL (Dermacentor-borne-necrosis-erythema-lymphadenopathy). ¿Una nueva enfermedad transmitida por garrapatas? [DEBONEL (Dermacentor-borne-necrosis-erythema-lymphadenopathy). A new tick-borne disease?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20(2):51-2. PMID: 11886671.
106. Campbell GL, Paul WS, Schriefer ME, Craven RB, Robbins KE, Dennis DT. Epidemiologic and diagnostic studies of patients with suspected early Lyme disease, Missouri, 1990-1993. *J Infect Dis*. 1995; 172(2):470-80. doi: 10.1093/infdis/172.2.470. PMID: 7622891.
107. Oteo JA. Linfadenosis benigna cutis. Aportación de dos casos. VI Reunión Nacional de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Sitges, 19-20 octubre 1995.
108. Ogrinc K, Maraspin V, Lusa L, Cerar Kišek T, Ružič-Sabljić E, Strle F. Acrodermatitis chronica atrophicans: clinical and microbiological characteristics of a cohort of 693 Slovenian patients. *J Intern Med*. 2021. doi: 10.1111/joim.13266.
109. Moniuszko-Malinowska A, Czupryna P, Dunaj J, Pancewicz S, Garkowski A, Kondrusik M, et al. Acrodermatitis chronica atrophicans: various faces of the late form of Lyme borreliosis. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018; 35(5):490-494. doi: 10.5114/ada.2018.77240.
110. Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme neuroborreliosis. *Ann Neurol*. 1995; 37(6):691-702. doi: 10.1002/ana.410370602.
111. Halperin JJ, Garcia-Monco JC. The Human Borreliosis: Lyme neuroborreliosis and Relapsing Fever. In: Garcia-Monco JC, editor. *CNS Infections. A Clinical Approach*. London: Springer; 2017.
112. Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme Neuroborreliosis: Clinical Outcomes, Controversy, Pathogenesis, and Polymicrobial Infections. *Ann Neurol*. 2019; 85(1):21-31. doi: 10.1002/ana.25389.
113. Knudtzen FC, Andersen NS, Jensen TG, Skarphedinsson S. Characteristics and Clinical Outcome of Lyme Neuroborreliosis in a High Endemic Area, 1995-2014: A Retrospective Cohort Study in Denmark. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(9):1489-95. doi: 10.1093/cid/cix568.
114. Schwenkenbecher P, Pul R, Wurster U, Conzen J, Pars K, Hartmann H, et al. Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1):90. doi: 10.1186/s12879-016-2112-z.
115. Schwartz AM, Hinckley AF, Mead PS, Hook SA, Kugeler KJ. Surveillance for Lyme Disease - United States, 2008-2015. *MMWR Surveill Summ*. 2017; 66(22):1-12. doi: 10.15585/mmwr.ss6622a1.
116. Kruger H, Kohlhepp W, König S. Follow-up of antibioticly treated and untreated neuroborreliosis. *Acta Neurol Scand*. 1990; 82(1):59-67. doi: 10.1111/j.1600-0404.1990.tb01588.x.
117. Pachner AR, Steere AC. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology*. 1985; 35(1):47-53. doi: 10.1212/wnl.35.1.47.
118. Ackermann R, Gollmer E, Rehse-Kupper B. [Progressive *Borrelia* encephalomyelitis. Chronic manifestation of erythema chronicum migrans disease of the nervous system]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1985; 110(26):1039-42. doi: 10.1055/s-2008-1068956.
119. Kohler J, Kasper J, Kern U, Thoden U, Rehse-Kupper B. *Borrelia* encephalomyelitis. *Lancet*. 1986; 2(8497):35. doi: 10.1016/s0140-6736(86)92574-2.
120. Kruger H, Reuss K, Pulz M, Rohrbach E, Pflughaupt KW, Martin R, et al. Meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a follow-up study of 72 patients over 27 years. *J Neurol*. 1989; 236(6):322-8. doi: 10.1007/BF00314373.
121. Huda S, Wiesmann UC. Protracted neuroborreliosis-an unusual cause of encephalomyelitis. *BMJ Case Rep*. 2012; 2012:bcr1120115206. doi: 10.1136/bcr.11.2011.5206.
122. Beuchat I, Dunet V, Meylan P, Du Pasquier R. Late Lyme neuroborreliosis with chronic encephalomyelitis. *Neurology*. 2018; 91(13):627-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000006252.
123. Mygland A, Ljostad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I, et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol*. 2010;

- 17(1):8-16, e1-4. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x.
124. Bonet-Alaves E, Guerrero-Espejo A, Cuenca Torres M, Gimeno Vilarasa F. Incidencia de la enfermedad de Lyme en España. *Med Clin (Barc)*. 2016; 147:88–9. doi: 10.1016/j.medcli.2016.01.021.
 125. Lobo-Prat D, Corominas H, Pomar V. Suitability of serology tests for the diagnosis of Lyme disease. Single center urban cohort. *Med Clin (Barc)*. 2020; 2:S0025-7753(20)30733-8. doi: 10.1016/j.medcli.2020.08.010.
 126. Dennis DT, Hayes EB. Epidemiology of Lyme Borreliosis. In: *Lyme borreliosis: biology, epidemiology and control*, Kahl O, Gray JS, Lane RS, Stanek G (Eds), CABI Publishing, Oxford 2002. p.251.
 127. Grillon A, Scherlinger M, Boyer PH, De Martino S, Perdriger A, Blasquez A, et al. Characteristics and clinical outcomes after treatment of a national cohort of PCR-positive Lyme arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 48(6):1105-1112. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.09.007.
 128. Brouwer MAE, van de Schoor FR, Vrijmoeth HD, Netea MG, Joosten LAB. A joint effort: The interplay between the innate and the adaptive immune system in Lyme arthritis. *Immunol Rev*. 2020; 294(1):63-79. doi:10.1111/imr.12837
 129. Zomer TP, Barendregt JNM, van Kooten B, van Bommel T, Landman GW, van Hees BC, et al. Non-specific symptoms in adult patients referred to a Lyme centre. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25(1):67-70. doi: 10.1016/j.cmi.2018.09.016.
 130. Miller JB, Aucott JN. Stages of Lyme Arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2020. doi: 10.1097/RHU.0000000000001513.
 131. Forrester JD, Meiman J, Mullins J, Nelson R, Ertel SH, Cartter M, et al. Notes from the field: update on Lyme carditis, groups at high risk, and frequency of associated sudden cardiac death--United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63(43):982-3. PMID: 25356607.
 132. Woolf PK, Lorsung EM, Edwards KS. Electrocardiographic findings in children with Lyme disease. *Pediatr Emerg Care*. 1991; 7:334–336. doi: 10.1097/00006565-199112000-00003.
 133. Scheffold N, Herkommer B, Kandolf R, May AE. Lyme carditis--diagnosis, treatment and prognosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2015; 112(12):202-8. doi: 10.3238/arztebl.2015.0202.
 134. Clinckaert C, Bidgoli S, Verbeet T, Attou R, Gottignies P, Massaut J, et al. Peroperative cardiogenic shock suggesting acute coronary syndrome as initial manifestation of Lyme carditis. *J Clin Anesth*. 2016; 35:430-433. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.08.005.
 135. van der Linde MR. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1991; 77:81-4. PMID: 1947815.
 136. Kostić T, Momčilović S, Perišić ZD, Apostolović SR, Cvetković J, Jovanović A, et al. Manifestations of Lyme carditis. *Int J Cardiol*. 2017; 232:24-32. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.169.
 137. Bergler-Klein J, Ullrich R, Glogar D, Stanek G. Lyme-Borreliose und Kardiomyopathie [Lyme borreliosis and cardiomyopathy]. *Wien Med Wochenschr*. 1995; 145(7-8):196-8. PMID: 7610674.
 138. Zagórski Z, Biziorek B, Haszcz D. Ophthalmic manifestations in Lyme borreliosis]. *Przegl Epidemiol*. 2002; 56 Suppl 1:85-90. PMID: 12194235.
 139. Oteo JA, Martinez de Artola V, Maravi E, Eiros JM. Lyme disease and uveitis. *Ann Intern Med*. 1990; 112(11):883. doi: 10.7326/0003-4819-112-11-883.
 140. Lambert JS. An overview of tick-borne infections in pregnancy and outcomes in the newborn: the need for prospective studies. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7:72. doi:10.3389/fmed.2020.00072.
 141. Waddell LA, Greig J, Lindsay LR, Hinckley AF, Ogden NH. A systematic review on the impact of gestational Lyme disease in humans on the fetus and newborn. *PLoS One*. 2018; 13(11):e0207067. doi: 10.1371/journal.pone.0207067.
 142. Oliveira CR, Shapiro ED. Update on persistent symptoms associated with Lyme disease. *Curr Opin Pediatr*. 2015; 27(1):100-4. doi: 10.1097/MOP.000000000000167.
 143. Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, Bittker S, Cooper D, Nadelman RB, Wormser GP. Evolution of the serologic response to *Borrelia burgdorferi* in treated patients with culture-confirmed erythema migrans. *J Clin Microbiol*. 1996; 34(1):1-9. doi: 10.1128/jcm.34.1.1-9.1996.
 144. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001; 345(2):85-92. doi: 10.1056/NEJM200107123450202.
 145. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahnn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology*. 2003; 60(12):1923-30. doi: 10.1212/01.wnl.0000071227.23769.9e.
 146. Feder HM Jr, Johnson BJ, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med*. 2007; 357(14):1422-30. doi: 10.1056/NEJMr072023.
 147. Shor S, Green C, Szantyr B, Phillips S, Liegner K, Burrascano JJ Jr, et al. Chronic Lyme disease: An evidence-based definition by the ILADS working group. *Antibiotics (Basel)*. 2019; 8(4):269. doi: 10.3390/antibiotics8040269.
 148. Barbour AG. Isolation and cultivation of Lyme disease spirochetes. *Yale J Biol Med*. 1984; 57(4):521-5. PMID: 6393604.
 149. Pollack RJ, Telford SR 3rd, Spielman A. Standardization of medium for culturing Lyme disease spirochetes. *J Clin Microbiol*. 1993; 31(5):1251-5. doi: 10.1128/jcm.31.5.1251-1255.1993.
 150. Ružić-Sabljić E, Maraspin V, Stupica D, Rojko T, Bogović P, Strle F, et al. Comparison of MKP and BSK-H media for the cultivation and isolation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *PLoS One*. 2017; 12(2):e0171622. doi: 10.1371/journal.pone.0171622.
 151. Berger BW, Johnson RC, Kodner C, Coleman L. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin. *J Clin Microbiol*. 1992; 30(2):359-61. doi: 10.1128/jcm.30.2.359-361.1992.
 152. Warkel RL, Luna LG, Helwig EB. A modified Warthin-Starry procedure at low pH for melanin. *Am J Clin Pathol*. 1980; 73(6):812-5. doi: 10.1093/ajcp/73.6.812.
 153. Duray, P. H., A. Kusnitz, and R. Ryan. 1985. Demonstration of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* by a modification of the Dieterle stain. *Lab. Med*. 16:685-687.
 154. De Koning J, Bosma RB, Hoogkamp-Korstanje JA. Demonstration of spirochaetes in patients with Lyme disease with a modified silver stain. *J Med Microbiol*. 1987; 23(3):261-7. doi: 10.1099/00222615-23-3-261.

155. Wilske B, Schriefer ME, Borrelia. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. Manual of clinical microbiology. Washington, DC: ASM Press, 2003; 937–954.
156. Persing DH, Rutledge BJ, Rys PN, Podzorski DS, Mitchell PD, Reed KD, Liu B, Fikrig E, Malawista SE. Target imbalance: disparity of *Borrelia burgdorferi* genetic material in synovial fluid from Lyme arthritis patients. *J Infect Dis.* 1994; 169(3):668-72. doi: 10.1093/infdis/169.3.668
157. CDC. Notice to Readers: Caution Regarding Testing for Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005; 54:125.
158. Ružić-Sabljić E, Cerar T. Progress in the molecular diagnosis of Lyme disease. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017; 17(1):19-30. doi: 10.1080/14737159.2016.1246959.
159. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18(3):484-509. doi: 10.1128/CMR.18.3.484-509.2005
160. Aguero-Rosenfeld ME, Nowakowski J, McKenna DF, Carbonaro CA, Wormser GP. Serodiagnosis in early Lyme disease. *J Clin Microbiol.* 1993; 31(12):3090-5. doi: 10.1128/jcm.31.12.3090-3095.1993. Erratum in: *J Clin Microbiol* 1994 Mar;32(3):860.
161. Aucott J, Morrison C, Munoz B, Rowe PC, Schwarzwald A, West SK. Diagnostic challenges of early Lyme disease: lessons from a community case series. *BMC Infect Dis.* 2009; 9:79. doi: 10.1186/1471-2334-9-79.
162. Fikrig E, Barthold SW, Sun W, Feng W, Telford SR 3rd, Flavell RA. *Borrelia burgdorferi* P35 and P37 proteins, expressed in vivo, elicit protective immunity. *Immunity.* 1997; 6(5):531-9. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80341-6. Erratum in: *Immunity* 1998 Nov;9(5):755. PMID: 9175831.
163. Strle F, Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis. *Curr Probl Dermatol.* 2009; 37:51-110. doi: 10.1159/000213070.
164. Kalish RA, McHugh G, Granquist J, Shea B, Ruthazer R, Steere AC. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2001; 33(6):780-5. doi: 10.1086/322669.
165. Hernández-Novoa B, Orduña A, Bratos MA, Eiros JM, Fernández JM, Gutiérrez MP, et al. Utility of a commercial immunoblot kit (BAG-Borrelia blot) in the diagnosis of the preliminary stages of Lyme disease. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003; 47(1):321-9. doi: 10.1016/s0732-8893(03)00111-1.
166. Enders G, Biber M, Baier R, Hlobil H, Wellensiek HJ. Suspected syphilis during pregnancy due to cross reactions in *Borrelia* infection. *Dtsch Med Wochenschr.* 1988;113(39):1511-4. doi: 10.1055/s-2008-1067843.
167. Strizova Z, Smrz D, Bartunkova J. Seroprevalence of *Borrelia* IgM and IgG antibodies in healthy individuals: a caution against serology misinterpretations and unnecessary antibiotic treatments. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2020; 20(10):800-802. doi: 10.1089/vbz.2020.2632.
168. Panelius J, Lahdenne P, Saxén H, Carlsson SA, Heikkilä T, Peltomaa M, et al. Diagnosis of Lyme neuroborreliosis with antibodies to recombinant proteins DbpA, BBK32, and OspC, and VlsE IR6 peptide. *J Neurol.* 2003; 250(11):1318-27. doi: 10.1007/s00415-003-0205-2.
169. Raoult D, Hechemy KE, Baranton G. Cross-reaction with *Borrelia burgdorferi* antigen of sera from patients with human immunodeficiency virus infection, syphilis, and leptospirosis. *J Clin Microbiol.* 1989; 27(10):2152-5. doi: 10.1128/jcm.27.10.2152-2155.1989.
170. Magnarelli LA, Miller JN, Anderson JF, Riviere GR. Cross-reactivity of nonspecific treponemal antibody in serologic tests for Lyme disease. *J Clin Microbiol.* 1990; 28(6):1276-9. doi: 10.1128/jcm.28.6.1276-1279.1990.
171. Tuuminen T, Hedman K, Söderlund-Venermo M, Seppälä I. Acute parvovirus B19 infection causes nonspecificity frequently in *Borrelia* and less often in *Salmonella* and *Campylobacter* serology, posing a problem in diagnosis of infectious arthropathy. *Clin Vaccine Immunol.* 2011 Jan;18(1):167-72. doi: 10.1128/CI.00367-10.
172. Liang FT, Aberer E, Cinco M, Gern L, Hu CM, Lobet YN, et al. Antigenic conservation of an immunodominant invariable region of the VlsE lipoprotein among European pathogenic genospecies of *Borrelia burgdorferi* SL. *J Infect Dis.* 2000; 182(5):1455-62. doi: 10.1086/315862
173. Goettner G, Schulte-Spechtel U, Hillermann R, Liegl G, Wilske B, Fingerle V. Improvement of Lyme borreliosis serodiagnosis by a newly developed recombinant immunoglobulin G (IgG) and IgM line immunoblot assay and addition of VlsE and DbpA homologues. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(8):3602-9. doi: 10.1128/JCM.43.8.3602-3609.2005.
174. Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, Barbour AG, Platonov AE, Brancato J, et al. *Borrelia miyamotoi* sensu lato seroreactivity and seroprevalence in the northeastern United States. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20(7):1183-90. doi: 10.3201/eid2007.131587.
175. Koetsveld J, Platonov AE, Kuleshov K, Wagemakers A, Hoornstra D, Ang W, et al. *Borrelia miyamotoi* infection leads to cross-reactive antibodies to the C6 peptide in mice and men. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(4):513.e1-513.e6. doi: 10.1016/j.cmi.2019.07.026.
176. Leeflang MM, Ang CW, Berkhout J, Bijlmer HA, Van Bortel W, Brandenburg AH, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016; 16:140. doi: 10.1186/s12879-016-1468-4.
177. Hunfeld KP, Stanek G, Straube E, Hagedorn HJ, Schörner C, Mühlischlegel F, et al. Quality of Lyme disease serology. Lessons from the German Proficiency Testing Program 1999-2001. A preliminary report. *Wien Klin Wochenschr.* 2002; 114(13-14):591-600. PMID: 12422607.
178. Lohr B, Fingerle V, Norris DE, Hunfeld KP. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: Current state of the art and future perspectives. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018 Jun;55(4):219-245. doi: 10.1080/10408363.2018.1450353.
179. Tilton R. Laboratory aids for the diagnosis of *Borrelia burgdorferi* infection. *J Spiroch Tick-Borne Dis* 1994; 1:18-23.
180. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, Steere AC. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Infect Dis.* 1993; 167(2):392-400. doi: 10.1093/infdis/167.2.392.
181. Engstrom SM, Shoop E, Johnson RC. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease. *J Clin Microbiol.* 1995 Feb;33(2):419-27. doi: 10.1128/jcm.33.2.419-427.1995.
182. Branda JA, Strle F, Strle K, Sikand N, Ferraro MJ, Steere AC. Performance of United States serologic assays in the diagnosis of Lyme borreliosis acquired in Europe. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(3):333-40. doi: 10.1093/cid/cit235.
183. Reiber H, Peter JB. Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci.* 2001; 184(2):101-22. doi: 10.1016/s0022-510x(00)00501-3.
184. Blanc F, Jaulhac B, Fleury M, de Seze J, de Martino SJ, Remy V, et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme neuroborreliosis among seropositive patients. *Neurology.* 2007; 69(10):953-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000269672.17807.e0.
185. Focosi D, Bestagno M, Burrone O, Petrini M. CD57+ T lymphocytes and functional immune deficiency. *J Leukoc Biol.* 2010; 87(1):107-16. doi: 10.1189/jlb.0809566.
186. Stricker RB, Winger EE. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. *Immunol Lett.* 2001; 76(1):43-8. doi: 10.1016/s0165-2478(00)00316-3.

187. Marques A, Brown MR, Fleisher TA. Natural killer cell counts are not different between patients with post-Lyme disease syndrome and controls. *Clin Vaccine Immunol.* 2009; 16(8):1249-50. doi: 10.1128/CVI.00167-09.
188. Kared H, Martelli S, Ng TP, Pender SL, Larbi A. CD57 in human natural killer cells and T- lymphocytes. *Cancer Immunol Immunother.* 2016; 65(4):441-52. doi: 10.1007/s00262-016-1803-z.
189. Nielsen CM, White MJ, Goodier MR, Riley EM. Functional Significance of CD57 Expression on Human NK Cells and Relevance to Disease. *Front Immunol.* 2013; 4:422. doi: 10.3389/fimmu.2013.00422.
190. Nordberg M, Forsberg P, Nyman D, Skogman BH, Nyberg C, Ernerudh J, et al. Can ELISPOT be applied to a clinical setting as a diagnostic utility for neuroborreliosis? *Cells.* 2012; 1(2):153-67. doi: 10.3390/cells1020153.
191. Callister SM, Jobe DA, Stuparic-Stancic A, Miyamasu M, Boyle J, Dattwyler RJ, et al. Detection of IFN- γ secretion by T cells collected before and after successful treatment of early Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(10):1235-1241. doi: 10.1093/cid/ciw112.
192. van Gorkom T, Sankatsing SUC, Voet W, Ismail DM, Muilwijk RH, Salomons M, et al. An enzyme- linked immunosorbent spot assay measuring *Borrelia burgdorferi* B31-specific interferon gamma- secreting T cells cannot discriminate active Lyme neuroborreliosis from past Lyme borreliosis: a prospective study in the Netherlands. *J Clin Microbiol.* 2018; 56(4):e01695-17. doi: 10.1128/JCM.01695-17.
193. Jacek E, Fallon BA, Chandra A, Crow MK, Wormser GP, Alaedini A. Increased IFN α activity and differential antibody response in patients with a history of Lyme disease and persistent cognitive deficits. *J Neuroimmunol.* 2013; 255(1-2):85-91. doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.10.011.
194. Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol.* 2015; 11(8):446-56. doi: 10.1038/nrneurol.2015.121
195. Yang J, Han X, Liu A, Bao F, Peng Y, Tao L, et al. Chemokine CXC ligand 13 in cerebrospinal fluid can be used as an early diagnostic biomarker for Lyme neuroborreliosis: a meta-analysis. *J Interferon Cytokine Res.* 2017; 37(10):433-439. doi: 10.1089/jir.2016.0101.
196. Rupprecht TA, Manz KM, Fingerle V, Lechner C, Klein M, Pfirrmann M, Koedel U. Diagnostic value of cerebrospinal fluid CXCL13 for acute Lyme neuroborreliosis. A systematic review and meta- analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(12):1234-1240. doi: 10.1016/j.cmi.2018.04.007.
197. Aucott JN, Soloski MJ, Rebman AW, Crowder LA, Lahey LJ, Wagner CA, et al. CCL19 as a chemokine risk factor for posttreatment Lyme disease syndrome: a prospective clinical cohort study. *Clin Vaccine Immunol.* 2016; 23(9):757-66. doi: 10.1128/CVI.00071-16.
198. Crowley JT, Drouin EE, Pianta A, Strle K, Wang Q, Costello CE, et al. A highly expressed human protein, apolipoprotein B-100, serves as an autoantigen in a subgroup of patients with Lyme disease. *J Infect Dis.* 2015 Dec 1;212(11):1841-50. doi: 10.1093/infdis/jiv310.
199. Strle K, Sulka KB, Pianta A, Crowley JT, Arvikar SL, Anselmo A, et al. T-Helper 17 cell cytokine responses in Lyme disease correlate with *Borrelia burgdorferi* antibodies during early infection and with autoantibodies late in the illness in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(7):930-938. doi: 10.1093/cid/cix002.
200. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med.* 1989; 321(9):586-96. doi: 10.1056/NEJM198908313210906.
201. Oteo JA, Martínez de Artola V. Tratamiento de la infección por *Borrelia burgdorferi* [Treatment of *Borrelia burgdorferi* infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1991; 9(1):52-4. PMID: 2029560.
202. Torbahn G, Hofmann H, Rücker G, Bischoff K, Freitag MH, Dersch R, et al. Efficacy and safety of antibiotic therapy in early cutaneous Lyme borreliosis: A network meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2018; 154(11):1292-1303. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3186.
203. Stricker RB. Counterpoint: long-term antibiotic therapy improves persistent symptoms associated with lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(2):149-57. doi: 10.1086/518853.
204. Lantos PM. Chronic Lyme disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2015; 29(2):325-40. doi: 10.1016/j.idc.2015.02.006.
205. Maraspin V, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Logar M, Ružić-Sabljić E, Strle F. Erythema migrans in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(12):1751-4. doi: 10.1086/504384.
206. Boršič K, Blagus R, Cerar T, Strle F, Stupica D. Clinical course, serologic response, and long-term outcome in elderly patients with early Lyme borreliosis. *J Clin Med.* 2018; 7(12):506. doi: 10.3390/jcm7120506.
207. Maraspin V, Bogovič P, Rojko T, Ogrinc K, Ružić-Sabljić E, Strle F. Early Lyme borreliosis in patients treated with Tumour Necrosis Factor- α Inhibitors. *J Clin Med.* 2019; 8(11):1857. doi: 10.3390/jcm8111857.
208. Maraspin V, Bogovič P, Rojko T, Ružić-Sabljić E, Strle F. Erythema Migrans: Course and outcome in patients treated with rituximab. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6(7):ofz292. doi: 10.1093/ofid/ofz292.
209. Stupica D, Velušček M, Blagus R, Bogovic P, Rojko T, Cerar T, et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for treatment of multiple erythema migrans: an open-label alternate- treatment observational trial. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(5):1352-1358. doi: 10.1093/jac/dkx534.
210. Kortela E, Kanerva MJ, Puustinen J, Hurme S, Airas L, Lauhio A, et al. Oral doxycycline compared to intravenous ceftriaxone in the treatment of Lyme neuroborreliosis: A multicenter, equivalence, randomized, open-label trial. *Clin Infect Dis.* 2021; 72(8):1323-1331. doi: 10.1093/cid/ciaa217.
211. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* 2017; 189(17):E625-E633. doi: 10.1503/cmaj.161020.
212. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017; 83(11):2557-2571. doi: 10.1111/bcp.13364.
213. Meissner HC. When can doxycycline be used in young children? <https://www.aappublications.org/news/2020/02/27/idsnapshot022720>
214. Dattwyler RJ, Volkman DJ, Conaty SM, Platkin SP, Luft BJ. Amoxicillin plus probenecid versus doxycycline for treatment of erythema migrans borreliosis. *Lancet.* 1990; 336(8728):1404-6. doi: 10.1016/0140-6736(90)93103-v.
215. Massarotti EM, Luger SW, Rahn DW, Messner RP, Wong JB, Johnson RC, et al. Treatment of early Lyme disease. *Am J Med.* 1992; 92(4):396-403. doi: 10.1016/0002-9343(92)90270-l
216. Nadelman RB, Luger SW, Frank E, Wisniewski M, Collins JJ, Wormser GP. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in the treatment of early Lyme disease. *Ann Intern Med.* 1992; 117(4):273-80. doi: 10.7326/0003-4819-117-4-273.
217. Luger SW, Papparone P, Wormser GP, Nadelman RB, Grunwaldt E, Gomez G, et al. Comparison of cefuroxime axetil and doxycycline in treatment of patients with early Lyme disease associated with erythema migrans. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39(3):661-7. doi: 10.1128/AAC.39.3.661.
218. Luft BJ, Dattwyler RJ, Johnson RC, Luger SW, Bosler EM, Rahn DW, et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996; 124(9):785-91. doi: 10.7326/0003-4819-124-9-19960510-00002.

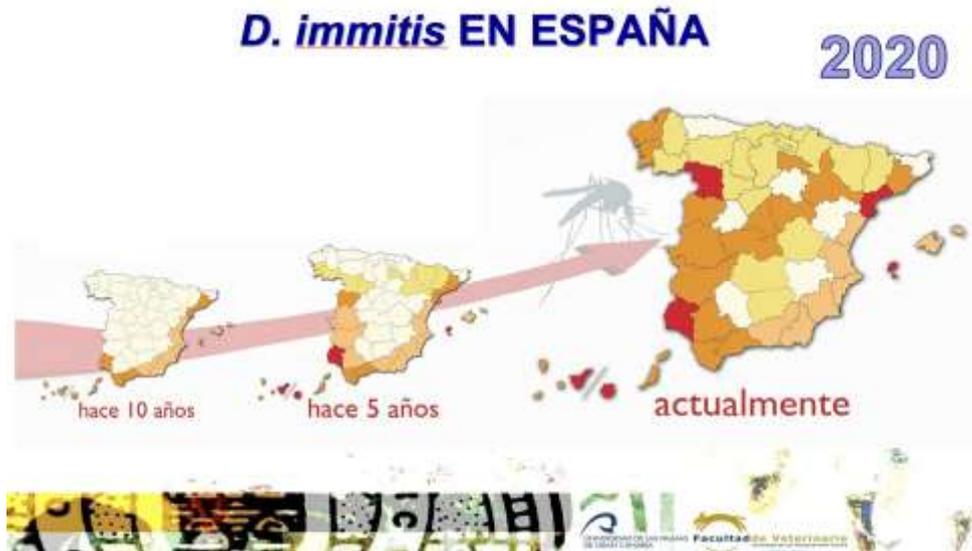
219. Maraspin V, Lusa L, Blejec T, Ružič-Sabljić E, Pohar Perme M, Strle F. Course and outcome of Erythema Migrans in pregnant women. *J Clin Med* 2020; 24; 9:2364. doi: 10.3390/jcm9082364.
220. Maraspin V, Nahtigal Klevišar M, Ružič-Sabljić E, Lusa L, Strle F. Borrelial Lymphocytoma in Adult Patients. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(7):914-21. doi: 10.1093/cid/ciw417.
221. Dattwyler RJ, Luft BJ, Kunkel MJ, Finkel MF, Wormser GP, Rush TJ, et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med*. 1997; 337(5):289-94. doi: 10.1056/NEJM199707313370501
222. Kowalski TJ, Tata S, Berth W, Mathiason MA, Agger WA. Antibiotic treatment duration and long-term outcomes of patients with early Lyme disease from a Lyme disease-hyperendemic area. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(4):512-20. doi: 10.1086/649920.
223. Avellan S, Bremell D. Adjunctive Corticosteroids for Lyme Neuroborreliosis Peripheral Facial Palsy - a prospective study with historical controls. *Clin Infect Dis*. 2021:ciab370. doi: 10.1093/cid/ciab370.
224. Halperin JJ, Shapiro ED, Logigian E, Belman AL, Dotevall L, Wormser GP, et al. Practice parameter: treatment of nervous system Lyme disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2007; 69(1):91-102. doi: 10.1212/01.wnl.0000265517.66976.28. Erratum in: *Neurology*. 2008; 70(14):1223. PMID: 17522387.
225. Steere AC, Hutchinson GJ, Rahn DW, Sigal LH, Craft JE, DeSanna ET, et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med*. 1983; 99(1):22-6. doi: 10.7326/0003-4819-99-1-22.
226. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology*. 2003; 60(12):1916-22. doi: 10.1212/01.wnl.0000068030.26992.25.
227. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology*. 2008; 70(13):992-1003. doi: 10.1212/01.WNL.0000284604.61160.2d.
228. Halperin JJ. Prolonged Lyme disease treatment: enough is enough. *Neurology*. 2008; 70(13):986-7. doi: 10.1212/01.WNL.0000291407.40667.69.
229. Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease. *N Engl J Med*. 2016; 374(13):1209-20. doi: 10.1056/NEJMoa1505425.
230. García-Alvarez L, Oteo JA. Efectos no antimicrobianos de las tetraciclinas [Nonantimicrobial effects of tetracyclines]. *Rev Esp Quimioter*. 2010; 23(1):4-11. PMID: 20232018.
231. García-Alvarez L, Palomar AM, Oteo JA. Prevention and prophylaxis of tick bites and tick-borne related diseases. *Am J Infect Dis*. 2013; 9(3), 104-116. <https://doi.org/10.3844/ajidsp.2013.104.116>.
232. Vaughn MF, Meshnick SR. Pilot study assessing the effectiveness of long-lasting permethrin-impregnated clothing for the prevention of tick bites. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2011; 11(7):869-75. doi: 10.1089/vbz.2010.0158.
233. Faulde MK, Rutenfranz M, Keth A, Hepke J, Rogge M, Görner A. Pilot study assessing the effectiveness of factory-treated, long-lasting permethrin-impregnated clothing for the prevention of tick bites during occupational tick exposure in highly infested military training areas, Germany. *Parasitol Res*. 2015; 114(2):671-8. doi: 10.1007/s00436-014-4232-y.
234. Miller NJ, Rainone EE, Dyer MC, González ML, Mather TN. Tick-bite protection with permethrin-treated summer-weight clothing. *J Med Entomol*. 2011; 48(2):327-33. doi: 10.1603/me10158.
235. Büchel K, Bendin J, Gharbi A, Rahlenbeck S, Dautel H. Repellent efficacy of DEET, Icaridin, and EBAAP against *Ixodes ricinus* and *Ixodes scapularis* nymphs (Acari, Ixodidae). *Ticks Tick Borne Dis*. 2015; 6(4):494-8. doi: 10.1016/j.ttbdis.2015.03.019.
236. Katz TM, Miller JH, Hebert AA. Insect repellents: historical perspectives and new developments. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(5):865-71. doi: 10.1016/j.jaad.2007.10.005.
237. <https://enfamilia.aeped.es/prevencion/repelentes-insectos>
238. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/noninfectious-health-risks/mosquitoes-ticks-and-other-arthropods>
239. Shaw SE, Day MJ, Birtles RJ, Breitschwerdt EB. Tick-borne infectious diseases of dogs. *Trends Parasitol*. 2001; 17(2):74-80. doi: 10.1016/s1471-4922(00)01856-0.
240. Berrada ZL, Telford SR. Burden of tick-borne infections on American companion animals. *Top Companion Anim Med*. 2009; 24(4):175-81. doi: 10.1053/j.tcam.2009.06.005.
241. Poland GA. Vaccines against Lyme disease: What happened and what lessons can we learn? *Clin Infect Dis*. 2011; 52 Suppl 3:s253-8. doi: 10.1093/cid/ciq116.
242. Shen AK, Mead PS, Beard CB. The Lyme disease vaccine--a public health perspective. *Clin Infect Dis*. 2011; 52 Suppl 3:s247-52. doi: 10.1093/cid/ciq115.
243. Richardson M, Khouja C, Sutcliffe K. Interventions to prevent Lyme disease in humans: A systematic review. *Prev Med Rep*. 2018; 13:16-22. doi: 10.1016/j.pmedr.2018.11.004.
244. Hofhuis A, Herremans T, Notermans DW, Sprong H, Fonville M, van der Giessen JW, et al. A prospective study among patients presenting at the general practitioner with a tick bite or erythema migrans in The Netherlands. *PLoS One*. 2013; 8(5):e64361. doi: 10.1371/journal.pone.0064361.
245. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, Sjöwall J, Ahlm C, Berglund J, et al. A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008-2009). *Ticks Tick Borne Dis*. 2016; 7(1):71-79. doi: 10.1016/j.ttbdis.2015.08.009.
246. Oteo JA, Martínez de Artoña V, Gómez-Cadiñanos R, Casas JM, Blanco JR, Rosel L. Evaluación de los métodos de retirada de garrapatas en la ixodidiasis humana [Evaluation of methods of tick removal in human ixodidiasis]. *Rev Clin Esp*. 1996; 196(9):584-7. PMID: 8966318.
247. Oteo JA, Blanco JR, Ibarra V. ¿Podemos prevenir las enfermedades transmitidas por garrapatas? [Can we prevent tick-borne transmitted diseases?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001; 19(10):509-13. doi: 10.1016/s0213-005x(01)72718-8.
248. Needham GR. Evaluation of five popular methods for tick removal. *Pediatrics*. 1985; 75(6):997-1002. PMID: 4000801.
249. Piesman J, Dolan MC. Protection against Lyme disease spirochete transmission provided by prompt removal of nymphal *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol*. 2002; 39(3):509-12. doi: 10.1603/0022-2585-39.3.509.
250. Zenner L, Devron-Gaillot E, Callait-Cardinal MP. Evaluation of four manual tick-removal devices for dogs and cats. *Vet Rec*. 2006; 159(16):526-9. doi: 10.1136/vr.159.16.526.
251. Duscher GG, Peschke R, Tichy A. Mechanical tools for the removal of *Ixodes ricinus* female ticks - differences of instruments and pulling or twisting? *Parasitol Res*. 2012; 111(4):1505-11. doi: 10.1007/s00436-012-2987-6.

252. Oteo JA, Maraví E, Martínez de Artola V, Antuñano P. Parálisis por mordedura de garrapata [Paralysis caused by tick bite]. Med Clin (Barc). 1990; 94(7):275-6. PMID: 2325490.
253. Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. Clin Infect Dis. 2001; 32(6):897-928. doi: 10.1086/319347. Erratum in: Clin Infect Dis 2001; 33(5):749. PMID: 11247714
254. Wormser GP, Warshafsky S, Visintainer P. Aggregation of data from 4 clinical studies demonstrating efficacy of single-dose doxycycline postexposure for prevention of the spirochetal infections: Lyme disease, syphilis, and tick-borne relapsing fever. Diagn Microbiol Infect Dis. 2021; 99(4):115293. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115293.
255. Wilske B. Epidemiology and diagnosis of Lyme borreliosis. Ann Med. 2005; 37(8):568-79. doi: 10.1080/07853890500431934.
256. Arms MG, Hofhuis A, Sprong H, Bennema SC, Ferreira JA, Fonville M, et al. A single dose of doxycycline after an *Ixodes ricinus* tick bite to prevent Lyme borreliosis: An open-label randomized controlled trial. J Infect. 2021; 82(1):98-104. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.032.

ESPAÑA ¿Cambio distribución vectoriales?
Ejemplo dirofilariosis 30 años de estudios

J. Alberto Montoya-Alonso et al.
Clínica Veterinaria e Investigación Terapéutica
Facultad de Veterinaria de Las Palmas de Gran Canaria

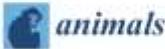
- La filariosis es una **parasitosis zoonótica** considerada antiguamente que afectaba sólo a países tropicales transmitida por un nematodo (orden Spirurida, familia Filarioidea, pudiendo afectar a perros, gatos, hurones, otros carnívoros silvestres, mamíferos marinos y al ser humano.
- Es una **enfermedad vectorial** que se transmite a través de la picadura de mosquitos de la familia Culicidae, que provoca graves problemas cardiorrespiratorios.
- La dirofilariosis es una **enfermedad zoonótica emergente** con cada año más casos reportados.
- Actualmente la dirofilariosis tiene una **distribución mundial**.
- **En España el mapa de distribución de D. Immitis ha cambiado radicalmente en los últimos 10 años**, en la que ha pasado de afectar a zonas del litoral atlántico, como Canarias, las costas de Cádiz y Huelva, así como la cuenca mediterránea, **a afectar hoy día a la totalidad del país.**



- La dirofilariosis que afecta al ser humano es de dos tipos: **La dirofilariosis pulmonar (Dirofilaria immitis)** y la dirofilariosis subcutánea y ocular (*Dirofilaria repens*).
- En el año 2020 se reportó un caso de *D. repens* en una persona de 60 años en Castellón, afectando a la conjuntiva del ojo.
- Se está estudiando actualmente la relación en humanos de la infestación con *D. Immitis* y la aparición de **atopia**, observándose en los últimos estudios, una **correlación estadística significativa de ambos hechos**.

D. immitis y atopia EN HUMANOS

(2020)



Communication
***Dirofilaria immitis* Could Be a Risk Factor for the Development of Allergic Diseases in Humans**

José Alberto Montoya-Alonso ¹, Rodrigo Moechón ², Jorge Isidoro Matos ¹, Yaiza Falcón-Cordón ¹, Noelia Costa-Rodríguez ² and Elena Carretón ^{1,*}

30 % alérgicos perro +
11% no alérgico perro +
($p < 0.001$)

Facultad de Veterinaria

Mesa Redonda 3. Rabia

Moderadora: Laura Callejón Morán

Ponentes

Rosa María López Gigosos

*Profesora de Medicina Preventiva y Salud Pública,
Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.
Ex directora del Centro de Vacunación Internacional*

Juan Emilio Echeverría

*Investigador Científico. Centro Nacional de
Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, Madrid*

Rafael
Serrano Romero

*Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios
de Melilla*

Rafael Jesús
Astorga Márquez

*Catedrático de Sanidad Animal Facultad de
Veterinaria Universidad de Córdoba*



D. immitis y atopía EN HUMANOS

Dirofilaria immitis
canina



Prevalencia asma,
rinitis y dermatitis atópica



J. I. Matos,
2019



6. MESA REDONDA. RABIA

ROSA MARÍA LÓPEZ GIGOSOS, JUAN EMILIO ECHEVERRÍA, RAFAEL SERRANO ROMERO, RAFAEL JESÚS ASTORGA MÁRQUEZ

Actualmente, España se encuentra en una situación de riesgo de rabia por dos circunstancias fundamentales: (i) cercanía a zonas endémicas del Norte de África (en Marruecos se diagnostican alrededor de 300 casos anuales en perros callejeros); (ii) reciente diáspora de refugiados y sus mascotas desde Ucrania (rabia endémica, más de 1600 casos/año, en 2021 se registraron 248 casos de rabia en perros y gatos, fuente OIE).

¿Cuál es la situación? Algunos hechos argumentan este riesgo:

- Desde 2004 se han confirmado varios casos de rabia en perros procedentes de Marruecos que han desarrollado la enfermedad al llegar a Europa después de pasar por España (p. ej., casos en Francia, Alemania, Holanda).
- La reciente crisis migratoria en Ucrania, que implica movimientos de personas y en muchos casos de animales (mascotas), incrementa el riesgo de difusión de zoonosis como es el caso de la rabia. En este sentido, desde el MAPA y la OCV se han desarrollado protocolos específicos de actuación frente a mascotas procedentes de Ucrania que describen determinadas actuaciones sanitarias en función del estatus de vacunación de la mascota 'refugiada' que llega a nuestro país. Estas actuaciones sanitarias incluyen: (i) observación del animal; (ii) identificación; (iii) verificación y/o expedición de Documentación Identificativa (Pasaporte UE); (iv) incorporación al Registro Central de Animales de Compañía (en nuestro caso RAIA); (v) recogida de muestras para realizar prueba de anticuerpos de rabia; (vi) vacunación antirrábica; (vii) desparasitación.
- La entrada y/o comercio ilegal de animales menores de 3 meses y 21 días sin vacunar, procedentes de países de la UE y/o países terceros con rabia endémica, constituye un altísimo riesgo sanitario (p. ej., entrada desde Eslovaquia de camadas ilegales a través de zonas aeroportuarias e incluso mediante vehículos/furgonetas particulares).
- Los casos de rabia importada en Europa van in crescendo: en 2019 el Centro Europeo para el Control de Enfermedades (ECDC) registró casos mortales de viajeros que desarrollaron rabia en Italia, Letonia, España y Noruega después de visitar Tanzania, India, Marruecos y Filipinas, respectivamente, países con rabia endémica. Por citar alguno de ellos, recordemos el caso importado de 2019 en País Vasco de un ciudadano marroquí que vivía en Bilbao y viajó a Marruecos, país en el que fue mordido por un gato desarrollando la clásica enfermedad clínica con desenlace fatal.

Mesa Redonda 3. Rabia

Moderadora: Laura Callejón Morán

Ponentes

Rosa María López Gigosos

*Profesora de Medicina Preventiva y Salud Pública,
Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga,
Ex directora del Centro de Vacunación Internacional*

Juan Emilio Echeverría

*Investigador Científico. Centro Nacional de
Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, Madrid*

Rafael
Serrano Romero

*Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios
de Melilla*

Rafael Jesús
Astorga Márquez

*Catedrático de Sanidad Animal Facultad de
Veterinaria Universidad de Córdoba*



LA VACUNACIÓN FRENTE A LA RABIA

Dra. Rosa M López Gigosos
Profesora de Medicina Preventiva y Salud pública.
Universidad de Málaga

"Cero muertes humanas por rabia transmitida por perros para 2030".

- El Lyssavirus europeo (EBLV-1) está circulando entre los murciélagos insectívoros de distintas especies y se ha detectado en varias zonas de España, con notificación de mordeduras a personas que han requerido protocolo post-exposición (casos de Huelva y Valladolid).

- Es una zoonosis causada por un virus neurotrópico del género Lyssavirus. El virus se transmite de animal a humano por mordedura, arañazo o exposición directa de las superficies mucosas a la saliva de un animal infectado. Todos los mamíferos son susceptibles a la rabia, pero solo unas pocas especies son importantes como reservorios de la enfermedad (perros, algunos otros carnívoros y murciélagos). La transmisión de la rabia de persona a persona es rara y se informa principalmente en el contexto de trasplantes de tejidos y órganos sólidos. El virus de la rabia llega al cerebro por propagación centrípeta mediada por transferencia transneuronal retrógrada, y una vez que aparecen los signos clínicos, la enfermedad casi invariablemente progresa a una encefalitis fatal.
- La aparición de los síntomas clínicos de la rabia y la muerte se puede prevenir mediante una profilaxis posterior a la exposición (PEP) adecuada que incluya vacunas y, si es necesario, inmunoglobulina antirrábica (RIG). Causa decenas de miles de muertes anuales en todo el mundo (el 99% por mordedura de perros), en Asia y África. La interrupción de la transmisión es factible mediante la vacunación de perros y la prevención de mordeduras de perros. Actualmente, el riesgo de rabia autóctona en España se limita al contacto con murciélagos, que se han encontrado regularmente infectados con lyssavirus, o al contacto con animales rabiosos importados ilegalmente de países donde la rabia es enzoótica (principalmente en el norte de África).
- La rabia es una de las Enfermedades Tropicales Desatendidas (ETD) que afecta predominantemente a las **poblaciones más vulnerables**. Causa \approx 60.000 muertes anuales. Aproximadamente el 80% de los casos humanos ocurren en **áreas rurales**, con acceso local limitado a productos biológicos antirrábicos. Más del 95% de las muertes humanas ocurren en las regiones de **Asia y África**. El manejo de una exposición a la rabia (coste promedio de la profilaxis posterior a la exposición (PEP) de la rabia se estima en un promedio de **US\$ 108**. Anualmente la rabia consume 8.6 mil millones de \$. La **vacunación de los perros** es la estrategia más rentable para prevenir la rabia en las personas.

LA RABIA

Countries and areas classified as no, low, medium and high risk of circulation of RABV and other lyssaviruses



WHO Expert Consultation on Rabies, third report, Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO Technical Report, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.



- Un mayor enfoque en la vacunación masiva de perros podría eliminar la enfermedad en su origen, reduciendo la necesidad de la costosa PEP y previniendo la gran e innecesaria carga de mortalidad en las comunidades en riesgo.
- ¿Cuáles son, en la actualidad, las recomendaciones y las pautas de vacunación frente a la rabia en las personas?
 - Vacunación frente a la rabia en personas. La OMS recomienda solo vacunas antirrábicas producidas en cultivos celulares y vacunas a base de huevos embrionados (CCEEV) con una potencia de al menos 2,5 UI por vial.
 - Cada año se administran vacunas de RABIA a **30 millones de personas**, lo que evita cientos de miles de muertes.
 - Las **mismas vacunas** se usan para inmunizar a las personas después de una exposición o antes de la exposición a la rabia (menos común). Y las dosis para **niños y adultos** son iguales.
 - Se considera que el título de anticuerpos neutralizantes frente

Las cuatro vacunas antirrábicas actualmente precalificadas por la OMS

Table. Summary of rabies vaccine characteristics

Commercial name (Manufacturer)	Pharmaceutical form	Carrier	Type of vaccine adjuvant (VAD)	Shelf life
ChoroRab [®] (Serafin) (ChonoBiotec Vaccines)	Lipid-based	Water	VVM20	48 months at 2-8 °C
RABVAG [®] SP (Serum Institute of India)	Lipid-based	Water	VVM20	36 months at 2-8 °C
VoorRab [®] NP (Castle Health Care)	Lipid-based	Water	VVM20	36 months at 2-8 °C
VORCINAB [®] (Sanofi Pasteur)	Lipid-based	0.4% sodium chloride	None	36 months at 2-8 °C



Estabilidad de las vacunas antirrábicas
EVITAR cambios durante un ciclo de vacunación contra la rabia, pero es aceptable si dicho cambio es necesario.

Las vacunas antirrábicas de tejido nervioso deben suspenderse en favor de las CCEEV.

al virus de la rabia $\geq 0,5$ UI/ml confiere protección.

- La gravedad de la enfermedad y la necesidad de tratamiento inmediato prevalece sobre toda contraindicación. Los tratamientos inmunosupresores pueden interferir con la producción de anticuerpos y ocasionar fallo vacunal. Es recomendable realizar una prueba serológica de 2 a 4 semanas después de la última dosis vacunal.
- La administración **intradérmica** de la vacuna frente a la rabia, es más coste-efectiva y, es segura e inmunogénica. La concentración de **células presentadoras de antígeno** en la dermis es la responsable de la fuerte respuesta inmunológica a la vacuna administrada por vía intradérmica, con una cantidad de antígeno inyectado menor. Para la vía intradérmica, una dosis corresponde a 0.1 ml de cualquiera de las vacunas.

LAVADO ABUNDANTE DE LA HERIDA ... INMUNOGLOBULINA ANTIRRÁBICA HUMANA

ANTES ...

- A) PrPEs, un programa de **3 dosis IM** en 1 sitio de inyección 0, 7, 21/28
 B) PEP
5 dosis IM en 1 sitio de inyección los días 0, 3, 7, 14 y 28
 régimen de Zagreb de **4 dosis** (2 dosis IM en 2 sitios de inyección el día 0 + 1 dosis IM en 1 sitio los días 7 y 21).
 ID de la Cruz Roja Tailandesa en 2 sitios durante 4 visitas a la clínica los días 0, 3, 7 y 28.

**VACUNA DE RABIA:
POST-exposición**

VACUNA ANTIRRÁBICA HUMANA* 1,2 ml contiene: Virus de la rabia Inactivado, virus Wilder Rabies PWR18 (203 042 22 14)
 MABIP® 1,2 ml contiene: Virus de la rabia Inactivado, cepa Flury DP13 14

Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018



- OMS (2018) varios regímenes de vacunación post-exposición (PEP) se consideran seguros y eficaces:
- DOSIS IM (vial de 1 ml)**
- + Cuatro dosis por vía IM: Una dosis los días 0, 3, 7 y 14 o 28.
 - + Cuatro dosis por vía IM: Dos dosis el día 0, y una dosis los días 7 y 21.
- DOSIS ID (0,1 ml)**
- + La administración de seis dosis por vía ID los días 0 (dos sitios), 3 (dos sitios) y 7 (dos sitios).

La gravedad de la enfermedad y la necesidad de tratamiento inmediato prevalece sobre toda contraindicación.

Los tratamientos inmunosupresores pueden interferir con la producción de anticuerpos y ocasionar fallo vacunal. Es recomendable realizar una prueba serológica de 2 a 4 semanas después de la última dosis vacunal.

**VACUNA DE RABIA:
PRE-exposición**

VACUNA ANTIRRÁBICA HUMANA* 1,2 ml contiene: Virus de la rabia Inactivado, cepa Wilder Rabies PWR18 (203 042 22 14)
 MABIP® 1,2 ml contiene: Virus de la rabia Inactivado, cepa Flury DP13 14

Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018



- OMS (2018) varios regímenes de vacunación pre-exposición (PrEP) se consideran seguros y eficaces:
- Vía IM: 1,0 ml en personas de todas las edades.**
- + La administración de **dos dosis por vía IM, una dosis el día 0 y otra dosis el día 7.**
- Vía ID: 0,1 ml en personas de todas las edades.**
- + La administración de **cuatro dosis por vía ID los días 0 (dos sitios) y 7 (dos sitios).**
- Si persiste un alto riesgo, se administra una dosis de refuerzo a partir de los 12 meses de las dosis iniciales (más efectivo a los cinco años o más después de la pauta de pre-exposición). Solo una vez.

**VACUNA DE RABIA:
POST-exposición en personas primovacuadas**

Rabies vaccines: WHO position paper – April 2018



- OMS (2018) varios regímenes de vacunación post-exposición (PEP) en personas con vacunas pre-exposición:
- DOSIS IM (vial de 1 ml)**
- + Dos dosis por vía IM: Una dosis el día 0 y otra el día 3.
- DOSIS ID (0,1 ml)**
- + La administración de **cuatro dosis por vía ID el día 0.**
 - + La administración de **dos dosis por vía ID el día 0 y el día 3.**

- ¿Qué novedades hay en la planificación de la vacunación de rabia a nivel mundial desde un enfoque “ONE HEALTH”?
- Mejor acceso a PEP, especialmente para los más pobres, así como la vacunación masiva de perros, mejores herramientas de notificación y vigilancia de enfermedades y educación comunitaria y divulgación.

vet
MÁLAGA
VETSUMMIT

ZOONOSIS Y ENFERMEDADES EMERGENTES

4-5 NOVIEMBRE 2022
Hotel Melilla Puerto

Mesa Redonda 3. Rabia
Moderadora: Laura Callejón Morán

Ponentes

Rosa María López Gigosos
Profesora de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.
Ex directora del Centro de Vacunación Internacional

Juan Emilio Echeverría
Investigador Científico. Centro Nacional de
Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Rafael Serrano Romero
Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de Melilla

Rafael Jesús Astorga Márquez
Catedrático de Sanidad Animal Facultad de Veterinaria Universidad de Córdoba




¿CUÁL ES LA SITUACIÓN DE RIESGO EPIDEMIOLÓGICO EN ESPAÑA?

- España (territorio peninsular e islas) se encuentra libre de rabia terrestre desde 1978, a excepción del caso importado de Marruecos declarado en junio de 2013.
- Ceuta y Melilla comunican anualmente ‘casos esporádicos’ (...) de rabia en perros, gatos y caballos.
- La entrada y/o comercio ilegal de animales menores de 3 meses y 21 días sin vacunar, procedentes de países de la UE y/o países terceros con rabia endémica, constituye un altísimo riesgo sanitario.



el FARO Melilla

RABIA EN MELILLA

Caso nº 12 Melilla (24-10-2022)

Melilla: una ciudad rabiosamente impune

En el momento de redactar esta carta abierta, una comisión que entre el 7 de junio no hay ningún veterinario municipal trabajando en Melilla. Todos están de baja laboral.

— Juan Carlos Díaz Rodríguez

Nuevo caso de rabia en un perro encontrado cerca del centro Infantil del Colegio España

El animal era de tamaño medio y pelo entre negro y canela, que fue capturado el pasado día 20.

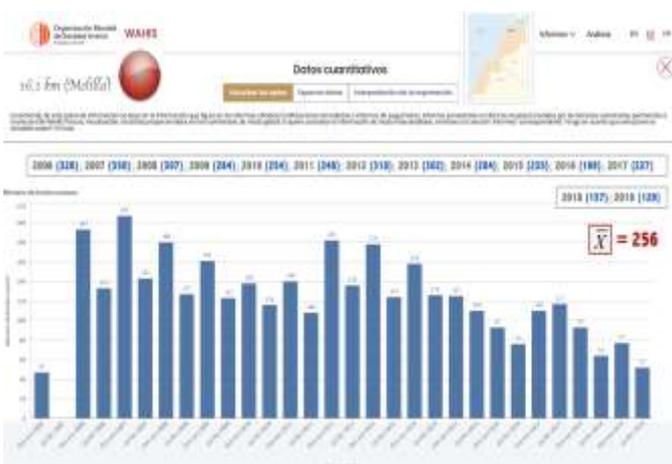
— Redacción El Faro

¡ Perro vagabundo y aparentemente enfermo a 150 mts del centro de Melilla, cerca del Parador de Turismo y a 300 mts de una colonia felina !
(i) Muere a veterinaria en un plé por defensa de su perro. Estaba vacunada como es preceptivo en Melilla y ahora recibe dosis de recuerdo.
(ii) Muere a un perro en cuello. Estaba vacunado de rabia hace 1 año y 3 meses (problema), según plan de contingencia lo mantendrán en observación 3 meses.

- Confirmación de casos de **rabia en perros procedentes de Marruecos** que han desarrollado la enfermedad al llegar a Europa después de pasar por España (p. ej. Alemania, Holanda, Francia).
- El **creciente desplazamiento de personas** a países endémicos de rabia (más de 150 según datos de la OMS) incrementa el riesgo de zoonosis.
- Las **recientes crisis migratorias en Ucrania**, países de Oriente Medio y/o africanos que implican movimientos de personas y en muchos casos de animales (mascotas), incrementan el riesgo de difusión de zoonosis.
- El Lyssavirus europeo (EBL-1) está circulando entre los **murciélagos de distintas especies** y se ha detectado en varias zonas de España.

¿QUÉ DATOS EXISTEN SOBRE COBERTURA VACUNAL FRENTE A RABIA EN LAS DIFERENTES CCAA?

- Aragón (Zaragoza): primovacunación 3 meses y revacunación anual. Sólo perros. Datos 2015 = 63,8%
- País Vasco (Bizkaia). Vacunación voluntaria. Datos 2016 = 18,6%
- Navarra: primovacunación 3 meses y revacunación bienal. Sólo perros. Datos Periodo 2008-2015 = 32,5%
- Valencia (informe 2019): Vacunación obligatoria. En el periodo 2017-2019 el porcentaje de vacunación fue del 59,2%.
- Galicia (Informe 2020): vacunación voluntaria. En el bienio 2018-2019 el porcentaje de vacunación fue de 9,5%.
- Cataluña (informe 2022): vacunación voluntaria. En el periodo 2019-2021 el porcentaje de vacunación fue de 11,6%.



Ante esta situación ... **Recomendamos la aplicación de una política sanitaria de sentido común basada en protocolos homogéneos de vacunación anual obligatoria en todo el territorio nacional a perros, gatos y hurones y que incluyan las CCAA de Galicia, Asturias, País Vasco y Cataluña.**

Desde el 10 de octubre de este año, la Comunidad Autónoma de Euskadi ha establecido la vacunación antirrábica obligatoria de la especie canina (Orden 30 noviembre de 2022, BOPV).



Asimismo, las CCAA de Asturias y Cataluña se encuentran en proceso de tramitación de esta regulación.

¿CUÁLES SON LOS PRINCIPALES ARGUMENTOS QUE JUSTIFICAN UNA VACUNACIÓN ANUAL OBLIGATORIA EN PERROS, GATOS Y HURONES EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL?

- Para conseguir una **inmunidad de colectivo** con repercusión directa en la prevención de la enfermedad humana, y tal como instan las autoridades sanitarias (OMS y OMSA), se necesita una cobertura vacunal del 70% en animales.
- La vacunación frente a rabia es un **acto de salud pública**. La vacunación anual obligatoria permite el **registro de datos sanitarios** (inspección física, constantes vitales, análisis bucodental, análisis sanguíneo y coprológico), así como la **observación y control de posibles zoonosis potenciales** (Leishmaniosis, dermatofitosis, dirofilariosis, etc).
- La normativa europea establece que la rabia es una **EDO de obligada vigilancia epidemiológica, sistema de identificación y vacunación obligatoria (Directiva 2003/99/CE)**.
- La **identificación animal obligatoria se hace imprescindible**, ya que de otra manera no se puede controlar el porcentaje de vacunación, siendo además una exigencia del

Reglamento Europeo 576/2013 (ANEXO III), indicando que la fecha de administración de la vacuna no puede preceder a la fecha de aplicación del transponder de identificación.

- **El sistema estatal de registro de datos (REIAC) invita a la coordinación** en materia de censos de identificación de animales de compañía para que exista una verdadera intercomunicación que ayude a combatir el problema de la rabia.
- Aunque la mayoría de los **productos vacunales** frente a la rabia especifican una inmunidad de 1-3 años, en general las **vacunas inactivadas no alcanzan ni de lejos el 100% esa protección**, por lo que parte de la población canina quedaría parcialmente expuesta; este hecho, unido a los potenciales fallos vacunales dependientes del hospedador, recomiendan reducir ese margen a la anualidad, asegurando así un mejor control sanitario preventivo de las mascotas.
- **Es fundamental la colaboración sanitaria y administrativa con Marruecos, país endémico de Rabia.** El riesgo de sufrir una importación de rabia en España desde el norte de África es real y creciente. Por tanto, es imprescindible mantener la vacunación obligatoria de animales domésticos en todo el territorio nacional, así como la vigilancia epidemiológica, siendo el profesional veterinario el auténtico protagonista para ambas actuaciones sanitarias.
- Además de la aparición de un caso/brote de rabia en animales, no debe olvidarse su carácter zoonótico; **la rabia es una enfermedad indefectiblemente mortal para los humanos, que justifica un programa integral de vigilancia y control en los animales: ‘Sanidad Animal al servicio de la Salud Pública’.**



ZOONOSIS Y ENFERMEDADES
EMERGENTES

4-5 NOVIEMBRE 2022
Hotel Melilla Puerto

Mesa Redonda 3. Rabia

Moderadora: Laura Callejón Morán

Ponentes

Rosa María López Gigosos

Profesora de Medicina Preventiva y Salud Pública,
Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga,
Ex directora del Centro de Vacunación Internacional

Juan Emilio Echeverría

Investigador Científico, Centro Nacional de
Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Rafael
Serrano Romero

Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios
de Melilla

Rafael Jesús
Astorga Márquez

Catedrático de Sanidad Animal Facultad de
Veterinaria Universidad de Córdoba

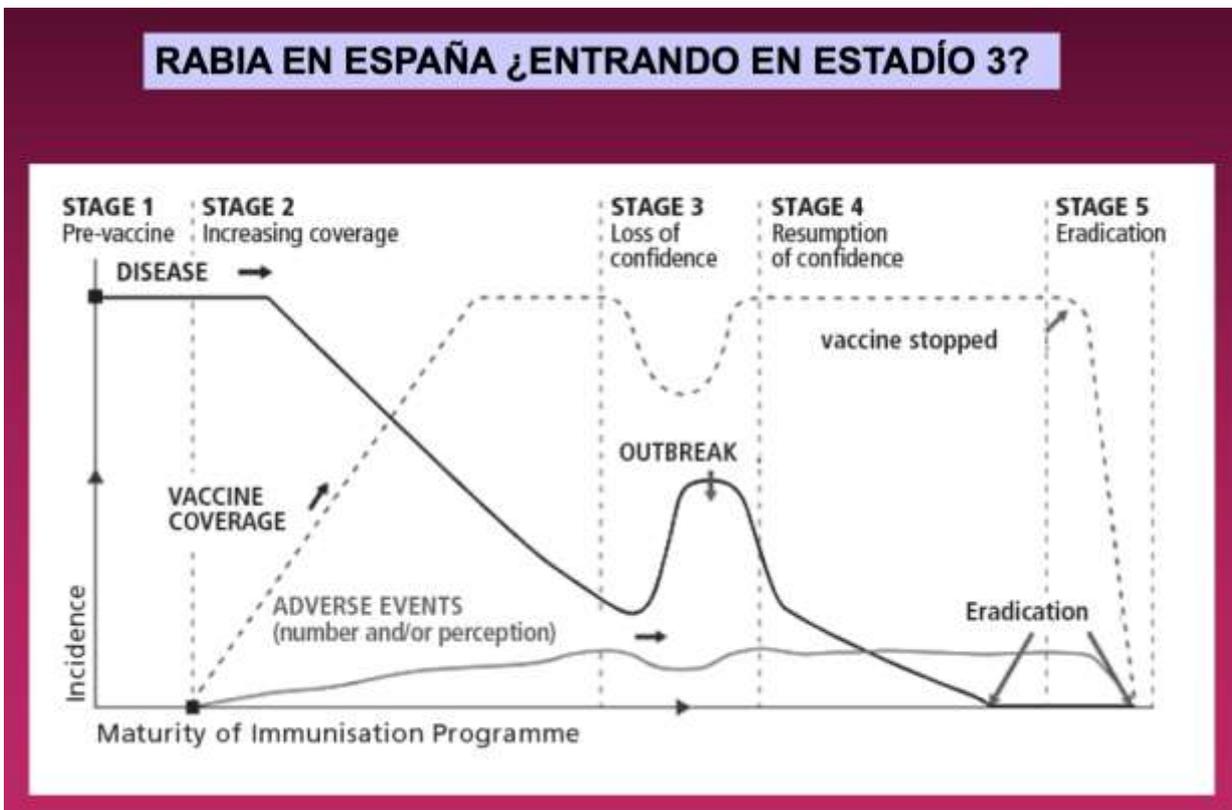


- La rabia es causada por los **lisavirus**, microorganismo con morfología de bala, nucleocápside helicoidal, ARN monocatenario, de polaridad negativa y no segmentado
- ¿Dónde viven los lisavirus?
 - **Hospedador ocasional:** es el que es susceptible de ser infectado pero que no es capaz de mantener una cadena efectiva de transmisión, resultando una vía muerta epidemiológica. Cualquier mamífero puede ser hospedador ocasional de lisavirus.
 - **Reservorio:** es el hospedador que es capaz de mantener una cadena efectiva de transmisión manteniendo el virus en la naturaleza. Solo los murciélagos (Orden *Chiroptera*) y los carnívoros (Orden *Carnivora*) pueden serlo.
 - **-Reservorio ancestral:** es el hospedador o grupo de hospedadores que alberga una diversidad particularmente alta de un grupo de Virus, y que se considera el reservorio de sus ancestros evolutivos. Se considera que los murciélagos son los reservorios ancestrales de los lisavirus.
- Solo los lisavirus del **filogrupo I** son cubiertos por la vacuna. Afortunadamente, casi todos los que han demostrado capacidad para infectar al hombre son del filogrupo I.



- **Vigilancia de rabia animal. Aproximaciones:**

- **Pasiva.** Se realiza sobre animales sospechosos.
 - Que han mordido a una persona que ha acudido al médico.
 - Que han sido llevados a un veterinario (clínica o CR de fauna salvaje).



- **Activa.** Se realiza en animales sanos capturados en campo (generalmente murciélagos) y cadáveres de animales recogidos en campo.
- **¿Cómo cree que se podría mejorar la vigilancia de la rabia en España?**
- Generar más y mejores indicadores animales domésticos analizados (animales sometidos a observación y coberturas vacunales).

RABIA: CASOS MELILLA DESDE 1983

PERROS	123
GATOS	3
CABALLOS	2
ZORROS	1

129 CASOS

AÑO	CASOS	ESPECIES	PROPIETARIO	VACUNADOS
1983	2	Perros	Sin datos	Sin datos
1985	14	13 Perros / 1 Gato	Sin datos	Sin datos
1986	3	3 Perros / 0 Gatos	Sin datos	Sin datos
1987	3	3 Perros	Sin datos	Sin datos
1988	3	3 Perros	Sin datos	Sin datos
1989	1	Perro	Sin datos	Sin datos
1990	8	8 Perros	Sin datos	Sin datos
1991	3	Perros	Vagabundos	N
1992	7	Perros	6 Vagabundos / 1 Propietario	0M / 1 Primovacunación
1993	4	Perros	Vagabundos	N
1994	2	Perros	1 Vagabundo / 1 Propietario	1M / 1 Primovacunación
1995	4	Perros	Vagabundos	N
1997	5	4 Perros / 1 Caballo	4 Vagabundos / 1 Propietario	0M / 1 Primovacunación / Caballo N
1998	4	Perros	Vagabundos	0M / 1 Primovacunación
1999	3	Perros	Vagabundos	N
2000	2	Perros	Vagabundos	N
2001	8	Perros	Vagabundos	N
2002	4	3 Perros / 1 Caballo	3 Vagabundos / 1 Propietario	0M / Caballo N
2003	1	Perro	Vagabundo	N
2004	1	Perro	Vagabundo	N
2005	1	Perro	Vagabundo	N
2008	1	Perro	Vagabundo	N
2009	2	Perros	2 Vagabundos / 1 Propietario	N
2010	7	Perros	Vagabundos	N
2012	4	Perros	3 Vagabundos / 1 Propietario	N
2013	6	5 Perros / 1 Zorro	5 Vagabundos / 1 Seleje	N
2014	4	4 Perros	Vagabundos	N
2015	6	5 Perros / 1 Gato	3 Vagabundos / 1 Propietario	N
2016	6	6 Perros	6 Vagabundos	N
2017	3	3 Perros	3 Vagabundos	N
2019	1	1 Perro	Vagabundo	N
2021	4	4 Perros	Vagabundos	N
2022	8	8 perros	7 vagab / 1 propiet	N
TOTAL	129			

DATOS ACTUALES

En RAI A hay registrados más de 1.2 millones de animales (pe,ga,hur), y se prevee que se vacunen la mitad de ellos, 1.1 millones.

Respecto a las agresiones, en Almería xej., durante el año 2021 se registraron 513 agresiones, el 80% ha sido por perros y el 19% por gatos.

El resto han sido Ratas, Hurones, Conejos y Quirópteros.

De los agresores, el 64% de los perros y el 94% de los gatos estaban sin vacunar.

De estos datos se puede concluir que solo haciendo campañas de concienciación, tanto desde los organismos públicos (ayuntamientos, gobernación, centros veterinarios, organizaciones colegiales,...) como privados, acerca de la obligatoriedad de identificar y vacunar de Rabia a los animales de compañía, se podría conseguir el grado de inmunización necesario para prevenir un brote de Rabia en nuestro país.

La rabia en Melilla

Datos y situación actual



Rafael Serrano Romero
Presidente del ICOV Melilla



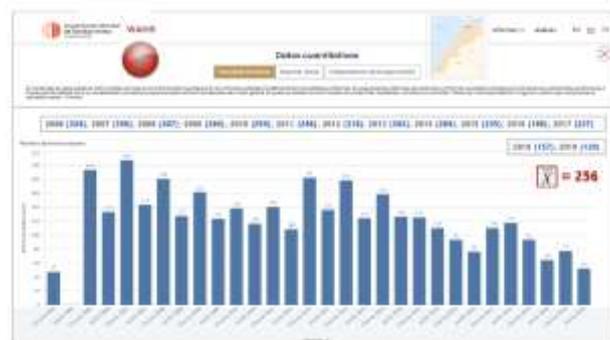
Casos declarados de rabia en Argelia

Fuente OMSA



Casos declarados de rabia en Marruecos

Fuente OMSA



- Ceuta y Melilla comunican anualmente 'casos esporádicos' de rabia en perros, gatos y caballos. Desde 1983 hasta la fecha de redacción de este informe, Melilla ha registrado un total de 129 casos de rabia en diferentes especies animales (perros, gatos, caballos, zorros). Además, los datos más recientes nos informan que desde septiembre de 2021 hasta la fecha, Melilla ha notificado 9 casos de rabia (8 perros asilvestrados y 1 perro con propietario); desarrollando uno de ellos la enfermedad después de un período de incubación de 4 meses (noviembre 2021-marzo 2022)

Recomendaciones (Informe de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental. RACVAO. Cortesía del Dr. Antonio Villatoro)

1. Todas las políticas migratorias establecidas a cualquier nivel de las administraciones públicas deberían estar interrelacionadas con las políticas de salud animal, considerando el importante número de mascotas que suelen acompañar a estos movimientos de personas. Por tanto, los profesionales de la salud animal y sus entidades científicas deben ser un miembro activo y participar en estas discusiones y acciones políticas.
2. Este aspecto debería estar enfocado bajo una perspectiva One Health (salud animal, salud humana y medio ambiente), donde independientemente de los aspectos sanitarios se incluyen otros ámbitos como el bienestar animal, el bienestar emocional de los propietarios, etc.
3. Creemos que una buena medida que agilice y haga más fácil la aplicación de todas las normativas vigentes para el veterinario clínico de primera línea, pasaría por emplear a los Colegios de Veterinarios como órganos coordinadores entre el veterinario clínico y la administración pública. La creación dentro del Colegio de un coordinador de zoonosis permitiría un acceso más rápido, fácil y organizado a los mecanismos establecidos.
4. Asumido este papel, el Colegio debería de aprovecharlo para completar e implementar algunas medidas que creemos son puntos críticos y cuya mejora podría ayudar a un mejor funcionamiento de todas las estrategias y protocolos existentes. Estas medidas se basan principalmente en estrategias de formación e información, logísticas y de potenciación de la vacunación.
5. Se necesitan pautas de comunicación precisas y simples para informar al público propietario de mascotas sobre la importancia de las zoonosis tanto sobre su salud como la de sus propios animales. En este aspecto es fundamental comunicar al propietario que el veterinario es un “amigo” fundamental para garantizar la salud tanto a nivel animal como humano.
6. Para una gestión mucho más eficaz de este tipo de políticas de control, o frente al manejo de zoonosis recomendaríamos crear un comité de expertos en salud animal y entidades científicas, que, frente a cualquier alarma, se adelantara a las circunstancias y emitiera informes prácticos de como debería ser abordada la crisis. Es una de las maneras de reivindicar y poner en valor el papel del veterinario como garante de la salud pública.

Se manifiestan una serie de recomendaciones específicas centradas en cuatro aspectos que creemos que son fundamentales: Formación, logística, prevención y financiación, visto desde el punto de vista del veterinario clínico y coordinado a través de los Colegios de Veterinarios como intermediarios en la gestión del tema.

PUNTO 1: FORMACIÓN

1) Formación veterinarios

a) Importancia del recordatorio de la sintomatología clínica

Es frecuente que veterinarios peninsulares e insulares no tengan interiorizada la rabia entre sus posibles diagnósticos, al encontrarse con síntomas o signos como cojeras, paresia, cambios en el ladrido, estrabismo o automutilaciones que pueden ser comunes a otras enfermedades, lo que, unido a la erradicación de la enfermedad en España excepto casos en Ceuta y Melilla, hacen difícil la presunción en su diagnóstico.

Es por esto, y por la cada vez más posible llegada de animales de zonas endémicas, por lo que pretendemos alertar acerca de la rabia y sus signos clínicos que con frecuencia aparecen en estadios finales de la enfermedad, cuando el animal ya es transmisor con anterioridad.

No hay que olvidar que es una enfermedad de evolución lenta y poco contagiosa (lo que facilita la adopción de medidas de prevención efectivas), y que requiere siempre, ante un animal sospechoso, la instauración de un período de observación que puede oscilar entre los 14 días para animales mordedores y los 3 o más meses para animales provenientes de zonas endémicas. (Gráfico 1)

Es importante insistir que no se puede confirmar la presencia de la enfermedad solo y exclusivamente por los signos clínicos presentes en el animal, por lo que la observación y la evolución clínica nos puede hacer sospechar de la enfermedad. Insistir en que el periodo sintomatológico puede durar dos o 3 días, si bien en la rabia muda, los síntomas pueden aparecer en el último día antes de la muerte del animal. (Gráfico 2)

b) Importancia del recordatorio de los protocolos y medidas protectoras e higiénicas durante la exploración. (Protocolos de bioseguridad).

Estas medidas deberían de ser de obligado cumplimiento para TODO el personal de establecimientos clínicos veterinarios y personal de manejo de sospechosos. Incrementar la formación en Bioseguridad ayudaría también a concienciar sobre el problema y serviría como modelo para otras zoonosis.

Estas medidas deben de extremarse frente a una mordedura o agresión por parte de un animal sospechoso. (Gráfico 3)

En caso de ser necesaria la necropsia, extracción del encéfalo o extracción de muestras, sería recomendable de que los Colegio profesionales tuvieran profesionales adscritos específicamente formados para esta técnicas de alto riesgo, los cuales deberían de estar convenientemente vacunados contra la rabia.

2) Formación propietarios.

La formación de los propietarios es un aspecto fundamental en la lucha contra esta enfermedad. La no convivencia con la enfermedad, por la falsa creencia de ser una enfermedad de países lejanos, es un aspecto muy negativo que debemos de revertir.

Para ello, sería muy interesante campañas de sensibilización de los propietarios de las mascotas, y del personal que trabaja en las protectoras de animales, ya que son el primer eslabón básico para que todo el sistema pueda funcionar. Un propietario informado es un propietario colaborador. Creemos que esta campaña de sensibilización de los propietarios debería tener unos objetivos muy concretos:

a) El veterinario como amigo y garante de salud.

Hacer comprender que el veterinario es el mejor amigo de su mascota y suyo, ya que va a ser el garante tanto de la salud como del bienestar del animal, y por ende, de la suya y de su familia. Lemas como “Déjanos aconsejarte” o “Su salud es la tuya” reflejarían un poco esta idea.

Actualmente la profesión veterinaria trabaja bajo la presión de una “excesiva humanización” de los animales, donde determinados colectivos y lobbies anteponen la salud pública frente a determinadas medidas sanitarias de un animal. Es importante no ignorar la actual tendencia de que, para evitar un posible daño a los animales, se lleve a su ocultación en estas situaciones a los controles sanitarios o evadir determinadas medidas de gran importancia en salud pública.

Importante, por tanto, formar e informar tanto a los propietarios como a los colectivos más díscolos, para incrementar la confianza en los veterinarios y que nos permita poder aplicar la normativa garantizando la defensa del animal en todo momento.

Asimismo, tanto en la Ley 11/2003 de protección de los animales, en su capítulo I (artículo 8) relativo a medidas sanitarias, como en el anteproyecto de ley de protección, derechos y bienestar de los animales en sus disposiciones generales (artículo 2), instan a promover campañas de identificación y vacunación responsable de los animales, entre otros. A mayor abundamiento, el anteproyecto de ley anteriormente citado prevé en su capítulo II (artículo 35) la obligatoriedad de haber realizado previamente un curso de formación acreditado para la tenencia de perros, y cuyo contenido se determinará reglamentariamente. Es por ello que sería de vital importancia, que dicha formación, no solo en protección y bienestar, sino también en sanidad animal, fuese gestionada a través de los Colegios Veterinarios y sus entidades científicas asociadas.

b) Trascendencia de la rabia e importancia de la vacunación como medida preventiva.

A pesar de la importancia de la rabia como zoonosis, desde el punto de vista no solo de los propietarios sino también de algunas administraciones públicas, la rabia es vista como una enfermedad exótica y lejos de nuestro ambiente.

Como en otro tipo de estrategias que han conseguido su implantación en la clínica veterinaria habitual con gran repercusión en salud pública, y en concordancia con el punto

anterior, es muy importante mentalizar e informar al propietario sobre la importancia que la rabia tiene tanto para la salud de su mascota como para la propia sanidad pública, y que la vacunación es una de las armas más eficaces para su prevención.

Determinadas Organizaciones Internacionales (FAO, OMS y OIE) están trabajando para acabar con la rabia canina y así eliminar la enfermedad en la población humana. Para ello se ha establecido el objetivo de llegar a eliminar las muertes humanas por rabia para 2030 bajo la campaña ZERO BY 30. Aprovechando la misma sería una buena base reivindicar el papel de los veterinarios como sanitarios fundamentales en salud pública.

3) Formación cuerpos de seguridad del estado.

COORDINACIÓN: ¿Que exigir, como actuar, medidas preventivas, protocolo?

Las fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado (no solo los presentes en Puertos y/o Aeropuertos), así como las policías Autonómicas y Locales, pueden verse en la necesidad de gestionar la llegada o el control de animales indocumentados o de origen al menos incierto. Por ello, consideramos que generando un procedimiento de actuación conciso y claro en esas circunstancias, facilitaría la simplificación de los protocolos dotándolos de la inmediatez que necesitan.

Además, es preciso instaurar un adecuado plan de formación dirigido a estos colectivos, de manera que sepan qué requerimientos son necesarios en los pasaportes de los animales de compañía. En una palabra, que hay que comprobar al inspeccionar un pasaporte animal. Tarea formativa que también estaría en manos de los veterinarios y que deber ser concisa, clara y eficaz.

PUNTO 2. LOGÍSTICA

1) Instaurar centros de recepción de animales.

- Concretamente, con motivo de la entrada en funcionamiento del Centro de Recepción, Atención y Derivación de refugiados ucranianos de Málaga en el Palacio de Ferias y Congresos, y considerando el importante número de mascotas que viajan con ellos, sería interesante que entre las instalaciones previstas se pudiera habilitar un servicio veterinario para centralizar todos los controles de identificación, sanidad y registro de las mascotas que los acompañen.

Se trata de un servicio de Prevención y Salud Pública, habilitado al efecto ante unas circunstancias excepcionales, máxime teniendo en cuenta la alta tasa de prevalencia de rabia en este país, y la manera excepcional de entrada de sus mascotas.

De esta manera se haría mucho más humano y eficaz el registro de las mascotas y su control sanitario.

Aun así y a pesar de las buenas intenciones institucionales, no es infrecuente que bien a través de iniciativas privadas o por ciertas ONGs, se facilite el traslado de refugiados y sus mascotas sin un control sanitario adecuado, es por lo que sería necesario un adecuado protocolo de actuación.

2) Instaurar centros de cuarentena en cada provincia o estrategias bien definidas de cuarentena domiciliaria.

La cuarentena domiciliaria bien regulada y estructurada, supone un aspecto muy interesante en el control de los animales, teniendo en cuenta el papel tan importante desde el punto de vista emocional que actualmente suponen las mascotas para muchas de las personas a las que acompaña.

Por otro lado, desde el punto de vista del bienestar animal, disminuimos el estrés para el animal y el propietario, minimizando los cambios de su ambiente habitual.

En el caso de no existir un centro de observación dependiente de la administración se debería coordinar con residencias que puedan, en caso de necesidad albergar animales en cuarentena y siempre deberán contar con un veterinario adscrito al programa o permitir el acceso a las instalaciones a uno que si lo este.

3) Los Colegios de Veterinarios como coordinadores sanitarios.

Los colegios de veterinarios deberían de jugar un papel central en todo el mecanismo de coordinación de control entre las administraciones públicas y los veterinarios clínicos adscritos.

Para ello proponemos la creación de un coordinador por parte del Colegio de veterinarios, encargado de la recepción de todos los datos de los animales recepcionados / intervenidos y que a través del mismo colegio informar a la OCA/Administración pública.

La OCA/Administración pública se pondrá en contacto con el coordinador del Colegio de Veterinarios correspondiente el cual informara al veterinario clínico responsable del seguimiento (tanto veterinarios adscritos o como responsables del centro de acogida), El veterinario responsable será el encargado de realizar las tareas de vacunación a la llegada, control documental e identificación y registro, así como el seguimiento semanal del estado clínico del animal y extracción de sangre para titulación de anticuerpos de rabia (el envío de la sangre a Santa Fe lo debe realizar los servicios veterinarios oficiales de la Oficina Comarcal). De todas estas labores se mantendrá informado de todo al coordinador del Colegio que a su vez con la periodicidad establecida cursará informe a la OCA/Administración.

La ventaja de este sistema es que las comunicaciones con los veterinarios oficiales se establecerán siempre a través del coordinador del Colegio de Veterinarios evitando de esta manera la saturación de información y una mejor coordinación. El Colegio Veterinario podría por tanto asesorar al veterinario clínico (resolver dudas), proveerlo de protocolos de

actuación eficaces, y facilitarle la documentación oficial necesaria para los análisis pertinentes.

PUNTO 3. PREVENCIÓN

Se deberá siempre que sea factible, poder realizar una trazabilidad de los lugares donde ha estado alojado el animal, personas de contacto, así como animales con los que ha convivido durante el periodo de cuarentena.

Los animales con los que pueda tener relación el animal en centros de observación o casas de acogida siempre deberán estar correctamente vacunados al menos 21 días previos el contacto.

a) Vacunación.

Debemos contemplar diferentes situaciones epidemiológicas (fuente protocolo OCV):

1) Animal vacunado en Ucrania

a) Revacunación y extracción de sangre para titulación de anticuerpos neutralizantes de rabia.

b) Envío de muestra sanguínea al Laboratorio Central de Sanidad Animal de Santa Fe para titulación de anticuerpos neutralizantes. En espera del resultado de la titulación, el animal se mantendrá en aislamiento domiciliario con el propietario.

c) Resultados primera titulación: (i) favorable ($\geq 0,5$ UI/mL): aislamiento domiciliario del animal hasta completar un periodo de 3 meses desde la extracción de sangre; (ii) desfavorable ($< 0,5$ UI/mL): nueva titulación a los 30 días y permanencia en cuarentena en centro de acogida.

d) Resultados segunda titulación: (i) favorable: aislamiento domiciliario del animal hasta completar un periodo de 3 meses desde la primera extracción de sangre; (ii) desfavorable: revacunación a los 2 meses de la anterior vacuna, permanencia en el centro de acogida y nueva titulación de anticuerpos pasados 30 días desde la segunda vacunación.

e) Resultados tercera titulación: (i) favorable: aislamiento domiciliario del animal hasta completar un periodo de 3 meses desde la primera extracción de sangre; (ii) desfavorable: se completará la cuarentena en el centro por un periodo máximo de 6 meses desde la primera extracción de sangre.

2) Animal vacunado en el tránsito por la Unión Europea hasta llegar a España (p. ej., Polonia)

a) Extracción de sangre para titulación de anticuerpos de rabia pasados más de 30 días desde la vacunación. Permanencia del animal en cuarentena en centro de acogida a la espera de resultados.

Titulación favorable: aislamiento domiciliario del animal hasta completar un periodo de 3 meses desde la primera extracción de sangre.

Titulación desfavorable: revacunación a los 2 meses y proceder de la misma forma que en el apartado 1.

3) Animal no vacunado

a) Vacunación: aplicación del protocolo de primovacunación de la Comunidad Autónoma Andaluza según Orden 10 de abril de 2010 (2 dosis separadas 30 días). Permanencia del animal en centro de acogida.

b) Transcurridos 30 días desde la finalización de la primovacunación (tras segunda dosis), extracción de sangre para titulación de anticuerpos neutralizantes.

c) Resultados primera titulación: (i) favorable: completará el periodo de cuarentena de 3 meses en centro de acogida; (ii) desfavorable: revacunación a los 2 meses y proceder de la misma forma que en los apartados 1 y 2.

Insistir en que la medida más barata y eficaz es siempre la prevención y en este aspecto la vacunación frente a la rabia juega un papel fundamental en todas estas estrategias.

Ciertamente sigue siendo un sinsentido, que en nuestro país existan estas diferentes políticas de vacunación frente a esta grave zoonosis. Es un punto fundamental para trabajar, y en donde las entidades académicas, universidades y colegios profesionales deben de aunar esfuerzos para conseguir este objetivo.

En este aspecto hay también que asesorar, mentalizar y saber comunicar las ventajas de la vacunación en las mascotas a los distintos propietarios para que desde este colectivo se exijan políticas de vacunación comunes.

b) Identificación

Es indudable que la identificación de todo el colectivo de animales susceptibles de padecer la rabia juega un papel fundamental entre todas las medidas estratégicas de control. Por ello sería muy interesante implementar al máximo todas estas medidas, y sobre todo, intentar estandarizar y homogeneizar los distintos formas de identificación existente entre las

distintas comunidades autónomas que permitiera de una forma rápida y eficaz el acceso a su base de datos.

Como ocurre en la vacunación, parece bastante ilógico que en nuestro país existan diferentes formas de identificación, lo cual complica aún más el objetivo para la cual se han creado.

c) Prevención en el entorno de vida del animal/propietario

Uno de los aspectos a tener en cuenta en la vigilancia de cualquier proceso infeccioso transmisible es el control de vectores y/o reservorios de la enfermedad, así como la cautela en la interacción del hombre y los animales domésticos con el medio ambiente. En este sentido, la rabia es una enfermedad en la que se hace imprescindible el control de plagas (ratas) en zonas urbanas, así como extremar las precauciones durante el desempeño de actividades cinegéticas como la caza u otras de interés paisajístico como el naturalismo o la espeleología, pues el principal reservorio del virus rábico son los animales salvajes.

4. Financiación.

Indicar que la responsabilidad y coste del funcionamiento de todas estas estrategias de control debe recaer sobre la administración correspondiente y no sobre la profesión veterinaria.

Deben de presupuestarse partidas específicas para este concepto.

5. Otros aspectos.

En zonas de alta incidencia de la enfermedad como pueden ser Ceuta y Melilla, estas medidas deberían ser complementadas con actuaciones más importantes como la vacunación antirrábica de colectivos como veterinarios clínicos, auxiliares de clínica, trabajadores de residencias, criaderos, protectoras o voluntarios.

Así mismo, la vacunación obligatoria de animales susceptibles de padecer la enfermedad, podría extenderse a colonias de gatos.

Es importante, el control de perros vagabundos o asilvestrados que constituyen un importante reservorio de la enfermedad dada su cercano contacto con animales de Marruecos a través de la línea fronteriza.

Debería considerarse así mismo en estas ciudades el control poblacional de colonias de gatos mediante campañas de esterilización continuadas que limiten el crecimiento derivado de los comportamientos actuales de colectivos proteccionistas.

-

Bibliografía

- Protocolo de actuaciones ante la llegada de animales de compañía procedentes de Ucrania. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. 2022

<https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/enfermedades/rabia/Rabia.aspx>

- Protocolo de actuación para animales procedentes de Ucrania. Consejo Andaluz de Veterinarios. 2022

<https://cacv.es/protocolo-de-actuacion-para-animales-procedentes-de-ucrania/>

- Guía practica para expertos para la red de expertos en rabia Cádiz-Málaga. 2021. Mario de la Cueva Escobar Rafael J. Astorga Márquez. Curso de rabia ColVets Cádiz y Málaga. Marzo 2021.

Legislación complementaria

- Ley 11/2003, de 24 de noviembre, de protección de los animales.
- Ley 8/2003, de 24 de abril, de sanidad animal.
- Real Decreto 526/2014, de 20 de junio, por el que se establece la lista de las enfermedades de los animales de declaración obligatoria y se regula su notificación.
- Orden de 14 de junio de 1976 por la que se dictan normas sobre medidas higiénico-sanitarias en perros y gatos de convivencia humana.
- Orden de 5 de diciembre de 1974 por la que se dictan normas complementarias al artículo 3.º del Decreto de 17 de mayo de 1952 respecto a la recogida de perros vagabundos.

Ponencia de Clausura Enfermedades infecciosas emergentes en la visión One Health

Santiago Vega García

*Catedrático de Sanidad Animal (Microbiología) de la Facultad CEU de
Valencia. Referente en One Health para España y Latinoamérica*



7. ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES EN LA VISIÓN ONE HEALTH.

DR. SANTIAGO VEGA GARCÍA

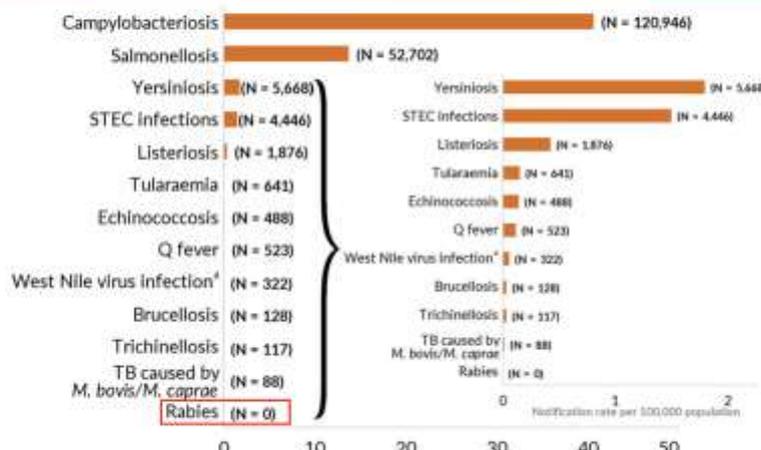
- El estado de los ecosistemas (Medio Ambiente) o salud ambiental es de vital importancia ya que está relacionada con todos los factores físicos, químicos y biológicos externos. Es decir, que engloba factores ambientales que podrían incidir en la salud y se basa en la prevención de las enfermedades y contaminantes que afectan la salud.
- El 23 % de las muertes están relacionadas con el medio ambiente. Esto representa unos 12 millones de muertes al año.
- Según un informe de la ONU las consecuencias del cambio climático podrían ser irreversibles sino frenamos nuestras emisiones antes de 2030.
- Una sola salud (One Health) es un enfoque integrado y unificador que pretende equilibrar y optimizar de forma sostenible la salud de las personas, los animales y los ecosistemas. Reconoce que la salud de los seres humanos, los animales domésticos y salvajes, las plantas y el medio ambiente en general están estrechamente vinculados y son interdependientes (declaración conjunta tripartita FAO, OIE, OMS y del PNUMA).
- Las enfermedades emergentes son aquellas que han aumentado su prevalencia en los últimos 20 años, son capaces de propagarse rápidamente, se desarrollan a partir de una especie/cepa o dentro de una nueva población y sinérgicamente con otras enfermedades de interés, así como las resultantes de re-emergencia o cepas resistentes.

- Los **factores causales** relacionados con la emergencia de las infecciones pueden clasificarse en:
 - Factores demográficos de comportamiento.
 - Factores tecnológicos.
 - Adaptación y cambio de los microorganismos.
 - Factores derivados del desarrollo económico y utilización de la tierra.
 - Comercio internacional.

- Origen infeccioso de las enfermedades emergentes (175 especies de géneros diferentes). Porcentaje de agentes causantes de enfermedades emergentes desde bacterias y rickettsias (30%), virus y priones (44%), protozoos (11%), helmintos (6%) y hongos (9%).
- **Aproximadamente un 60,3% de los patógenos reconocidos como causantes de enfermedad emergente humana son zoonóticos**, donde el 71,8 % de estas proviene del contacto con la fauna. El origen de estas enfermedades emergentes proviene por contacto directo (53%) y por contacto indirecto, que puede ocurrir por vectores o de origen desconocido (47%) (Taylor et al 2001, Jones, Patel, Levy, Storeygard, Balk, Gittleman y Daszak 2008).
- La resolución de problemas de salud actuales requiere una visión amplia. No basta con sólo evaluar las problemáticas inherentes a la salud en sí misma, es imperativo también considerar factores culturales, sociales, emocionales, geográficos, etc.
- Las enfermedades zoonóticas se pueden transmitir por;
 - **Contacto directo (rabia)**
 - **Ambiental (COVID 19)**
 - **Transmisión alimentaria (salmonelosis, campilobacteriosis, brucelosis)**
 - **A través de vectores (leishmaniasis, filariosis, Lyme)**

- Se consideran **grupos de riesgo** niños y ancianos, personas inmunodeprimidas y profesionales (agricultores, ganaderos, personal de matadero, personas en contacto con animales domésticos o silvestres, personal sanitario y de laboratorio, voluntarios de catástrofes naturales).

Informe One Health sobre zoonosis en Europa 2020



Número de casos notificados (N) y tasas de notificación de zoonosis humanas confirmadas en la UE, 2020 (por cada 100.000 habitantes -eje de las X)

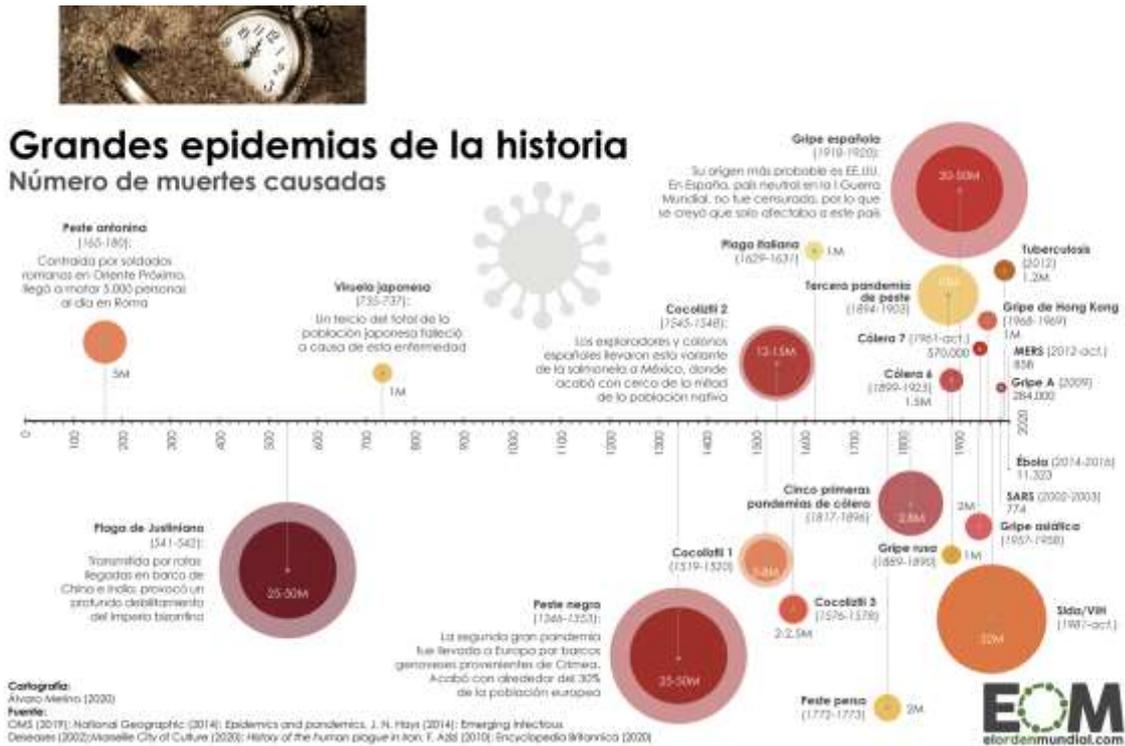
Source: FSA and ECDC (European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control), 2022. The European Union. Our World in Data. Economic Report. ERS Journal 2022, 19(12):4672, 424 pp.



- **Médicos, tutores de animales de compañía, veterinarios, profesionales del medio ambiente, profesionales científico-sanitarios y ganaderos deben trabajar juntos en la vigilancia de las enfermedades zoonóticas.** Médicos y enfermeros, deben estar atentos a posibles diagnósticos compatibles con rabia en personas que hayan visitado zonas de riesgo o bien hayan sido mordidas y sobre todo de información sanitaria a la población de los riesgos que se pueden asumir ante viajes y animales no controlados. La coordinación entre autoridades sanitarias en su conjunto (Salud pública y ganadería) es fundamental.
- **España está en entre los 3 países europeos más afectados por tuberculosis zoonóticas en humanos.**
- El **carbunco bacteridiano** ilustra la relación entre la salud humana y animal por su carácter zoonótico, y también el vínculo entre salud humana y animal, y el medio ambiente. La epidemiología del carbunco bacteridiano tiene un **componente ambiental**: suelos alcalinos ricos en calcio con un contenido de humedad y orgánico relativamente alto ,temperatura y lluvias tienen un papel importante en la incidencia de casos, tendencias estacionales y el cambio climático que está viviendo ahora el planeta podría probablemente modificar la distribución y la carga de *Bacillus anthracis*.
- **Seguimiento de las enfermedades transmitidas por los alimentos. La European food safety authority (EFSA)** vigila y analiza la situación de las zoonosis, los microorganismos zoonosico, la resistencia a los antimicrobianos, los contaminantes microbiológicos y los brotes de origen alimentario en toda Europa. La Autoridad cuenta con la asistencia de la Red de datos de seguimiento de zoonosis, una red paneuropea de representantes

nacionales y organizaciones internacionales que ayudan a la EFSA recogiendo y compartiendo información sobre zoonosis en sus respectivos países.

- **La campilobacteriosis ha sido la enfermedad gastrointestinal más notificada en la UE desde 2005, afectando a más de 220 000 personas en 2019.**
- La salmonelosis fue la **segunda enfermedad zoonótica más notificada en la UE** y afectó a unas 88 000 personas. **De las 66 113 muestras de alimentos listos para su consumo reportadas, el 0,3 % dio positivo para *Salmonella*.** Por otro lado, de las 191 181 muestras de alimentos no listos para su consumo directo, o sea, que requieren cocinado, el 1,5 % fueron positivas.
- Un informe One Health sobre zoonosis en Europa en el año 2020 muestra una disminución de casos con respecto al año anterior en todas las zoonosis, exceptuando los casos de triquinelosis y yersiniosis. No obstante, y dado lo **excepcional del año 2020**, existen multitud de razones que explican esta disminución en el diagnóstico de estas enfermedades, como que **las personas aquejadas han optado por evitar los centros de atención médica, las restricciones en viajes y eventos, el cierre de restaurantes y bares, la cuarentena, el periodo de confinamiento y otras medidas de lucha contra el COVID como el uso de mascarillas, el distanciamiento físico y desinfección de manos.**
- Como resultado del cambio climático, cambios de temperatura bruscos y fenómenos meteorológicos extremos como inundaciones, huracanes o sequías más recurrentes, serán el caldo de cultivo perfecto para la alteración del comportamiento de los virus y la aparición de enfermedades infecciosas.
- Las alteraciones en la temperatura media, los niveles de humedad, la calidad de la vegetación o el movimiento a gran escala de los animales por estos mismos motivos, inevitablemente derivan en cambios en los patrones de distribución de los artrópodos y que son potentes transmisores de enfermedades.



- Las pandemias tienen lugar cuando abrimos brechas en la naturaleza de forma desbordada e incontrolada, como las que causan el comercio, la caza y el consumo de animales silvestres, la deforestación o la sobreexplotación ganadera. Todo ello rompe el efecto protector de la biodiversidad y favorece el trasvase de patógenos.

Mayores amenazas para la salud humana



- COVID-19 ←
 - Crimean-Congo haemorrhagic fever ←
 - Ebola virus disease and Marburg virus disease ←
 - Lassa fever ←
 - Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) ←
 - Nipah and henipaviral diseases ←
 - Rift Valley fever ←
 - Zika ←
 - "Disease X"* ←
- Enfermedades de origen zoonótico ←
- Enfermedades transmitidas por vectores ←

<https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>

A esto hay que sumar un elemento crucial, la cada vez más **alta densidad de población humana y su movilidad** sin precedentes que promueven infinidad de vías de contagio.

Hay que cambiar el paradigma de actuación frente a las pandemias, porque otras nuevas emergerán en el futuro. Para ello se requiere no solo más investigación en los laboratorios, sino también **inventariar los potenciales virus emergentes** y saber qué condiciones ambientales favorecen el trasvase de patógenos a humano.

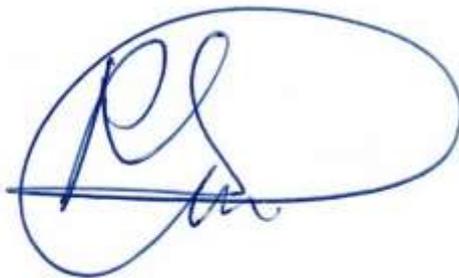
- FACTORES DE RIESGO QUE CONOCEMOS Y DEBEMOS CONTROLAR:

- La Interacción con la fauna silvestre. Causa de muchos de los eventos pandémicos que han surgido, con la participación en ocasiones de la **fauna doméstica**. La interacción es cada vez mayor, motivada por la ocupación de hábitats hasta ahora exclusivos de muchas especies con un contacto esporádico con nosotros. Además, desconocemos la mayoría de los agentes infecciosos de los que son portadores estas especies.
- Posibles mecanismos de control. No es sencillo. Por ejemplo, las aves, principalmente silvestres, son portadoras de los virus gripales. Podría ser factible tratar de reducir su contacto con las aves domésticas merced a la mejora de las explotaciones y su bioseguridad, o reducir su contacto con otras especies domésticas o silvestres, como el cerdo, donde pueden producirse reordenaciones *in vivo* de agentes virales (Mostafa et al., 2018). También sería factible promover campañas de vacunación frente a la gripe convencional en el personal que trabaja con aves. En otros casos, la adopción de **medidas es inviable**. Por ejemplo, la reciente detección en España de algunos casos del virus de la **fiebre hemorrágica de Crimea-Congo** está asociada a su transporte a largas distancias por parte de las aves migratorias. Controlar sanitariamente las aves migratorias es imposible, pero sí podemos potenciar la instauración de sistemas de vigilancia permanente.
- Hay que limitar el contacto entre las especies domésticas, sobre todo en ambientes estresantes (mercados de abasto, elevada densidad de animales, etc.). La adopción de estrictas medidas de bioseguridad en las explotaciones puede evitar el contacto directo entre los microorganismos que portan muchas especies domésticas y el propio ser humano. Sin embargo, en algunos contextos, como pueden ser los mercados de animales vivos o las pequeñas explotaciones, es mucho más complicado.
- El consumo de productos como la sangre es tradicional en la gastronomía de los cinco continentes. El consumo de especies silvestres también puede constituir un riesgo importante de contactar con agentes peligrosos, aunque el riesgo de generación de pandemias parece menor. **Limitar o reducir el consumo de algunas especies** o la preparación de determinados platos culinarios, podría ser un **mecanismo de control**.
- Las últimas pandemias han evidenciado la necesidad de contar con un **sistema de vigilancia de agentes zoonosico activo** que vele por la seguridad de todos los habitantes del planeta y que cuente con la máxima transparencia por parte de todos los gobiernos nacionales.

- Es necesario una **acción coordinada de la Organización Mundial de Salud (OMS), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y los gobiernos**, al objeto de adoptar mejores mecanismos de vigilancia, diagnóstico, alerta y actuación ante la aparición de una posible enfermedad potencialmente pandémica.
- **LAS RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS EL GRAN RETO DE SALUD PÚBLICA, VISIÓN ONE HEALTH:** La sanidad animal española ha registrado una reducción del 43 % en las ventas de antibióticos veterinarios (Periodo 2011-2020). A esta bajada ha contribuido de manera directa el trabajo de las empresas adheridas a los Programas **REDUCE**, creados en el marco del **Plan Nacional contra la Resistencia a los Antibióticos (PRAN)** en porcino, avicultura de carne, cunicultura, bovino de carne, bovino lechero, ovino y caprino. Se ha logrado una reducción del consumo de colistina del 97,18% en porcino (2015-2018) y una reducción del consumo total de antibióticos del 71% en avicultura de carne (2015-2018).



Juan Antonio de Luque Ibáñez
Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de la Provincia de Málaga



Rafael Serrano Romero
Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de Melilla

Dr. Fernando Fariñas Guerrero

Firmado por GOMEZ-LUCIA DUATO
ESPERANZA - DNI ***7632** el día
24/12/2022 con un certificado
emitido por AC Sector Público

Dra. Esperanza Gómez Lucía

Raúl O. de Lejarazu

Dr. Raúl Ortiz de Lejarazu-Leonardo

ENJUANES
SANCHEZ LUIS - DNI 19418297H
DNI 19418297H
Firmado digitalmente
por ENJUANES SANCHEZ
LUIS - DNI 19418297H
Fecha: 2023.01.25
11:36:46 +01'00'

Dr. Luis Enjuanes Sánchez

Firmado digitalmente por
SANCHEZ-VIZCAINO RODRIGUEZ
JOSE MANUEL - 22422035W
Fecha: 2022.12.24 14:25:37 +01'00'

Dr. José Manuel Sánchez Vizcaíno

Dr. Javier Lucientes Curdi

Jose Antonio
Oteo
Firmado digitalmente
por Jose Antonio
Oteo
Fecha: 2022.12.23
15:48:15 +01'00'

Dr. José Antonio Oteo Revuelta

MONTOYA
ALONSO JOSE
ALBERTO -
00687408F
Firmado digitalmente
por MONTOYA ALONSO
JOSE ALBERTO -
00687408F
Fecha: 2023.01.04
15:31:02 Z

Dr. José Alberto Montoya-Alonso

LOPEZ
GIGOSOS ROSA
MARIA -
05144246C
Firmado digitalmente
por LOPEZ GIGOSOS
ROSA MARIA -
05144246C
Fecha: 2022.12.23
18:22:40 +01'00'

Dra. Rosa María López Gigosos

ECHEVARRIA
MAYO JUAN
EMILIO -
07212920M
Firmado digitalmente
por ECHEVARRIA
MAYO JUAN EMILIO -
07212920M
Fecha: 2023.02.02
14:25:35 +01'00'

Dr. Juan Emilio Echeverría

Santiago
o Vega
Firmado
digitalmente por
Santiago Vega
Fecha: 2023.01.09
19:07:56 +01'00'

Dr. Santiago Vega García

