



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

Índice

1. Título y Resumen	2
2. Title and abstract	3
3. Introducción.....	4
4. Material y Métodos	7
A. Objetivos	7
B. Los datos de incidencia de la borreliosis de Lyme en Baviera.....	7
C. Los datos ambientales.....	8
D. Procesado estadístico.....	11
5. Resultados	13
6. Discusión.....	22
7. Valoración personal	26
8. Conclusiones	27
9. Conclusions.....	28
10. Referencias bibliográficas	29

Título: Análisis espacial del riesgo por borreliosis de Lyme en Europa Central

Resumen

La borreliosis de Lyme es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria del grupo *Borrelia burgdorferi*. El único vector de esta enfermedad en Europa es la garrapata de la especie *Ixodes ricinus* y sus reservorios son pequeños mamíferos (principalmente roedores) y aves. *Ixodes ricinus* es muy sensible a los cambios de temperatura y humedad, pues necesita un hábitat con unas condiciones climáticas muy concretas para su supervivencia.

Está considerada como la enfermedad transmitida por vectores con mayor prevalencia en Europa. Pese a ello, no es una enfermedad de declaración obligatoria para casi ningún país europeo. Debido a su interés para la salud pública, es necesario reforzar las medidas preventivas, la información al público, la vigilancia y elaborar una definición común de la enfermedad para todo el territorio europeo.

Este estudio tiene como objetivo explicar la prevalencia de las unidades administrativas del estado de Baviera (donde la enfermedad es de declaración obligatoria) con variables climáticas que expliquen un nicho ecológico de la enfermedad. Hemos usado series de datos climáticos interpolados, que incluyen temperatura y precipitación (WorldClim) que se han integrado en un sistema de información geográfica (qGIS). El grupo completo de datos, incluyendo prevalencia y clima, se ha usado para construir un modelo de regresión logística múltiple que explique las zonas con diferentes tasas de prevalencia en Baviera. También se han usado datos de temperatura y estrés vegetal proporcionados por la serie de satélites MODIS, que han producido un peor ajuste.

Aunque el modelo produce algunas clasificaciones erróneas, podemos concluir que la enfermedad tiene un nicho ambiental, en el que la temperatura tiene una importancia pequeña (probablemente debido a que todo el territorio estudiado es adecuado para la supervivencia del vector) mientras que la precipitación en diversos periodos juega un papel importante delineando las áreas con diversa prevalencia.

Palabras clave: borreliosis de Lyme, nicho ambiental, temperatura, humedad, Baviera, modelo logístico.

Title: Spatial analysis of Lyme borreliosis' risk in Central Europe

Abstract

Lyme borreliosis is an infectious disease caused by bacteria of the group *Borrelia burgdorferi*. The only vector of the disease in Europe is the tick *Ixodes ricinus*. Reservoirs of the pathogen are small mammals (mainly rodents) and birds. *Ixodes ricinus* is very sensible to changes in temperature and humidity, since it requires strict climatic conditions for its survival.

This disease is currently regarded as the most prevalent vector-borne process in Europe. However, it is not a disease of compulsory declaration for most of European countries. It is thus necessary to reinforce preventive actions, increase the awareness of the people, active surveillance and build an harmonized definition of the process covering the complete European territory.

This study aims to focus on the explanation of the prevalence rates of Lyme borreliosis in the federal State of Bavaria (Germany), where the disease is compulsorily recorded, using environmental variables to capture the existence of an environmental niche. We used series of interpolated climate data, including temperature and rainfall (WorldClim) which were integrated into a geographical information system (qGIS). The complete set of data, including prevalence rates in humans, and explanatory environmental variables, was used to build the best model based on a logistic multiple regression to explain prevalence rates in Bavaria. We further used MODIS satellite-derived data regarding temperature and vegetation stress (NDVI) which produced a poorer result than interpolated climate.

While the model still produces some misclassifications, we concluded that the disease has an environmental niche, in which temperature has a small role (probably because most of the complete territory is suitable for the vector) and rainfall in different periods plays an important role in drawing the areas with different rates of prevalence in humans.

Key words: Lyme borreliosis, environmental niche, temperature, relative humidity, Bavaria, logistic model.

Introducción

La borreliosis de Lyme es una zoonosis multisistémica, que está causada por la infección por bacterias del grupo *Borrelia burgdorferi* y transmitida por garrapatas del género *Ixodes*, en concreto por varias especies del grupo *ricinus*. Aunque tiene una distribución prácticamente mundial, su incidencia es mucho mayor en los hábitats boscosos del hemisferio Norte. En Europa, la garrapata *Ixodes ricinus* es el principal vector responsable de su transmisión a la especie humana (ECDC, 2016).

La borreliosis de Lyme fue reconocida por primera vez en Estados Unidos en el año 1975. En ese verano, Allen Steere de la Universidad de Yale, estudió una epidemia de artritis reumatoide que afectó a 39 niños y a 12 adultos de las poblaciones de Old Lyme, Lyme y East Haddam, en el estado de Connecticut. Los afectados tenían en común haber padecido una lesión cutánea en forma de “ojo de buey” previamente a la artritis reumatoide (Steere et al., 1977). Anteriormente, en Europa ya se había descrito una sintomatología similar. En 1909, el médico sueco Arvid Afzelius describió una lesión migratoria anular en un paciente tras la picadura de *I. ricinus* (Burgdorfer et al., 1982). En EEUU, y tras el reconocimiento de la entidad clínica, los datos que se obtuvieron relativos a su estacionalidad, la característica rural de las poblaciones afectadas, y los testimonios de los pacientes en los que explicaban que la lesión cutánea había aparecido tras una picadura de garrapata, hicieron sospechar que se trataba de una enfermedad transmitida por un artrópodo. Fue en noviembre de 1981, en el Rocky Mountain Laboratory de EEUU, cuando Willy Burgdorfer pudo aislar e identificar el agente etiológico en el intestino en una garrapata de la especie *Ixodes scapularis* recogida en la región de Shelter Island, en el estado de New York. En ella encontró unas espiroquetas que reaccionaban con el suero inmune de pacientes diagnosticados de borreliosis de Lyme (Burgdorfer et al., 1982). La sugerencia de que esta espiroqueta fuera la causante de los diversos cuadros clínicos se reforzó por el posterior aislamiento de espiroquetas aparentemente idénticas a partir de la sangre, el líquido cefalorraquídeo, y la piel de pacientes con borreliosis de Lyme aguda (Benach et al, 1983). Burgdorfer también aisló en 1983 estas espiroquetas en garrapatas *Ixodes ricinus* recogidas en Suiza (Barbour, Burgdorfer, Hayes, Péter, & Aeschlimann, 1983). Al año siguiente, R.C. Johnson junto a sus colaboradores, de la Universidad de Minnesota, publicó un estudio en el que en ausencia de estudios taxonómicos anteriores, las espiroquetas aisladas que se denominaban “espiroquetas de la enfermedad de Lyme”, pertenecían a una nueva especie del género *Borrelia* y proponían nombrarlas con el nombre de *Borrelia burgdorferi* en honor a su descubridor (Johnson, Schmid, Hyde, Steigerwalt, & Brenner, 1984).

La borreliosis de Lyme es un proceso que puede tener un curso grave. En el estadio de infección reciente, existen síntomas como el eritema crónico migratorio, junto con fiebre, astenia, mialgias, cefaleas, artralgia, y linfadenitis generalizada. El eritema crónico migratorio, una erupción cutánea que aparece aproximadamente entre 3 y 30 días después de la picadura infectante, es la manifestación clínica más característica de la borreliosis de Lyme (Nadelman et al., 1996). El estadio de infección diseminada aparece meses después de la picadura por la garrapata infectada. En esta fase se aprecian síntomas catarrales y articulares y comienzan a afectarse otros sistemas, como el nervioso o el cardiaco. La afección del sistema

nervioso recibe la denominación específica de neuroborreliosis. La tríada característica de este estadio está constituida por la meningitis linfocitaria, la neuropatía craneal y la radiculoneuritis (Pachner & Steere, 1985). Con menor frecuencia aparecen otras patologías neurológicas como mielitis, encefalitis, ataxia cerebelosa, alteraciones extrapiramidales, hidrocefalia y síndrome de Guillain-Barré (García-Monco & Benach, 1995). El último estadio se alcanza de meses a años después de la infección y evoluciona de forma crónica. Es un estadio grave si no se ha diagnosticado ni tratado la enfermedad con anterioridad. Las patologías neurológicas anteriormente descritas empeoran y afectan tanto al sistema nervioso central como periférico. Puede aparecer una encefalomielitis progresiva que normalmente se observa en el individuo adulto, entre 40-50 años de edad.

La situación epidemiológica en Europa es diferente a la de EEUU. En Europa existen más especies de este grupo de espiroquetas, y una mayor variabilidad genética de las cepas aisladas, lo que resulta en un mayor abanico de presentaciones clínicas (Margos, Vollmer, Ogden, & Fish, 2011; Coipan et al., 2016). En EEUU existe una definición de caso clínico, y por lo tanto es posible realizar el registro de su incidencia y comprobar su tendencia temporal y la distribución geográfica. Esto no es posible en Europa, donde se desconoce la incidencia anual por territorios, la estacionalidad, la tendencia en la incidencia y la distribución geográfica de la borreliosis de Lyme. Así, no es una enfermedad de declaración obligatoria a nivel europeo, quedando esa responsabilidad a decisión de las autoridades sanitarias de las unidades administrativas de cada país. Aunque el Centro Europeo para el Control de Enfermedades (ECDC) estima que en Europa se diagnostican 85.000 casos de borreliosis de Lyme anualmente, esta cifra no se corresponde con la realidad por las razones descritas anteriormente. Las regiones con mayor incidencia en Europa se corresponden con la costa báltica de Suecia, Austria, República Checa, Alemania y Eslovenia (Lindgren & Jaenson, 2006).

A pesar de la ausencia de un registro correcto de su incidencia, se considera que la borreliosis de Lyme es la zoonosis vectorial más frecuente en el hemisferio Norte, y numerosos estudios epidemiológicos describen un incremento en la incidencia de esta enfermedad en la última década, entre 2 y 3,6 veces, tanto en Europa como en los Estados Unidos (Vandenesch et al., 2014). Al ser una enfermedad vectorial, la incidencia de la misma es directamente proporcional a la presencia del vector y a su exposición. Como se ha mencionado, la transmisión de la infección en Europa se produce exclusivamente por la picadura de la garrapata de la especie *I. ricinus*. Su ciclo de vida se completa normalmente en tres años, pero puede ser más corto si las condiciones climáticas son adecuadas y existen hospedadores en la densidad necesaria. Las condiciones óptimas para el desarrollo y supervivencia de esta garrapata son una temperatura entre 7°C y 25°C, una humedad relativa mayor al 80% y precipitaciones altas o moderadas. No todos los hospedadores de *I. ricinus* son reservorios de las diferentes genoespecies del grupo *B. burgdorferi*. Por ejemplo, los ungulados y los carnívoros silvestres (corzo, ciervo, jabalí, zorro etc.) son hospedadores de *I. ricinus*, pero no reservorios. Sin embargo, los hospedadores más comunes para los estadios inmaduros de *I. ricinus*, como los roedores del género *Apodemus*, *Myodes* o *Rattus*, mamíferos del orden Soricomorpha (musarañas) o aves como *Turdus* spp. o *Phasianus* sp. son algunos de los mejores reservorios del patógeno. Según la humedad relativa y la

temperatura reinante en la vegetación frecuentada por las garrapatas, pueden decantarse por un tipo de hospedador u otro, lo que puede complicar extraordinariamente la predicción acerca del riesgo por la infección según la composición paisajística (tipo de vegetación) y climática (Lindgren et al., 2000).

Los hospedadores de *I. ricinus* no parecen mostrar signos de enfermedad cuando son infectados por la bacteria. Por el contrario, en los animales domésticos sí puede llegar a manifestarse sintomatología similar a la de una infección humana derivada de una relación hospedador/patógeno anormal. Actualmente no se han realizado suficientes estudios que demuestren que la infección por *B. burgdorferi* en los animales domésticos sea común, pues al igual que en la medicina humana, no existe una definición universal de caso y los métodos diagnósticos son todavía menos fiables. (EUCALB, 2008).

Para explicar el presumido aumento de la incidencia de la borreliosis de Lyme en Europa se deberían tener en cuenta factores tanto ecológicos como sociales. Es obvio que la predicción del riesgo es un tema de importancia que tiene como objeto la prevención de la población, anticipar los riesgos como consecuencia de la tendencia del clima o la urbanización de áreas forestales, o simplemente averiguar las causas que subyacen al fondo epidemiológico del proceso. El concepto es interesante pero de aplicación imposible en condiciones de campo. En efecto, los cambios en la prevalencia de las espiroquetas en las garrapatas tienen un carácter local, que depende de causas abióticas (el clima), la existencia, variedad y abundancia de reservorios y otros hospedadores para las garrapatas, y el contacto de la población humana con el medio. Por ello, aunque se han intentado varias aproximaciones (Estrada-Peña et al., 2011; Mannelli, Bertolotti, Gern, & Gray, 2012; Rizzoli et al., 2015; van Duijvendijk, Sprong, & Takken, 2015) el concepto sigue siendo de ejecución difícil por la heterogeneidad de los focos infecciosos por *Borrelia*. Los últimos avances en el tema incluyen el uso de imágenes de satélite como predictores de las zonas de riesgo. Estos datos utilizan tanto la fragmentación del hábitat como el clima a largo plazo y el grado de urbanización de una zona, pero raramente han sido trasladados fuera de la escala espacial puramente regional.

Sin embargo, cabe preguntarse cuales son las causas que están detrás de los cambios regionales en la incidencia en la especie humana. Este propósito tiene también una aplicación compleja, porque, como se ha mencionado, la enfermedad no es de declaración obligatoria en Europa, y algunos países lo hacen solamente a una escala regional, como en el caso de Alemania. La obtención de series temporales prolongadas en el tiempo es simplemente imposible, debido a que el proceso se ha ido reconociendo de forma más común, una vez que las autoridades sanitarias comprendieron la importancia del mismo. Tales series temporales son incomparables. De cualquier forma, aunque la escala temporal sea inabordable, sí es posible intentar comprender las causas generales que delinear la distribución de los casos de borreliosis de Lyme, además de evaluar la adecuación de la escala de la división administrativa como unidad de comunicación de los datos. Este estudio pretende comparar la incidencia de borreliosis de Lyme en las distintas unidades administrativas de Baviera (Alemania), que es una de las pocas regiones europeas en la que los datos se recogen de forma sistemática, los protocolos de diagnóstico están estandarizados y se proporcionan de forma abierta. Nuestro objetivo ha sido comparar la incidencia con ciertos factores del medio, que, en teoría, podrían propiciar la

proliferación de garrapatas infectadas, aumentar el contacto de las personas con los focos activos, o aumentar la supervivencia de los vectores. En este trabajo hemos comparado la variabilidad de la incidencia de la borreliosis de Lyme, en una escala geográfica de varios miles de kilómetros cuadrados, utilizando datos climáticos y de vegetación procedentes de una variedad de fuentes, tanto satelitales como interpoladas. El propósito es intentar conocer el nicho ecológico en el que existe la enfermedad y los factores ambientales que lo delimitan.

Material y Métodos.

1. Objetivos.

El objetivo de este estudio es conocer las variables ambientales que influyen en la presentación de casos de una enfermedad humana, la borreliosis de Lyme, cuyos reservorios son animales silvestres, y cuyo único vector es una especie de garrapata, muy común en Europa. Este objetivo conlleva diversos problemas, como son:

- a. la enfermedad no es de declaración obligatoria en Europa, porque no existe una definición armonizada de caso clínico. Es necesario pues elegir un territorio para el que las autoridades sanitarias dispongan de datos actualizados y de uso público.
- b. los datos acerca de la incidencia de la enfermedad raramente se presentan como puntos (es decir, referenciados con coordenadas geográficas al lugar en el que el paciente fue picado por el vector). Ello es así, en primer lugar, porque esta información suele ser desconocida. En segundo lugar, los datos no incluyen la información del domicilio del paciente (que también podría ser usada como información georeferenciada) para no afectar la confidencialidad de los datos. Una tercera razón es que las autoridades sanitarias prefieren trabajar con datos referidos a unidades administrativas, lo que tiene una obvia ventaja en la gestión sanitaria, pero que influye negativamente en el modelado epidemiológico.
- c. debido a las cuestiones anteriores, es imposible trabajar con datos ambientales procedentes de las estaciones de registro climático. Dado que los casos se registran como la incidencia por cada territorio administrativo, los datos de una o unas pocas estaciones climáticas difícilmente reflejarían el clima de toda la región. es por ello por lo que es necesario trabajar con datos ambientales interpolados y/o con imágenes de satélite.

Este estudio no pretende confeccionar un mapa de riesgo de esta enfermedad, porque es bien conocido que la escala de riesgo es puramente local, y muy posiblemente indefectible para grandes territorios. Nuestro objetivo es conocer cuales son las variables ambientales que delimitan la presentación (como datos de incidencia) de la enfermedad, y por qué esta incidencia varía según el territorio considerado.

2. Los datos de incidencia de la borreliosis de Lyme en Baviera.

Como se ha mencionado, no existe una serie estadística oficial, armonizada, y comparable de la incidencia de la borreliosis de Lyme en Europa, debido a que no es un proceso de declaración obligatoria. Eso hace que los datos existentes sean poco fiables en cuanto a homogeneidad y compatibilidad, debido a que diferentes

laboratorios pueden utilizar métodos de análisis diferentes. Algunos territorios europeos, sin embargo, tienen autonomía la hora de dictar las normas sanitarias y recogen tales datos de incidencia de una forma coherente. En nuestro caso hemos elegido los datos referidos al Estado Bávaro, en Alemania, por razones de su fiabilidad y del tamaño del territorio. La segunda razón es importante, porque es necesario trabajar con datos que cubran un territorio geográfico grande, para poder extrapolar conclusiones adecuadas. Esta elección se debe, además, a que en el estado de Baviera existe una definición armonizada de caso clínico para la borreliosis de Lyme y un método de diagnóstico reconocido, puesto que es considerada una enfermedad de declaración obligatoria desde 2013 a diferencia de la mayoría de países europeos.

La definición de caso que se utiliza en Baviera es la propuesta por Stanek et al. (2011). Si el paciente muestra los síntomas clínicos descritos en esa definición se procede a su diagnóstico en el laboratorio. Este diagnóstico consiste en una prueba en dos pasos, comenzando por un inmunoensayo (ELISA o CLIA) como prueba de alta sensibilidad seguido de una prueba de inmunotransmisión para su confirmación (Eastern blot o Inmunoblot por su alta especificidad).

Los datos de incidencia usados en este trabajo fueron recopilados por el Centro Nacional de Referencia de *Borrelia* (Nationale Referenzzentrum für *Borrelia*) dependiente de la Oficina del Estado Bávaro para la Salud y la Seguridad Alimentaria (Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit) y publicados en el boletín nº 8 del 15 de febrero de 2015 del Robert Koch Institut, perteneciente al Ministerio Federal de Salud alemán (Bundesministerium für Gesundheit). Los datos de incidencia corresponden a casos diagnosticados de borreliosis de Lyme entre 1 de abril de 2013 hasta el 31 de marzo de 2014 y hacen referencia a cada uno de los territorios administrativos del estado Bávaro.

El Estado Federado de Baviera es el estado más grande de la República Federal de Alemania y su población se encuentra en torno a 12,8 millones de habitantes. Ocupa la región del sureste del país y está dividido en 71 distritos y 25 ciudades independientes reconocidas por la Oficina Europea de Estadística (Eurostat) como Nomenclature des Unités Territoriales Statistiques 3 (NUTS 3: poblaciones de entre 150.000 y 800.000 habitantes) que son las unidades administrativas a las que se refieren los datos de incidencia. Como se ha mencionado, estos datos no son geo-localizados (con coordenadas).

3. Los datos ambientales.

El impacto de la variabilidad ambiental (vegetación y clima) es inmenso en las enfermedades transmitidas por vectores y que tienen como reservorios a animales silvestres. La acción de las variables ambientales es compleja, porque actúan tanto sobre la garrapata vectora como sobre los reservorios vertebrados, sin olvidar su influencia a la hora de “modular” el comportamiento humano o el desarrollo del patógeno en el interior del vector. En otras palabras, es complejo elegir un conjunto de datos ambientales que nos permita *a priori* saber cuáles son los mejores datos que pueden explicar la incidencia o que tienen una influencia real sobre los cambios en la incidencia de la enfermedad.

En cuanto a la geografía, vegetación y climatología de Baviera, este estado tiene una superficie de 70.551 km². Limita al sur con Suiza y principalmente con Austria donde se encuentran los llamados Alpes Bávares y

se alza el pico más alto de Alemania, el Zugspitze, con 2.962 metros de altura. En el centro de Baviera y hacia el oeste, limitando con el estado federado alemán de Baden-Württemberg, se extiende el Jura Francón (en la Media Franconia), una sierra de media altura con elevaciones en torno a 600 metros de altura. Baviera limita al oeste y al norte con los estados federados alemanes de Hesse y Turingia. Al noreste y este, Baviera limita con la República Checa y con el estado federado alemán de Sajonia. En la porción del noreste de la Alta Franconia, se encuentra la cadena montañosa de Fichtelgebirge (literalmente, Montañas de los abetos), más al sur el sistema montañoso del Bosque Bávaro, seguido de la región montañosa del Bosque de Bohemia (Šumava), cuya altura oscila desde los 700 hasta más de 1400 metros. El Bosque Bávaro y el Bosque de Bohemia forman junto al Bosque del Alto Palatinado, el Bosque de Neuburg y el Sauwald el territorio boscoso más grande de Europa.

Las zonas alpinas están cubiertas por un bosque templado de coníferas y en zonas con menor altitud, por un bosque templado de frondosas o mixto (coníferas y frondosas). Las especies de árboles más frecuentes en estos bosques son el abeto europeo (*Picea abies*), el pino silvestre (*Pinus sylvestris*), haya europea (*Fagus sylvatica*) y algunas especies de roble (*Quercus robur*, *Quercus petraea*). Las áreas con arbustos y bosques de frondosas o mixtos, que son comunes en parques públicos, jardines y zonas de ocio peri-urbanas, ofrecen un hábitat adecuado para *I. ricinus*, el vector de la bacteria, y sus hospedadores vertebrados (Rizzoli et al., 2014). Según la clasificación climática de Köppen (Kottek, Grieser, Beck, Rudolf, & Rubel, 2006), existen tres tipos de clima en Baviera: en las zonas norte y la central, se encuentra el tipo de clima más común en todo el estado, que es el llamado de tipo continental o de inviernos muy fríos. Este clima es de tipo húmedo, pues las precipitaciones exceden a la evaporación, y tiene una temperatura media del mes más frío inferior a -3°C, y una temperatura media del mes más cálido superior a 10°C. La zona oeste de Baviera presenta el llamado clima de latitud media, que se define como un clima húmedo cuya temperatura media del mes más frío está entre -3°C y 18°C, y la temperatura del mes más cálido es superior a 10°C, de subtipo oceánico. Existen pequeñas regiones en la zona del sur correspondiente con la zona más alta de los Alpes cuyo clima es de tipo continental o de inviernos muy fríos de subtipo subártico.

Por todo ello, y teniendo en cuenta una serie de condicionantes para el estudio estadístico de la asociación entre la incidencia de la borreliosis de Lyme y el clima, se decidió utilizar una serie de datos procedentes de la clasificación estándar WorldClim (www.worldclim.org) que está considerado como el conjunto de datos ambientales más homogéneo a escala mundial. Estos datos son interpolados, es decir, se obtienen mediante los registros de las estaciones climatológicas automáticas de todo el planeta, que después se interpolan para obtener una serie de superficies climáticas. Esta serie de datos corresponde a 19 variables climáticas, a diferentes resoluciones espaciales, y que se han producido mediante interpolación de más de 9.000 estaciones de recogida de datos climáticos (Hijmans, Cameron, Parra, Jones, & Jarvis, 2005). Todos los detalles relativos a la interpolación y a la preparación de estos datos se han publicado en diferentes referencias (Muscarella et al., 2014) y su validez para la asociación de datos espaciales con variables que explican su tendencia ha sido ampliamente validada. Estas variables climáticas corresponden al periodo

1960-1999, lo que en climatología se conoce como “periodo de datos estándar” y que suele ser el periodo de referencia para comparar la tendencia del clima.

Los datos de WorldClim fueron descargados desde su página web, a una resolución de 5 km. por pixel, y manejados con el software qGIS (www.qgis.org) que permite la visualización de datos de tipo raster (superficies geográficas) así como la realización de un cierto número de operaciones estadísticas entre ellas. Las variables climatológicas escogidas pretenden reunir un compendio de las características climáticas con impacto tanto sobre las garrapatas como sobre los reservorios e incluyen datos tanto de la temperatura como de la precipitación, con especial interés en los índices comparativos entre ambas, que indican la promoción relativa de sequía o de calor-frío, a las que las garrapatas son especialmente sensibles. Las variables utilizadas han sido (siguiendo la denominación estándar de WorldClim):

BIO1: Temperatura media anual

BIO2: Variabilidad diurna de la temperatura, calculada como la diferencia entre las temperaturas máxima y mínima diaria.

BIO3: Isotermalidad, definida como el cociente entre las variables BIO2 y BIO7

BIO4: Estacionalidad de la temperatura, calculada como la variación de la temperatura semanal y proporcionada como un porcentaje de la temperatura anual.

BIO5: Temperatura máxima del mes más cálido.

BIO6: Temperatura mínima del mes más frío.

BIO7: Rango de temperatura anual.

BIO8: Media de la temperatura del trimestre más húmedo.

BIO9: Media de la temperatura del trimestre más seco.

BIO10: Media de la temperatura del cuatrimestre más cálido.

BIO11: Media de la temperatura del cuatrimestre más frío.

BIO12: Annual Precipitation. Precipitación anual.

BIO13: Precipitación del mes más húmedo.

BIO14: Precipitación del mes más cálido.

BIO15: Estacionalidad de la Precipitación.

BIO16: Precipitación del trimestre más húmedo.

BIO17: Precipitación del trimestre más seco.

BIO18: Precipitación del trimestre más cálido.

BIO19: Precipitación del trimestre más frío.

Debido al impacto reconocido que ciertas variables climáticas tienen sobre el ciclo vital de las garrapatas, y a la posibilidad (ya demostrada, ver, por ejemplo Estrada-Peña, Estrada-Sánchez, & Estrada-Sánchez, 2015) de que la inclusión de demasiadas variables predictivas pueden inflar los modelos estadísticos, se decidió la eliminación de las variables BIO2 a BIO4 en cualquier cálculo posterior, ya que no tienen importancia en el mantenimiento de los focos, por su falta de efecto sobre el vector o los reservorios de la bacteria. Además

de estas variables climáticas, es bien conocido que en las enfermedades transmitidas por vectores se necesita un determinado grado de contacto de los humanos con el hábitat en el que existen los vectores infectados. Estos datos incluyen factores tales como la accesibilidad de un lugar para las personas, el atractivo turístico de una zona, o la existencia de zonas de especial valor natural que atraigan visitantes. Por un lado, estos datos no son accesible, pero, además, se ignoran sus impactos sobre los hábitos sociales por lo que en la actualidad todavía no es posible incorporar este tipo de información en los modelos de evaluación de riesgo. Similares comentarios pueden hacer para la cantidad de zonas verdes (o parques públicos) en el interior de las ciudades. Se sabe que, debido al clima adecuado para la supervivencia del vector, ciertas configuraciones paisajísticas (como el bosque en el que se intercalan zonas residenciales) pueden suponer áreas de especial riesgo para la borreliosis de Lyme. Sin embargo, la inclusión de estos datos, aunque posible y estadísticamente correcta, supone el uso de imágenes de satélite de alta resolución (Landsat) o el uso de la cartografía CORINE armonizada para Europa (Bossard, Feranec, & Otahel, 2000). Ello implica la necesidad de unos recursos informáticos adecuados para el manejo de esa información, para un territorio de miles de kilómetros cuadrados como es el estado de Baviera, lo que implica una capacidad de procesamiento de imágenes que escapaba a nuestros recursos. En resumen, se han incluido una serie de variables climáticas para el cálculo del mejor modelo estadístico que explique la incidencia de la borreliosis de Lyme, aunque somos conscientes que el uso de otras variables hubieron podido mejorar los resultados. El uso de esos datos adicionales no ha sido posible.

Además de los datos anteriores, se han utilizado imágenes de satélite de la serie MODIS, que efectúan mediciones de la temperatura y el estado de la vegetación de la superficie terrestre. Estos datos son diarios y proporcionan una medición correcta (no interpolada, como en el caso de WorldClim) de las condiciones ambientales de la superficie terrestre. Su uso en este estudio se relaciona con el hecho de que las superficies de clima interpolado pueden presentar errores estadísticos, que también contribuyen a inflar los resultados de los modelos. El objetivo es comprobar si las mediciones por satélite de los datos ambientales pueden mejorar el modelo en esta aplicación particular. En resumen, se usaron los datos procedentes de la página web de MODIS, relativos al producto anual de temperatura (en grados Kelvin) y de vegetación (en unidades NDVI) y se calcula la media para el periodo 2000-2014, a partir de la página https://lpdaac.usgs.gov/dataset_discovery/modis/modis_products_table/.

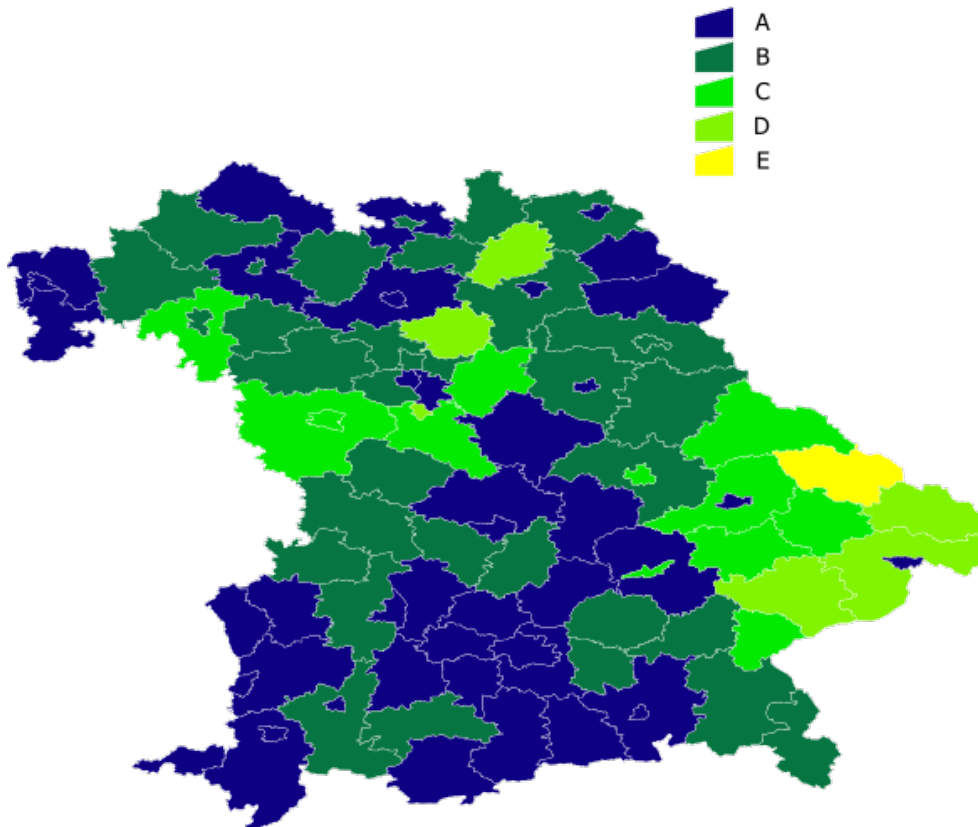
4. Procesado estadístico.

Dado que el objetivo de este estudio es relacionar una serie de variables descriptivas cuantitativas y continuas (ambientales) con los datos de incidencia de una enfermedad humana transmitida por vectores, con objeto de identificar los indicadores que rigen los diferentes valores de incidencia del proceso, es necesario primero tomar una serie de suposiciones en cuanto a las distribuciones estadísticas.

En primer lugar, los datos de incidencia del estado de Baviera no se han producido bajo la forma de una variable continua, sino como categorías, acerca de las que se desconoce el procedimiento de obtención. En otras palabras, los datos de trabajo se distribuyen en una serie de intervalos, pero no se tiene constancia del

método seguido para obtener la distribución de los valores de incidencia (una distribución normal, los percentiles de la distribución, etc.). Los datos de incidencia han sido clasificados por la Agencia Federal de Sanidad de Baviera como el número de casos cada 100.000 habitantes en 5 categorías: A: entre 0 y 42, B: entre 43 y 84, C: entre 85 y 126, D: entre 126 y 168, E: entre 169 y 210. Las letras de la clasificación anterior han sido incluidas para este estudio con vistas al posterior procesado estadístico. La Figura 1 muestra la distribución espacial, según las unidades administrativas, de la incidencia de la borreliosis de Lyme humana en el estado de Baviera.

Figura 1: Distribución geográfica de la incidencia de la borreliosis de Lyme humana en Baviera, agrupada según los cinco intervalos de datos originales.



Para realizar las regresiones, los datos de las variables de tipo raster (clima interpolado y de satélite) se han trasladado a las superficies de las unidades administrativas mediante el uso de qGIS, indicado anteriormente. Es decir, cada una de las unidades administrativas ha sido actualizada con datos que representan la media de cada una de las variables climáticas y de los productos derivados del satélite MODIS. En otras palabras, podemos considerar a las unidades administrativas de Baviera como una tabla, en la que cada línea (el

territorio) contienen una variable a explicar (la incidencia) y unas variables que intentan explicar esa incidencia (los datos de clima, bien sea interpolados, bien obtenidos desde las mediciones de satélite). Los cálculos estadísticos se han realizado usando el software JMP, versión 9.0, utilizando las opciones de regresión logística. Hemos obtenido las variables que mejor explican la distribución de los casos, así como el intervalo de la variable continua asociadas a cada uno de los intervalos de incidencia. El mejor procedimiento que se puede aplicar a este tipo de datos es el de una regresión logística, la cual compara la “categoría de incidencia” con los variables climáticas continuas. Es decir, el procedimiento estadístico intenta ajustar unos intervalos de las variables continuas (las variables descriptivas) a una serie de categorías que, en nuestro caso, representan la incidencia de la enfermedad. Es importante indicar que no existe una categoría “sin casos clínicos” lo cual confunde y complica la obtención de unos resultados estadísticamente significativos. El mejor modelo se consideró tomando los datos del índice de información de Akaike (AIC)(Akaike, 1974), que incluye la mejor combinación del menor número de variables. El índice de Akaike se utiliza como criterio de selección de variables para evaluar la bondad del ajuste de la raíz cuadrada media de errores.

Resultados

El análisis estadístico con el que esperamos explicar las incidencias de borreliosis de Lyme en las distintas unidades administrativas de Baviera mediante los datos de 14 variables climáticas proporcionados por WorldClim o imágenes de satélite MODIS, ha obtenido un modelo de regresión logística, con una probabilidad de chi cuadrado menor a 0.005. El mejor modelo está formado por 6 de las 14 variables interpoladas y es claramente superior al obtenido cuando se utilizan datos de satélite. Obviamente, no se ha permitido que el modelo incluya simultáneamente los datos de satélite y los datos interpolados porque ese procedimiento supondría un aumento “artificial” del ajuste del modelo, porque las variables explicativas estarían correlacionadas. Este modelo tiene una $\text{Prob} > \chi^2 < 0.0001$, por lo que consideramos este resultado como significativo (es menor de 0.005) con 6 grados de libertad. Es decir, con las variables utilizadas, no se observarían discrepancias entre lo esperado y lo observado. Las variables que mejor definen la incidencia de la borreliosis de Lyme en humana en la región de Baviera están recogidas, junto con su grado de significación individual, en la Tabla 1.

El resultado de la regresión logística utilizando los datos del satélite MODIS no explicaba adecuadamente la incidencia de las unidades administrativas. En el caso que nos ocupa, el uso de dos variables (temperatura y vegetación en el suelo) no es suficiente para predecir las zonas de riesgo para la población humana, debido a que no es capaz de explicar la incidencia observada ($\text{Prob} > \chi^2 = 0.1311$). Las figuras 2 y 3 incluyen la distribución espacial de los datos medios de temperatura y vegetación para todo el territorio de estudio a partir de las imágenes de satélite MODIS.

Tabla 1. Variables de clima interpolada con significación en la obtención de un modelo de regresión logística de la incidencia espacial de la borreliosis de Lyme humana en el estado de Baviera.

Variabes	Prob > chiSq
BIO 12	0.0001*
BIO 7	0.0224
BIO 19	0.0017*
BIO 8	0.1147
BIO 9	0.4790
BIO 18	0.0002*

Figura 2: Temperatura media anual en el intervalo 2002-2014, registrada por el sensor Terra del satélite MODIS (en grados Kelvin)

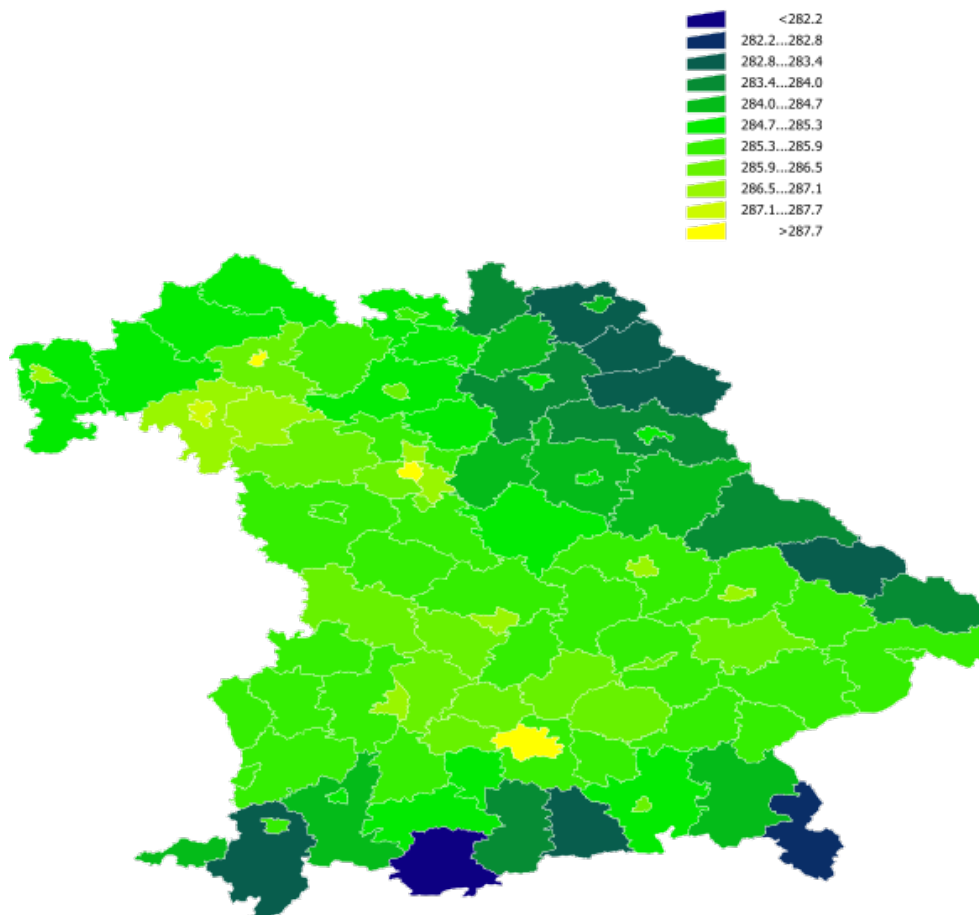
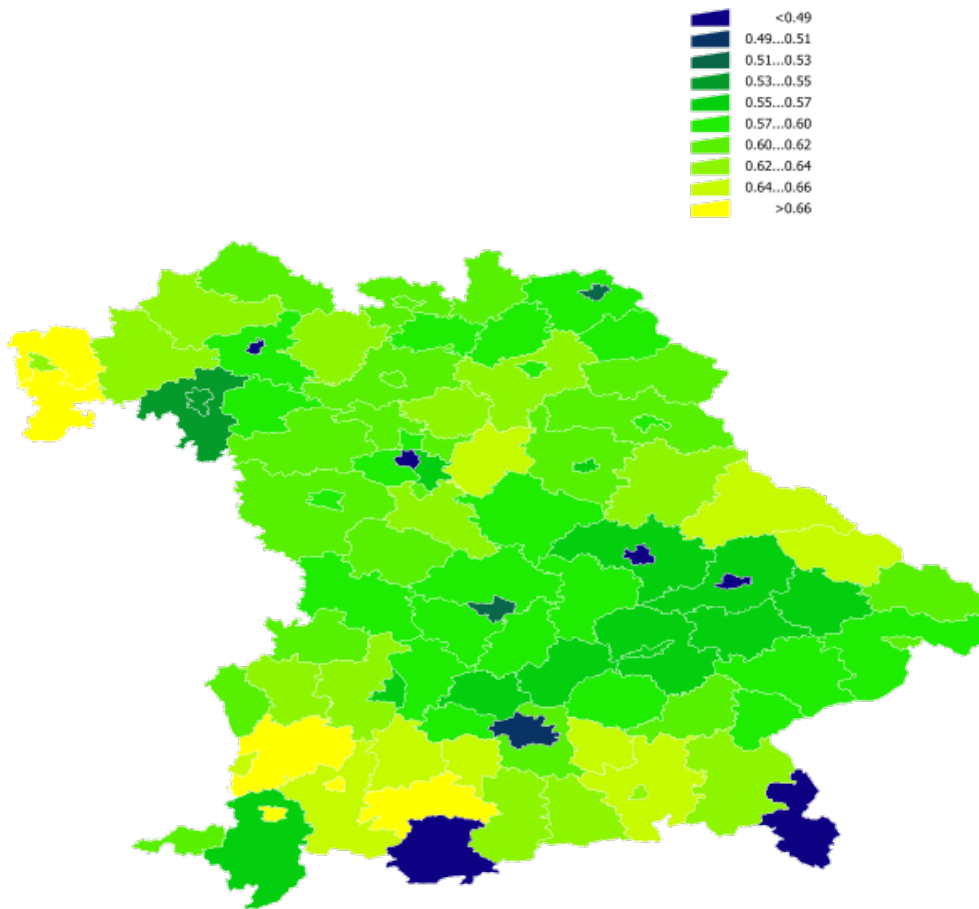


Figura 3: Índice de vegetación medio anual en el intervalo 2002-2014, registrada por el sensor Terra del satélite MODIS (en la escala -1 hasta +1).



Las variables que se consideran más adecuadas para predecir la incidencia de la borreliosis de Lyme humana son la Precipitación Total Anual (Bio 12), la Precipitación del trimestre más seco (Bio 17), la Precipitación del trimestre más frío (Bio 19), la temperatura media del trimestre más húmedo (Bio 8), la temperatura media del trimestre más seco (Bio 9) y la Precipitación del trimestre más cálido (Bio 18). Las imágenes con la distribución espacial de esos datos se incluyen en las figuras 4 a 9.

En las figuras 4 y 5 se puede comprobar que el estado de Baviera muestra en general temperaturas muy similares en todo su territorio (oscilando entre los 15 y los 17 °C) sobre todo al noroeste, norte y en todas las zonas limítrofes con el valle del río Danubio (Baja Baviera, norte de Alta Baviera y norte de Suabia) que ocupan la zona central de Alemania. Por contra las zonas alpinas de mayor altura tienen menores temperaturas (en torno a 13°C), como son las unidades administrativas de Alta Algovia y Garmisch-Partenkirchen (sur de Suabia y de la Alta Baviera respectivamente), donde se encuentra la cima del Zugspitze. También las temperaturas son algo menores a ese rango en las zonas del Bosque Bávaro (este de la Baja Baviera) y en el Fichtelgebirge (noreste de la Alta Franconia) .

Figura 4: Temperatura media interpolada del trimestre más húmedo (en grados Celsius multiplicados por 10)

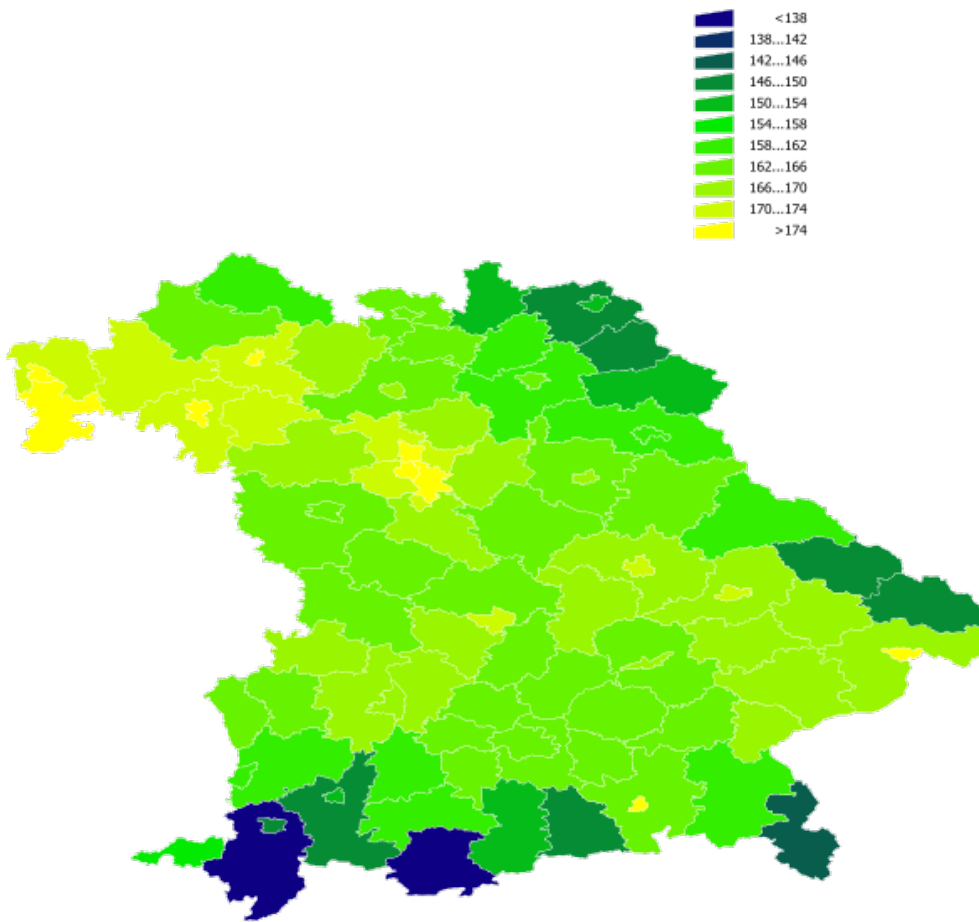
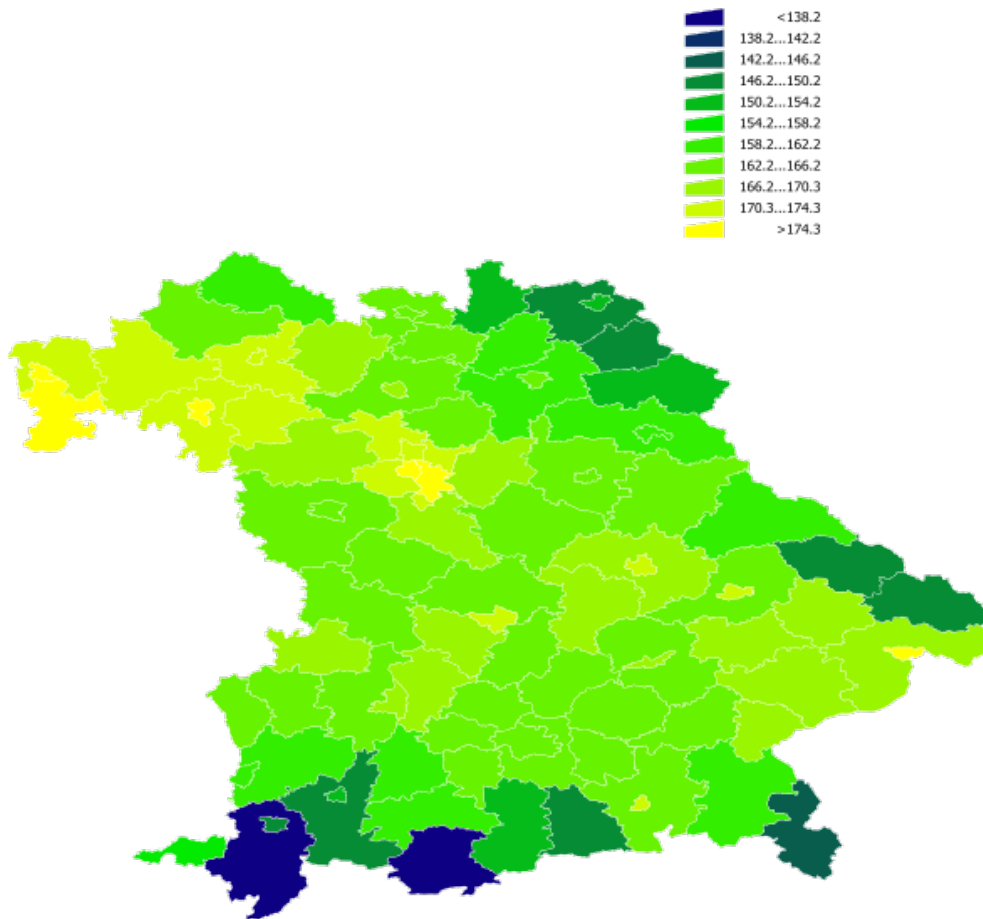


Figura 5: Temperatura media interpolada del trimestre más seco (en grados Celsius multiplicados por 10)



En las figuras 6 a 9 observamos una clara estratificación de la precipitación, que va aumentando progresivamente (desde menos de 664 litros a 1016 litros) que parte del norte de Baviera (regiones de Baja Franconia, Media Franconia, Alto Palatinado y la Alta Franconia casi en su totalidad) hasta el sur de Baviera, siendo las zonas con mayor pluviometría (desde 1016 litros hasta más de 1192 litros) la zona alpina (sur de Suabia y de Alta Baviera), la región del sistema montañoso del Bosque Bávaro (este de la Baja Baviera) y en el Fichtelgebirge (noreste de la Alta Franconia), es decir, las zonas con mayor altura. Verificando los datos de precipitación del trimestre más seco se comprueba que la zona del sur de Baviera se mantiene como la región más lluviosa (desde 185 hasta más de 213 litros) y la menos, el norte de Baviera (desde menos de 128 hasta 185 litros), pero la estratificación de la precipitación que encontrábamos en el mapa de la precipitación anual se pierde mínimamente en la región central de Baviera (Media Franconia y sur de la Alta Franconia). La misma estratificación geográfica se puede apreciar para los datos de precipitación de los trimestres más frío o más cálido.

Figura 6: Precipitación anual interpolada (en litros)

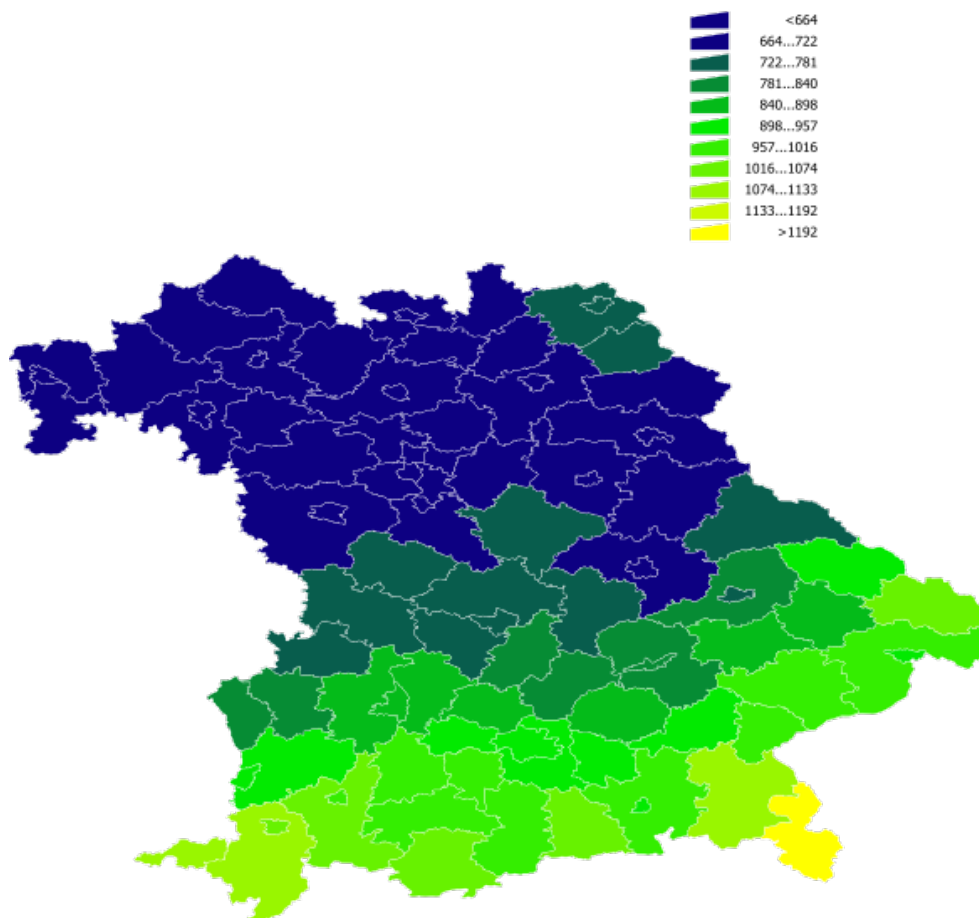


Figura 7: Precipitación del trimestre más seco (en litros)

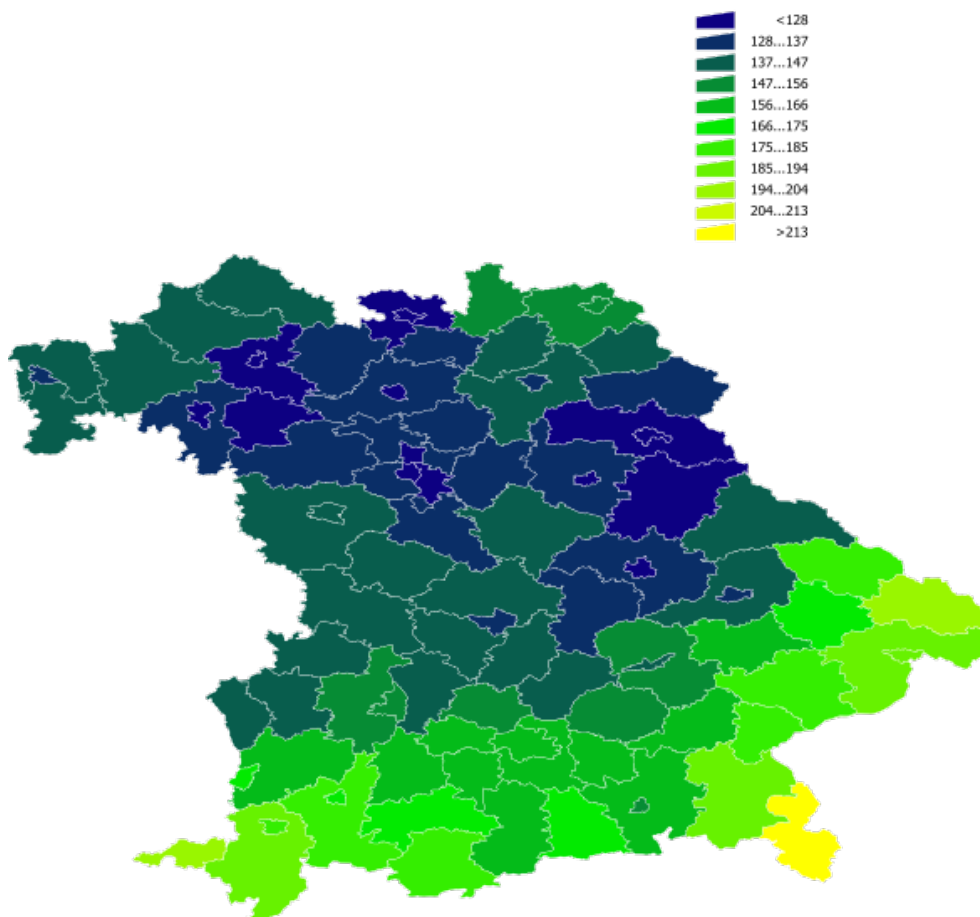


Figura 8: Precipitación del trimestre más cálido (en litros)

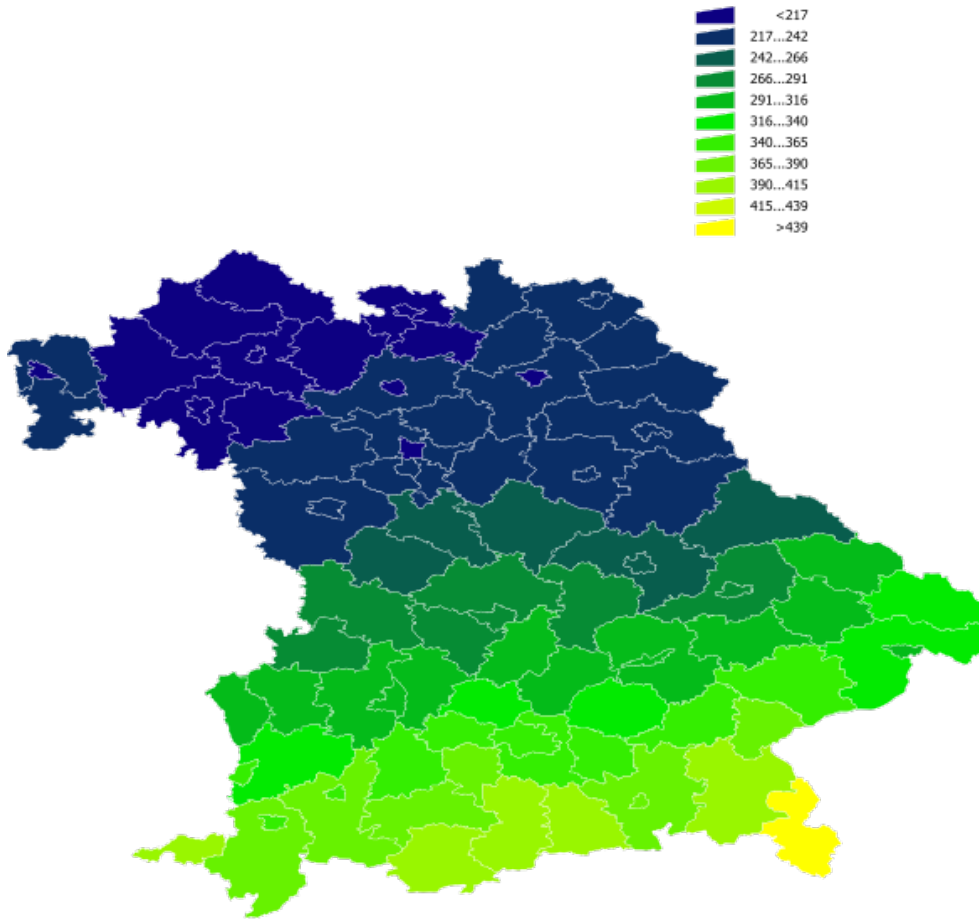
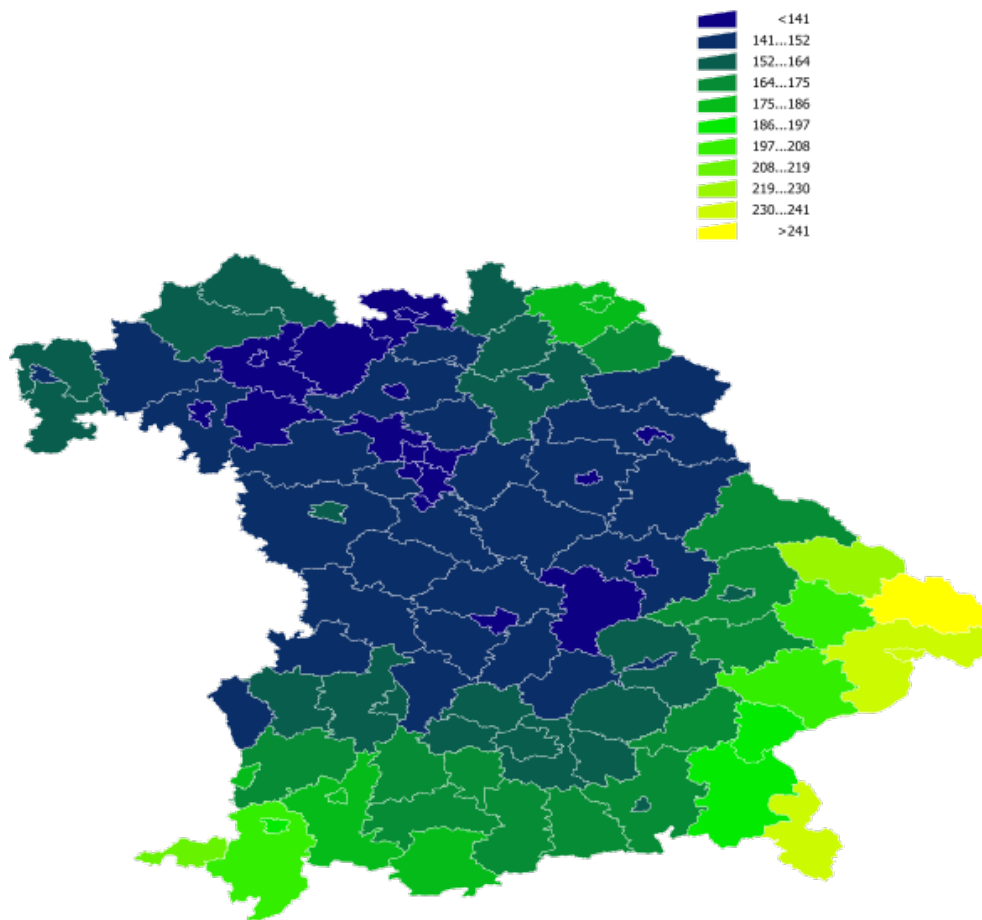


Figura 9: Precipitación del trimestre más frío (en litros)



En el caso de las regresiones múltiples logísticas es necesario utilizar una matriz de confusión, que explica los errores del modelo de una forma visual y obvia. Es necesario recalcar que el modelo obtenido es “el mejor posible” con las variables que se han proporcionado, por lo que aun teniendo en cuenta la calidad del ajuste, es necesario comparar sus errores (ver Tabla 2). Existen en Baviera 96 unidades administrativas, que como hemos explicado han sido clasificadas según su incidencia de borreliosis de Lyme en 5 categorías, como "A": (entre 0 y 42 casos/100.000 habitantes), "B" (entre 43 y 84 casos/100000 habitantes), "C" (entre 85 y 126 casos/100000 habitantes), "D" (entre más de 127 hasta 168 casos/100000 habitantes) y "E" (entre más de 169 hasta 210 casos/100000 habitantes).

Tabla 2: Matriz de confusión entre las categorías de incidencia de la borreliosis de Lyme observadas en las unidades administrativas del estado de Baviera (en filas) y los resultados previstos (en columnas) por el modelo de regresión logística múltiple indicado en la Tabla 1

	A	B	C	D	E
A	28	15	0	1	0
B	16	17	0	0	0
C	0	10	2	0	0
D	0	3	0	3	0
E	0	0	1	0	0

El modelo es capaz de reconocer con cierta garantía el grupo de unidades administrativas con una incidencia baja (grupos A y B), y lo separa del grupo de unidades con una incidencia media o alta. Sin embargo, comete errores de clasificación entre estas categorías e incluso produce un obvio error al clasificar la única unidad administrativa con una incidencia en la categoría “E” como “C”.

Discusión

Los resultados obtenidos mediante un modelo de regresión múltiple logística, indican que existen una serie de variables ambientales que definen un nicho al que se pueden asociar unos intervalos de prevalencia de la borreliosis de Lyme, en la especie humana, en el estado de Baviera. Estos resultados coinciden en cierta medida con estudios previos derivados de la vigilancia pasiva de las garrapatas vectoras del proceso, llevadas cabo en el sur de Canadá, una región en la que el riesgo por la enfermedad está aumentando en los últimos años (Ogden et al., 2010). Es decir, existe un conjunto de datos derivados del clima que, a la escala utilizada, pueden utilizarse como marcadores de la prevalencia de la infección en humana.

Aunque el modelo propuesto por regresión logística con la mejor combinación y con el menor número de variables posible (variables climáticas de WolrdClim), tiene una probabilidad chi cuadrado significativa (menor de 0.005) y el índice de Akaike más bajo posible, no podemos decir que este modelo explique correctamente la incidencia de borreliosis de Lyme en las distintas unidades administrativas de Baviera. Además, los datos obtenidos mediante satélite, que son conocidos como idóneos para este tipo de estudios, proporcionaron todavía un peor ajuste. Como podemos observar (Tabla 1), aunque el modelo de regresión logística se considera significativo en su conjunto, no todas las variables climáticas seleccionadas son significativas de forma individual. Además, podemos observar en la matriz de confusión (Tabla 2) que el modelo, aunque no tiene dificultad para identificar las grandes categorías de incidencia en las unidades administrativas, sí que la tiene para identificar las unidades administrativas con incidencia intermedia. Creemos que estos resultados pueden explicarse por varias razones.

Hay que tener en cuenta que el vector reconocido de la borreliosis de Lyme, *Ixodes ricinus*, existe con abundancia variable en la totalidad de Baviera, pues las condiciones climáticas de este territorio son favorables para la ecología del vector y en todas ellas están presentes sus reservorios. En estudios de campo se han encontrado ninfas de *Ixodes ricinus* en toda la región, (Brugger et al, 2016), siendo las regiones con mayor número de ninfas por metro cuadrado el norte de Alta Baviera, las Baja y Media Franconia y parcialmente el Alto Palatinado, la Alta Franconia y el norte de Suabia, Estas son zonas boscosas, con vegetación óptima para el vector (Estrada-Peña, 2001), principalmente de altitud media y baja (en torno al valle del Danubio), con un clima templado continental. Las zonas con menor densidad de esta garrapata por metro cuadrado son aquellas zonas urbanas, como es Munich, principalmente por su falta de vegetación y las zonas prealpinas, alpinas y las montañas del Bosque Bávaro donde aunque existen grandes zonas boscosas, las condiciones climatológicas son más extremas en algunos puntos, con las menores temperaturas de Baviera y las mayores precipitaciones. Aun así, cabe destacar que se han llegado a encontrar *I. ricinus* en torno a los 1100 metros de altura en la República Checa (Daniel, Danielová, Kříž, Jirsa, & Nožička, 2003) donde su expansión a estas altitudes en este país se ha relacionado con el incremento del promedio de la temperatura (Cortés, 2010). Incluso se han llegado a detectar esta garrapata a 1300 metros de altura en los Alpes Italianos (Rizzoli, Merler, Furlanello, & Genchi, 2002).

Observando la Figura 1, en la que se incluye la incidencia de borreliosis de Lyme de cada unidad administrativa, se observa que la zona con mayor incidencia corresponde con la Baja Baviera, seguida de algunas unidades administrativas con incidencia media (entre 85 y 126 casos/100000 habitantes) de las regiones de la Media y Alta Franconia. En la Baja Baviera se encuentra el sistema montañoso del Bosque Bávaro. Esta zona se caracteriza, como hemos explicado anteriormente, por sus grandes zonas boscosas, picos que oscilan de 800 a 1400 metros de altura aproximadamente, y precipitaciones altas o muy altas que explican la presencia del vector, aunque no en todo el territorio pues las condiciones climáticas pueden llegar a ser desfavorables para su supervivencia, En el trabajo sobre densidades de ninfas de *Ixodes ricinus* en Alemania de Brugger et al. (2016) observamos que la densidad de esta garrapata en la zona del Bosque Bávaro es de las más bajas de Baviera. No obstante, un poco más al sur del Bosque Bávaro, coincidiendo con el valle del Danubio, la densidad de *Ixodes* aumenta. Hay que recalcar que *I. ricinus* en condiciones ambientales adversas, suele escapar a zonas de grandes masas de agua (Lindgren, Tälleklint, & Polfeldt, 2000), como sería el valle del Danubio. Todo ello explicaría las altas y muy altas incidencias en la zona de la Baja Baviera. En otras palabras, es posible que el modelo desarrollado explique la distribución del vector, algo que no puede traducirse automáticamente a la incidencia de la borreliosis de Lyme, porque es necesario conocer la presencia y abundancia de los reservorios, así como el contacto humano con las zonas infectadas.

Podemos identificar los siguientes factores de confusión en la confección del modelo:

- intervalos de incidencia confeccionados aleatoriamente y que posiblemente no obedezcan a unas leyes estadísticas (por ejemplo, los cuartiles o quintiles) y cuya preparación no se explica en la fuente original de la que se han obtenido (datos oficiales de Baviera).

- datos de incidencia por territorio, y no con coordenadas geográficas, lo cual es necesario para poder confeccionar un correcto modelo de riesgo. La forma en la que se proporcionan los datos no es adecuada para acoplarse a las normas estadísticas elementales.
- desconocimiento de la actividad humana y del contacto humano con las zonas de riesgo, que depende de una serie de factores (como el turismo) o el atractivo que una zona puede tener para la población general. Por ejemplo, cabe señalar que en la zona del Bosque Bávaro se encuentra uno de los parques nacionales más importantes de Baviera, el Nationalpark Bayerischer Wald, que recibe aproximadamente unos 700.000 visitantes anuales (Nationalpark Bayerischer Wald, s.f.). En este caso, no sólo existe un alto número de turistas expuestos a la picadura del vector, si no que también hay mayor número de personas con profesiones relacionadas con actividades forestales y por tanto, expuestas a la picadura de garrapatas. Realmente los periodos de mayor peligro desde el punto de vista de la salud pública ocurren cuando coinciden picos de actividad de la garrapata y picos de actividad humana en el hábitat del vector (Mejlon & Jaenson, 1997).

De cualquier forma, es obvio que la borreliosis de Lyme tiene un nicho ambiental (Linard et al., 2007), que aunque no ha sido perfectamente capturado por nuestro modelo debido a las circunstancias mencionadas en el párrafo anterior, es una combinación de:

- un hábitat adecuado para la garrapata que transmite la infección.
- un hábitat adecuado para los reservorios de la infección, que pueden ser diversas especies de mamíferos o de aves, que albergan diferentes especies de *Borrelia*. Como puede verse, este hecho también contribuye a la confusión generada por el modelo, porque cada especie de reservorio tiene un hábitat diferente y los datos de incidencia no indican las especies de *Borrelia* que se mantienen en diferentes reservorios.
- la zona en la que los humanos los vectores y los reservorios, interactúan.

La existencia de estos tres factores explicaría por qué la borreliosis de Lyme es la enfermedad transmitida por vectores más común en Alemania (Wilking & Stark, 2014).

Volviendo al considerado como el mejor modelo de regresión logística, las variables seleccionadas hacen referencia a la precipitación y a la temperatura. El valor de cada variable para explicar una incidencia alta, media o baja de borreliosis de Lyme en cada unidad administrativa de Baviera debido a una mayor o menor presencia del vector, radica en las condiciones climatológicas necesarias para la presencia de *I. ricinus* y los reservorios de la borreliosis.

Ixodes ricinus es una garrapata que se encuentra en climas con humedad en torno al 80% y precipitaciones altas o moderadas. Regiones con una precipitación anual mayor o similar explican su presencia y presumiblemente, mayores incidencias de borreliosis de Lyme. En el caso contrario, una humedad por debajo de alrededor de 80% explicaría la escasez de *Ixodes ricinus* en dichas regiones.

Las temperaturas óptimas en las cuales vive *Ixodes ricinus* oscilan entre 7 y 25 °C. Regiones o estaciones cuya temperatura se encuentre en este rango explican la presencia del vector. Temperaturas fuera del rango explican su ausencia y por tanto, menores incidencias de borreliosis de Lyme. La realidad es que este es un

rango de temperaturas muy amplio, y prácticamente en toda Baviera se presentan estas temperaturas, pues como se ha explicado Baviera tiene principalmente un clima templado continental de subtipo verano fresco. Tanto en el trimestre más seco como en el más húmedo se dan las temperaturas necesarias para que *Ixodes ricinus* pueda vivir.

Relacionando el mapa de las incidencias observadas (Figura 1) con los de las medias de temperaturas del trimestre más húmedo y del trimestre más seco (Figuras 4 y 5 respectivamente) para las regiones de mayor incidencia se dan las temperaturas de valores medio altos, altos dentro de Baviera. Esto no se cumple para la zona de los Bosques Bávaros donde las temperaturas son algo menores que la media de esa zona, pero aun así entran en el rango de temperaturas adecuados para la garrapata.

La utilización de la serie WorldClim (Bioclim) puede tener dos problemas principales (Estrada-Peña, Estrada-Sánchez, & Estrada-Sánchez, 2015). El primero de ellos es que al ser datos interpolados precisan de un amplio número de estaciones de referencia para poder ser adecuados. En este sentido, el territorio geográfico empleado es una de las zonas europeas con mayor densidad de registros climáticos, lo que obvia el problema. En segundo lugar, los datos de referencia (incidencia de la enfermedad) y las variables descriptivas de su variabilidad (variables ambientales) no coinciden en el tiempo. Este segundo problema, más importante, implica que además de la variabilidad geográfica de los datos, en la que los datos de incidencia se han incorporado dentro de territorios administrativos, existe un “ruido temporal” que puede desviar la perfecta correlación entre ambos grupos de datos. En suma, este estudio interpreta tendencias, y no pretende ser un descriptor actualizado de la coincidencia espacial entre variables descriptivas y derivadas.

Valoración personal

Si tuviera que destacar la aportación principal de este trabajo de fin de grado sería el conocimiento sobre las tecnologías que están a disposición de los epidemiólogos para crear mapas y clasificar regiones según distintas variables (en mi caso climáticas). Estas herramientas (satélites, programas estadísticos, etc.) aunque han sido nombradas en distintas asignaturas durante la carrera, nunca fueron realmente utilizadas. Considero que conocimientos en este campo son imprescindibles para cualquier graduado que quiera dedicarse a la investigación.

En cuanto al contenido, la borreliosis de Lyme no me era desconocida, pues he conocido personas diagnosticadas con dicha enfermedad. Lo que no conocía era su alta prevalencia dentro de Europa y de Estados Unidos, considerándose la principal enfermedad transmitida por artrópodos en zonas templadas del hemisferio norte. Quizás este desconocimiento venga de la “falsa seguridad” que sentimos los occidentales respecto a contraer enfermedades transmitidas por vectores en el “primer mundo”.

A pesar de esta alta prevalencia, y el posible aumento de incidencia debido a las variaciones climatológicas, me sorprende que aunque hayan habido mejoras en pro de controlar la enfermedad (más en Estados Unidos que en Europa), en Europa todavía no se ha catalogado como enfermedad de declaración obligatoria en todos sus países, siendo incluso una elección regional. Esto me ha hecho diferenciar las distintas estrategias que realiza cada continente y cada país para controlar un grave problema de salud pública como el que es la borreliosis de Lyme, siendo estas a veces inexistentes. Esta fue una de las causas por las que hubo que elegir el territorio de Baviera para realizar este trabajo de fin de grado. Personalmente me hubiera gustado conocer la situación de España respecto a esta enfermedad, pero en nuestro país esta enfermedad no es de declaración obligatoria. Además resultó más dificultoso trabajar con información en alemán, pues el documento de los datos de incidencia estaban publicados en dicho idioma.

Por último, me gustaría agradecer al Dr. Jochen Suss, del Jena Institute für Medizin und Mikrobiologie (Potsdam, Alemania) por proporcionar los datos de incidencia de la borreliosis Lyme en Baviera. También a mi tutor, Agustín Estrada Peña, por toda la ayuda ofrecida.

Conclusiones

1. Este estudio se ha orientado a la obtención de un modelo que explique los datos de prevalencia de la borreliosis de Lyme en el estado de Baviera (Alemania) utilizando exclusivamente variables ambientales (temperatura, precipitación y vegetación) procedentes bien de datos interpolados, bien de registros satelitales.
2. La borreliosis de Lyme está presente en toda Baviera ya que su vector *Ixodes ricinus* encuentra las óptimas condiciones ecológicas (temperatura, humedad y reservorios) necesarias para su hábitat en todo el territorio.
3. La regresión logística múltiple es el método estadístico que produce un mejor resultado, utilizando un máximo de 6 variables de clima interpolado con una significación menor del 0.005. No se han podido utilizar otras técnicas que pueden ser estadísticamente más robustas, debido a que los datos de prevalencia estaban originalmente codificados en categorías.
4. Los datos obtenidos a partir de imágenes satelitales producen un peor ajuste, posiblemente debido en parte a la forma en la que los datos originales están referidos (por municipios) y a la previsible amplia variabilidad de condiciones ecológicas dentro de cada municipio que generan errores en modelos desarrollados.
5. La borreliosis de Lyme tiene un nicho ambiental en el estado de Baviera, que puede ser definida por la intersección de las condiciones adecuadas de:
 - A. la temperatura media de los trimestres más húmedo y más seco, respectivamente
 - B. la precipitación anual, la del trimestre más seco, y la de los trimestres más cálido y más frío, respectivamente.
6. Este nicho ambiental define las condiciones en la que las garrapatas encuentra su óptimo poblacional, en el que los reservorios son más abundante y en el que parece existir mayor contacto entre las personas y los focos activos de la infección
7. El modelo no es capaz de definir al 100% la prevalencia en cada municipio del estado de Baviera, quizás por dos razones: por la falta de datos con coordenadas (y no referidos al municipio completo) y por la falta de un sistema empírico que defina los intervalos de frecuencias de la prevalencia de los datos originales.

Conclusions

1. The aim of this study has been to obtain a model to explain the data reflecting the prevalence of Lyme borreliosis in the state of Bavaria, Germany, based exclusively on environmental variables (temperature, rainfall and vegetation) inferred by either interpolated data or satellite measurements.
2. Lyme borreliosis is found throughout Bavaria, as its vector, *Ixodes ricinus*, encounters optimum ecological conditions (temperature, moisture and reservoirs) for its habitat everywhere in the state.
3. Multiple regression analysis is the best statistical tool for this model, using a maximum of six interpolated climate variables where $p < 0.005$. It has not been possible to use other, more statistically robust techniques, as the data reflecting the prevalence of Lyme borreliosis were originally coded in categories.
4. Data generated from satellite images produce a worse fit, possibly because of the way that the original data are referenced (by municipalities) and, hence, the foreseeably ample variability in ecological conditions within each municipality, generating errors in the models developed.
5. Lyme borreliosis has found an environmental niche in the state of Bavaria that can be defined by the intersection of the right conditions of:
 - A. average temperature during the dampest and driest quarters, respectively
 - B. annual rainfall, during the driest quarter and the hottest and coldest quarters respectively.
6. This environmental niche defines the conditions in which ticks find their optimal population, at the time when the reservoirs are the fullest, which also appears to be the time when contact with humans and active focuses of infection is the highest.
7. The model developed cannot define 100% of the prevalence of Lyme borreliosis in every municipality of the state of Bavaria. This fact may be explained by two reasons: it is not possible to obtain full data with coordinates (and data that refer to the whole municipality), and because there does not exist an empirical system to define the prevalence of the frequency intervals of Lyme borreliosis in the original data.

Referencias bibliográficas

- Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 19(6), 716–723. doi: 10.1109/TAC.1974.1100705
- Barbour, A. G., Burgdorfer, W., Hayes, S. F., Péter, O., & Aeschlimann, A. (1983). Isolation of a cultivable spirochete from *Ixodes ricinus* ticks of Switzerland. *Current Microbiology*, 8(2), 123–126. doi:10.1007/BF01566969
- Benach, J. L., Bosler, E. M., Hanrahan, J. P., Coleman, J. L., Habicht, G. S., Bast, T. F., ... Kaslow, R. A. (1983). Spirochetes Isolated from the Blood of Two Patients with Lyme Disease. *New England Journal of Medicine*, 308(13), 740–742. doi: 10.1056/NEJM198303313081302
- Bossard, M., Feranec, J., & Otahel, J. (2000). CORINE land cover technical guide: *Addendum 2000*, 40.
- Brugger, K., Boehnke, D., Petney, T., Dobler, G., Pfeffer, M., Silaghi, C., ... Rubel, F. (2016). A density map of the Tick-Borne encephalitis and Lyme borreliosis vector *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) for Germany. *Journal of Medical Entomology*, 53(6), 1292–1302. doi:10.1093/jme/tjw116
- Burgdorfer, W., Barbour, A., Hayes, S., Benach, J., Grunwaldt, E., & Davis, J. (1982). Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science*, 216(4552).
- Coipan, E. C., Jahfari, S., Fonville, M., Oei, G. A., Spanjaard, L., Takumi, K., ... Sprong, H. (2016). Imbalanced presence of *Borrelia burgdorferi* s.l. multilocus sequence types in clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Infection, Genetics and Evolution*, 42, 66–76. doi: 10.1016/j.meegid.2016.04.019
- Cortés, J. A. (2010). Cambios en la distribución y abundancia de las garrapatas y su relación con el calentamiento global. *Revista de La Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia*, 57(1), 48–57. Recuperado de <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/remevez/article/view/17266/21000>
- Daniel, M., Danielová, V., Kříž, B., Jirsa, A., & Nožička, J. (2003). Shift of the Tick *Ixodes ricinus* and Tick-Borne Encephalitis to Higher Altitudes in Central Europe. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 22(5), 327–328. doi:10.1007/s10096-003-0918-2
- ECDC (2016). Borreliosis. *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*. Recuperado de http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/emerging_and_vector-borne_diseases/tick_borne_diseases/lyme_disease/pages/index.aspx
- Estrada-Peña, A. (2001). Distribution, Abundance, and Habitat Preferences of *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in Northern Spain. *Journal of Medical Entomology*, 38(3), 361–370. doi:10.1603/0022-2585-38.3.361
- Estrada-Peña, A., Estrada-Sánchez, A., & Estrada-Sánchez, D. (2015). Methodological caveats in the environmental modelling and projections of climate niche for ticks, with examples for *Ixodes ricinus* (Ixodidae). *Veterinary Parasitology*, 208(1–2), 14–25. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.12.016
- Estrada-Peña, A., Ortega, C., Sánchez, N., DeSimone, L., Sudre, B., Suk, J. E., & Semenza, J. C. (2011). Correlation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato prevalence in questing *Ixodes ricinus* ticks with

- specific abiotic traits in the western palearctic. *Applied and environmental microbiology*, 77(11), 3838-3845. doi:10.1128/AEM.00067-11
- EUCALB (2008). Clinical manifestations in animals. *European concerted action on lyme borreliosis*. Recuperado de <http://www.eucalb.com/>
- Garcia-Monco, J. C., & Benach, J. L. (1995). Lyme neuroborreliosis. *Annals of Neurology*, 37(6), 691–702. doi: 10.1002/ana.410370602
- Gesundheit: Nationales Referenzzentrum für Borrelien - Internetangebot. (s.f.). Recuperado de https://www.lgl.bayern.de/gesundheit/infektionsschutz/infektionskrankheiten_a_z/borreliose/nr_z_borrelien.htm
- Hijmans, R. J., Cameron, S. E., Parra, J. L., Jones, P. G., & Jarvis, A. (2005). Very high resolution interpolated climate surfaces for global land areas. *International Journal of Climatology*, 25(15), 1965–1978. doi: 10.1002/joc.1276
- Johnson, R. C., Schmid, G. P., Hyde, F. W., Steigerwalt, A. G., & Brenner, D. J. (1984). *Borrelia burgdorferi* sp. nov.: Etiologic Agent of Lyme Disease. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 34(4), 496–497. doi:10.1099/00207713-34-4-496
- Kottek, M., Grieser, J., Beck, C., Rudolf, B., & Rubel, F. (2006). World Map of the Köppen-Geiger climate classification updated. *Meteorologische Zeitschrift*, 15(3), 259–263. doi: 10.1127/0941-2948/2006/0130
- Linard, C., Lamarque, P., Heyman, P., Ducoffre, G., Luyasu, V., Tersago, K., ... Lambin E. F. (2007). Determinants of the geographic distribution of Puumala virus and Lyme borreliosis infections in Belgium. *International Journal of Health Geographics*, 6(1), 15. doi:10.1186/1476-072X-6-15
- Lindgren, E., & Jaenson, T. G. T. (2006). Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures. *WHO Regional Office for Europe*. Recuperado de http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/96819/E89522.pdf
- Lindgren, E., Tälleklint, L., & Polfeldt, T. (2000). Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of the disease-transmitting European tick *Ixodes ricinus*. *Environmental Health Perspectives*, 108(2), 119–123. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10656851>
- Mannelli, A., Bertolotti, L., Gern, L., & Gray, J. (2012). Ecology of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Europe: transmission dynamics in multi-host systems, influence of molecular processes and effects of climate change. *FEMS microbiology reviews*, 36(4), 837-861. doi:10.1111/j.1574-6976.2011.00312
- Margos, G., Vollmer, S. A., Ogden, N. H., & Fish, D. (2011). Population genetics, taxonomy, phylogeny and evolution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Infection, Genetics and Evolution*, 11(7), 1545-1563. doi: 10.1016/j.meegid.2011.07.022
- Mejlon, H. A., & Jaenson, T. G. T. (1997). Questing behaviour of *Ixodes ricinus* ticks (Acari: Ixodidae). *Experimental and Applied Acarology*, 21(12), 747–754. doi:10.1023/A:1018421105231

- Muscarella, R., Galante, P. J., Soley-Guardia, M., Boria, R. A., Kass, J. M., Uriarte, M., & Anderson, R. P. (2014). ENMeval: An R package for conducting spatially independent evaluations and estimating optimal model complexity for Maxent ecological niche models. *Methods in Ecology and Evolution*, 5(11), 1198-1205. doi: 10.1111/2041-210X.12261
- Nadelman, R. B., Nowakowski, J., Forseter, G., Goldberg, N. S., Bittker, S., Cooper, D., ... Wormser, G. P. (1996). The clinical spectrum of early lyme borreliosis in patients with culture-confirmed erythema migrans. *The American Journal of Medicine*, 100(5), 502–508. doi:10.1016/S0002-9343(95)99915-9
- Nationalpark Bayerischer Wald (s.f.) En *Wikipedia*. Recuperado de https://de.wikipedia.org/wiki/Nationalpark_Bayerischer_Wald
- Ogden, N. H., Bouchard, C., Kurtenbach, K., Margos, G., Lindsay, L. R., Trudel, L., ... Milord, F. (2010). Active and Passive Surveillance and Phylogenetic Analysis of *Borrelia burgdorferi* Elucidate the Process of Lyme Disease Risk Emergence in Canada. *Environmental Health Perspectives*, 118(7), 909–914. doi: 10.1289/ehp.0901766
- Pachner, A. R., & Steere, A. C. (1985). The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis, and radiculoneuritis. *Neurology*, 35(1), 47–53. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3966001>
- Rizzoli, A., Merler, S., Furlanello, C., & Genchi, C. (2002). Geographical information systems and bootstrap aggregation (bagging) of tree-based classifiers for Lyme disease risk prediction in Trentino, Italian Alps. *Journal of Medical Entomology*, 39(3), 485–92. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12061445>
- Rizzoli, A., Silaghi, C., Obiegala, A., Rudolf, I., Hubálek, Z., Földvári, G., ... Kazimírová, M. (2014). *Ixodes ricinus* and its transmitted pathogens in urban and peri-urban areas in Europe: New Hazards and Relevance for Public Health. *Frontiers in Public Health*, 2, 251. doi: 10.3389/fpubh.2014.00251
- Rizzoli, A., Hauffe, H., Kazimirova, M., Neteler, M., Rosa, R., Sironen, T., ... Henttonen, H. (2015). GERI 2015, Temporal changes in rodent-and tick-borne diseases in Europe: how are they linked?. Genes, ecosystems and risk of infection,, Aquila Atlantis hotel, Heraklion, Crete, Greece.
- Robert Koch Institute (2015). Meldepflicht für Lyme-Borreliose in Bayern. *Epidemiologisches Bulletin*, 8, 55–62.
- Stanek, G., Fingerle, V., Hunfeld, K.-P., Jaulhac, B., Kaiser, R., Krause, A., ... Gray, J. (2011). Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(1), 69–79. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x
- Steere, A. C., Malawista, S. E., Snyderman, D. R., Shope, R. E., Andiman, W. A., Ross, M. R., & Steele, F. M. (1977). An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis & Rheumatism*, 20(1), 7–17. doi:10.1002/art.1780200102

- van Duijvendijk, G., Sprong, H., & Takken, W. (2015). Multi-trophic interactions driving the transmission cycle of *Borrelia afzelii* between *Ixodes ricinus* and rodents: a review. *Parasites & vectors*, 8(1), 1. doi: 10.1186/s13071-015-1257-8
- Vandenesch, A., Turbelin, C., Couturier, E., Arena, C., Jaulhac, B., Ferquel, E., ... Hanslik, T. (2014). Incidence and hospitalisation rates of Lyme borreliosis, France, 2004 to 2012. *Eurosurveillance*, 19(34), 20883. doi:10.2807/1560-7917.ES2014.19.34.20883
- Wilking, H., & Stark, K. (2014). Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany, 2009–2012. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 5(3), 219–224. doi:10.1016/j.ttbdis.2013.10.010