



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

Índice

Índice.....	2
Resumen.....	3
Abstract	3
Introducción	4
Justificación	7
Objetivos	8
Metodología	9
1. Introducción a la metodología	9
2. Descripción de un año climático	9
3. Obtención de datos climáticos	10
4. Procesado de los datos climáticos.....	10
5. Ajuste de los modelos con datos reales de distribución	11
6. Proyección de la probabilidad de contacto en los años 2030 y 2050.....	13
7. Otras herramientas	13
Leyenda de la Figura (Métodos)	14
Resultados	16
Leyendas de las Figuras (Resultados)	19
Discusión	25
Conclusiones.....	29
Conclusions	30
Valoración personal.....	30
Referencias	31

Impacto de la tendencia del clima en la circulación de patógenos transmitidos por garrapatas en Europa

Resumen

Las zoonosis bacterianas del grupo *Borrelia burgdorferi* s.l. son transmitidas por garrapatas y actualmente se están expandiendo por Europa. La tendencia del clima es uno de los factores condicionantes de esta evidencia. Por ello, en este trabajo se ha desarrollado una herramienta informática que emplea modelos de distribución del vector, sus hospedadores y los reservorios del agente infeccioso, para delinear el riesgo por borreliosis de Lyme en Europa según escenarios climáticos futuros. Los resultados muestran que la regresión utilizada para proyectar el nicho ambiental tiene un error asumible, correspondiéndose los escenarios de los años 2030 y 2050 con las previsiones publicadas por otros grupos de investigación. Estos resultados confirman un claro aumento del riesgo por *B. burgdorferi* s.l. en áreas europeas septentrionales y orientales, debido al solapamiento espacial del hábitat entre los reservorios y el vector. Si bien, se demarca una gran incertidumbre en la distribución esperada para el año 2050. También reflejan la influencia de los reservorios sobre la distribución de las distintas especies de *B. burgdorferi* s.l., y la ruptura de los focos estables según la tendencia climática. Los mapas obtenidos constituyen una herramienta epidemiológica para implementar medidas de prevención en Europa, tanto en el presente como en el futuro.

The impact of the trends of climate on the circulation of tick-borne pathogens in Europe

Abstract

The tick-borne zoonoses produced by bacteria of the *Borrelia burgdorferi* s.l. group are spreading in Europe. The climate trend is a trait involved in such evidence. In this study, a computational framework has been developed that uses models of distribution of the vector, its hosts and the reservoirs of the infectious agent, delineating the risk by Lyme borreliosis in the European territory according to future climate scenarios. The results show that the regressions used to project the environmental niche have an acceptable error, and that the scenarios of the years 2030 and 2050 correspond well to previously reported forecasts. All the results confirm a sharp increase of the risk by *B. burgdorferi* s.l. in northern and eastern European territories, because the spatial overlap of habitat between reservoirs and the vector. However, a great uncertainty in the distribution expected for the year 2050 is delineated. These results also reflect the influence of the reservoirs on the distribution of the species of *B. burgdorferi* s.l., as well as the rupture of resilient foci according to climate trends. The resulting maps are an epidemiological tool supporting the development of prevention measures for transmission of the pathogens in Europe under both current conditions and in the near future.

Introducción

Los patógenos transmitidos por artrópodos están cobrando una gran importancia en Salud Pública. La tendencia del clima y el comportamiento humano aumentan el contacto con los vectores. Un ejemplo de esto es la expansión de *Aedes albopictus*, un mosquito vector de los agentes etiológicos del Dengue, Zika o Chikungunya (Semenza y Suk, 2017). Aunque los mosquitos son los vectores más populares, las garrapatas son los artrópodos que transmiten el mayor número de agentes zoonóticos en el Hemisferio Norte (Dennis y Hayes, 2002). Algunos de esos patógenos son el virus de la encefalitis por garrapatas (Flaviviridae), *Ehrlichia* spp., *Anaplasma phagocytophilum*, o las bacterias del género *Borrelia*, que causan procesos severos en medicina humana (Pawełczyk *et al.*, 2019).

El cambio climático condiciona la posible expansión de los vectores y de los patógenos que transportan hacia zonas en las que antes no se encontraban, se habla por ello de zoonosis emergentes. Se ha definido el cambio climático como "un fenómeno estadístico que describe las condiciones climáticas promedio para una región, referido a cambios sistemáticos y generalmente graduales en la tendencia, que está integrada en las fluctuaciones aleatorias del clima" (Weber, 2010). Dado que las observaciones empíricas están espaciadas en el tiempo y la memoria de los eventos pasados puede ser defectuosa, el cambio climático no se detecta fácilmente por la experiencia personal. Sin embargo, es un concepto que parece estar abierto a la observación y evaluación individual, ya que la mayoría de las personas se consideran expertos en el clima, aunque no distinguen entre el clima (la expectativa estadística a largo plazo) y el tiempo atmosférico (a corto plazo). A menudo se atribuyen falsamente eventos únicos al cambio climático, pero no detectan la tendencia en el clima (Weber, 2010). El cambio climático provoca modificaciones en la distribución y fenología de los vectores, reservorios y hospedadores, y por ende de los patógenos que circulan entre ellos (Ogden *et al.*, 2008). Los inviernos más cálidos y cortos aumentan la densidad de los vectores, la posibilidad de transmisión del patógeno y el número de reservorios infectados; estos efectos provocan una mayor supervivencia de los actores implicados y un periodo de actividad de las garrapatas más largo (Alkische *et al.*, 2017). Un estudio realizado en Suecia entre los años 1990 y 2008 demostró que las poblaciones permanentes de la garrapata *Ixodes ricinus* habían ascendido en latitud, corroborando que uno de los factores más influyentes en su expansión era el cambio climático (Jaenson *et al.* 2012). También se ha demostrado que tanto *I. ricinus* como los patógenos que transmite se están estableciendo a mayores altitudes. Los muestreos sistemáticos realizados en las montañas Krkonoše en la República Checa, indican que el límite de distribución en altitud de esta garrapata había cambiado desde los 750 m. hasta los 1300 m. sobre el nivel del mar entre 1990 y 2010, bajo las condiciones climáticas de Europa central

(Danielová *et al.*, 2010). Esta expansión espacial de poblaciones permanentes de garrapatas se ha podido comprobar igualmente en países más fríos: un estudio comparativo utilizando datos históricos recopilados en Noruega demostró un ascenso en altitud de casi 600 m. sobre el nivel del mar, y la dispersión de *I. ricinus* en regiones próximas a la costa oeste del país, tradicionalmente más fría (Jore *et al.*, 2011). Estos hechos no ocurren sólo en Europa sino también en América del Norte, donde se ha constatado que una de las especies de garrapatas más importante para la Salud Pública, *Ixodes scapularis*, está ascendiendo hacia el Norte, avanzando hacia Canadá y asentándose en amplias regiones del sur del país (Leighton *et al.*, 2012).

La borreliosis de Lyme es la zoonosis vectorial que se registra con mayor frecuencia en la Región Holártica (Strnad *et al.*, 2017). Se reconocen unas 26 especies del género *Borrelia* transmitidas por garrapatas, responsables del desarrollo de diferentes cuadros clínicos en los humanos. Las garrapatas de mayor importancia clínica se encuadran en dos familias, Argasidae e Ixodidae (Peñalver *et al.*, 2017). La familia Argasidae o garrapatas blandas son las que transmiten, junto a algunos piojos, las borrelias causantes de las fiebres recurrentes (Dworkin *et al.*, 2002). La familia Ixodidae o garrapatas duras transmiten las especies que producen la borreliosis de Lyme, que se encuentran enmarcadas en el grupo *Borrelia burgdorferi* sensu lato (s.l.). Su principal vector en Europa es *Ixodes ricinus*, aunque en otras zonas geográficas pueden ser transmitidas por otras especies de garrapatas como *Ixodes pacificus* en el oeste de Estados Unidos, *I. scapularis* en el este y norte central de Estados Unidos, y sur de Canadá, o *Ixodes persulcatus*, distribuida desde el este de Europa hasta Asia (Xu *et al.*, 2003). Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad pueden ser variables dependiendo de la especie de bacteria y algunas veces se pueden producir co-infecciones. La incidencia de la borreliosis de Lyme en el Hemisferio Norte es alarmante, no sólo por el cuadro clínico grave o por el coste del tratamiento, sino porque no existen planes de prevención armonizados y el control del vector sigue siendo deficiente. Las diferentes especies del complejo *B. burgdorferi* s.l. provocan manifestaciones clínicas muy variables en humanos. Algunas de las especies más importantes del complejo son *Borrelia burgdorferi* s.s. (sensu stricto) que produce artritis, polineuritis y una lesión cutánea denominada eritema migratorio; *Borrelia afzelii* con un especial tropismo por la piel y que puede dar lugar a una linfadenosis cutánea y *Borrelia garinii*, que genera meningitis y lesiones inflamatorias en los nervios periféricos (Baranton y De Martino, 2009). No obstante, hay que destacar que la mayoría de las garrapatas están co-infectadas, pudiendo transmitir más de una especie de borrelia y provocando infecciones con un cuadro clínico mixto. Los cuadros anteriormente descritos suelen expresarse en las fases agudas de la enfermedad coincidiendo con la bacteremia (Steere *et al.*, 2016). El problema social derivado de la

borreliosis de Lyme se agrava en algunos lugares como Estados Unidos, donde los exigentes requisitos para la definición de caso clínico y el elevado coste del tratamiento, condicionan el acceso al mismo. Muchos de los pacientes no reciben un tratamiento durante la fase aguda, desarrollando la denominada “enfermedad crónica de Lyme”, aunque a día de hoy este síndrome carece de una etiología demostrada (Lantos, 2011).

El ciclo natural de una garrapata consta de tres estadios: larva, ninfa y adulto. Para que el artrópodo realice la muda debe de ingerir sangre de un vertebrado (Cayol *et al.*, 2017). En general, las garrapatas parasitan un amplio abanico de hospedadores vertebrados. Aunque, sólo algunos de ellos pueden considerarse reservorios de *B. burgdorferi* s.l. Un reservorio es aquel vertebrado que permite la reproducción de un patógeno inoculado por una garrapata infectada. Si el vector toma sangre de un reservorio infectado, también ingerirá el patógeno. En la borreliosis de Lyme los reservorios de la bacteria son únicamente aves, roedores e insectívoros. Los vectores utilizan otros hospedadores como los ungulados domésticos y silvestres, que no son reservorios, pero sí fundamentales para su supervivencia (Tsao, 2009). En un ecosistema sano y en equilibrio la prevalencia de la infección en los vectores suele ser baja, gracias a diversas circunstancias que acontecen en los ecosistemas de alta biodiversidad. En primer lugar, *B. burgdorferi* s.l. no tiene transmisión transovárica, es decir las larvas que provienen de adultos infectados no portan el agente infeccioso, aunque sí existe la transmisión entre estadios (Tappe *et al.*, 2014). En segundo lugar, la garrapata utiliza una amplia gama de hospedadores vertebrados. Muchos de ellos no permiten la reproducción del patógeno, por lo que no transmiten la infección a otras garrapatas, ejerciendo una dilución de la infección en el vector (Huang *et al.*, 2016). Sin embargo, el efecto dilución se suprime cuando el ecosistema no está en equilibrio y experimentan distintas alteraciones (McCallum y Dobson, 2002). La alteración de un ecosistema puede ser producida por las acciones humanas, como la construcción de carreteras, la disposición de tendidos eléctricos, o el emplazamiento de urbanizaciones en la periferia de las ciudades. Esto lleva a que el hábitat se reduzca a pequeñas porciones, albergando principalmente a vertebrados de menor tamaño reservorios del patógeno; eliminando a los grandes vertebrados que “diluyen” la infección en las garrapatas, al alimentar a un alto número de individuos (Kahl, 2018). Puesto que a lo largo de la vida media de un reservorio se suceden varios ciclos del vector, la existencia exclusiva de alimentación del vector sobre los reservorios, implicará un aumento de la prevalencia de la infección en ambos por retroalimentación. Generalmente, las migraciones de las aves o los movimientos de grandes ungulados con garrapatas son las causas de la aparición de nuevos focos. Pese a esto, para que un foco prospere, deben existir (i) unas condiciones ambientales apropiadas para la supervivencia del vector, (ii) una densidad adecuada de reservorios y (iii) un solapamiento

temporal y geográfico entre ambos, reservorios y vector. La dinámica de estos focos, las condiciones que los propician y su evolución a largo plazo es un problema sanitario aún por resolver en Europa, ya que *B. burgdorferi* s.l. se mantiene en focos endémicos entre la garrapata y los reservorios. Sin el conocimiento empírico de los factores que dibujan los focos activos, es imposible establecer medidas de prevención que se apliquen sobre la población. El presente trabajo pretende producir modelos geográficos basados en datos climáticos, junto con la distribución del vector, sus hospedadores y los principales reservorios que intervienen en la circulación de *B. burgdorferi* s.l. Estos modelos proyectan el clima previsto para los años 2030 y 2050, buscando obtener la posible distribución de hospedadores, reservorios y vectores, teniendo en cuenta la influencia del cambio climático sobre el nicho ambiental actual. El análisis de estos mapas persigue generar una base de información útil para la prevención de la borreliosis de Lyme y mostrar la ineludible necesidad de desarrollar medidas para su control, tanto en las zonas en las que se considera endémica, como en aquellas en las que se espera su emergencia.

Justificación

Las autoridades sanitarias europeas han alertado acerca de la expansión de la borreliosis de Lyme. Se cree que en parte es debida a la tendencia del clima y a las acciones humanas sobre el entorno, como son la fragmentación del hábitat y el aumento de la densidad de ciertos vertebrados que actúan como reservorios del patógeno. El Parlamento Europeo aprobó en el año 2018 la decisión 945/2018, formada por un paquete de medidas que pretenden unificar los planes de prevención, la definición de caso clínico y el tratamiento de la enfermedad en toda Europa. Actualmente, los fondos europeos han dedicado copiosos recursos a financiar diversos proyectos orientados a lograr el control de esta zoonosis mediante vacunas. Proyectos como ANTIDotE, ID-LYME y LYMEDIADEX se orientan a establecer un diagnóstico temprano de la infección, o a encontrar antígenos efectivos que desarrollen una inmunidad de rápida actuación contra la bacteria o la garrapata vectora. Hasta que esas herramientas existan, la comunidad científica y la ciudadanía necesitan una información sólida basada en herramientas predictivas, que muestren los lugares en los que podrían existir las condiciones para el mantenimiento del patógeno en focos permanentes generando un riesgo potencial. Otros argumentos que justifican este estudio, se basan en la necesidad de comprender el impacto de la tendencia climática sobre la transmisión de la borreliosis de Lyme. Las proyecciones climáticas indican un futuro poco alentador en relación a la expansión del vector y por tanto de la infección. A la vista de la decisión del Parlamento Europeo y de las corrientes científicas, se hace necesario confeccionar mapas de escenarios de clima futuros, que muestren la

probabilidad de contacto entre vectores y reservorios de la bacteria. Igualmente, estos datos persiguen sustentar el desarrollo de medidas preventivas para la ciudadanía. Incluso se pretende que esta herramienta sea aplicable a otros procesos transmitidos por garrapatas, posicionándose de manera predominante en la predicción del riesgo por agentes infecciosos transmitidos por garrapatas.

La autora de este estudio se incorporó al grupo de trabajo internacional y multidisciplinar, bajo la coordinación del Centro Europeo para el Control de Enfermedades (ECDC). Este organismo fomenta el desarrollo de herramientas predictivas para evaluar el impacto de la borreliosis de Lyme en los ciudadanos europeos, relativas al proyecto “Guidance, data collection and scientific advice on tick-borne diseases”. La autora participa en dicho proyecto mediante la beca del Ministerio de Educación y Formación Profesional (BOE de 11 de Agosto de 2018) lo que ha permitido su formación en los diversos aspectos de la epidemiología llamada “la primera epidemia del cambio climático”.

Objetivos

Los objetivos de este trabajo persiguen (i) la integración de diferentes datos de información ambiental y geográfica, (ii) el desarrollo de técnicas estadísticas, (iii) la obtención de herramientas predictivas del riesgo y (iv) mostrar las pautas epidemiológicas de un patógeno transmitido por garrapatas. Se pretende proporcionar una panorámica de los problemas que se derivan del cambio climático, el cual ha demostrado tener una elevada influencia sobre algunos patógenos transmitidos por vectores. Aunque la modelización correcta de la tendencia climática es uno de los grandes retos que se plantean en la actualidad. Este trabajo pretende aunar los escenarios que resultan de esa tendencia con los patrones de distribución de los distintos actores que intervienen en la transmisión de la borreliosis de Lyme. Este conjunto de herramientas permite obtener una estimación de las tasas de contacto que existirían entre hospedadores, reservorios y vectores, para establecer el riesgo y con ello el impacto sobre la población humana.

Metodología

1. Introducción a la metodología

En este estudio se utiliza la definición de nicho ambiental de la garrapata *I. ricinus*, vector de algunas bacterias del género *Borrelia*, así como de sus reservorios y hospedadores, para predecir el riesgo probable por borreliosis de Lyme en Europa, bajo los escenarios de clima en los años 2030 y 2050. Los modelos de distribución para cada organismo se han generado con los datos reales de clima en el periodo 2002-2017, recogidos por los satélites de la serie MODIS. Tras ello, se ha extrapolado la tendencia del clima en ese periodo para construir los escenarios de los años 2030 y 2050. Se define el nicho ambiental de un patógeno como la combinación de variables en una zona (temperatura, humedad, vegetación) cuya intersección entre unos valores precisos permite que los vertebrados y vectores puedan sobrevivir, generándose focos estables del agente. Ese nicho indica la probabilidad de que el vector, sus hospedadores y los principales reservorios de *B. burgdorferi* s.l. coexistan para generar la circulación del patógeno. Este trabajo utiliza una concepción del nicho ambiental específicamente desarrollada y contrastada para estos fines (Estrada-Peña *et al.*, 2014; Estrada-Peña y de la Fuente, 2016). La Figura 1 incluye el flujo de trabajo en este estudio.

2. Descripción de un año climático

La representación de un año climático se asemeja a una clásica curva sinusoidal, la cual puede dividirse en componentes cuyas sumas forman el ciclo anual. En el trabajo se utilizan como descriptores del nicho ambiental la variación de la temperatura media diurna sobre la superficie de la tierra (de sus siglas en inglés, LSTD) y el índice normalizado de vegetación (de sus siglas en inglés, NDVI) tal y como son recogidos por los satélites MODIS. El índice NDVI es una estimación de la actividad fotosintética de la cubierta vegetal, pero muchos estudios otorgan a este índice la capacidad de indicador de la humedad relativa de una zona (Funk *et al.*, 2006; Song *et al.*, 2008). Además, se ha demostrado en numerosos artículos que estas variables y sus oscilaciones anuales son los mejores descriptores del nicho ambiental de los artrópodos vectores (Richman *et al.*, 2018). Ambos componentes LSTD y NDVI se describen como curvas que muestran oscilaciones repetidas y suaves con un componente temporal anual.

Matemáticamente, se trata de series trigonométricas correspondientes al desarrollo polinomial de senos y cosenos, o simplemente a una gráfica sinusoidal. El teorema por el cual se obtiene la solución a las funciones sinusoidales periódicas (Fourier, 1824) utiliza la descomposición de estas en pequeñas curvas combinadas de senos y cosenos que se suman. Esta aproximación a la descripción de un año climático tiene una gran importancia en la definición del nicho

ambiental, pues permite explicar el clima de cualquier territorio, de manera sencilla y con la precisión temporal deseada. Este estudio asume que la evolución de una variable climática, en un año natural, en cualquier punto de la superficie terrestre, con una resolución diaria, puede ser definida por tan solo 5 variables. Estas son los coeficientes de la serie de Fourier que definen el año y se obtienen mediante una regresión armónica. Los coeficientes reflejan (i) la temperatura media del año, (ii) el inicio de la primavera (temprano o tardío), (iii) la rapidez con la que aparece (amplitud de la pendiente), (iv) la llegada del otoño, y (v) la forma (amplitud) de su pendiente. El uso de sólo cinco variables para definir el nicho ambiental implica una mejora en la modelización del nicho para el vector y los reservorios, debido a (i) la ausencia de sobreajuste, o problema estadístico que produciría un modelo falsamente correcto cuando se usan demasiadas variables descriptivas (Merckx *et al.*, 2011) y (ii) el uso exclusivo de variables con significado ecológico para la epidemiología del patógeno (Estrada-Peña *et al.*, 2016).

3. Obtención de datos climáticos

Para describir el nicho ambiental de los organismos implicados en la transmisión de *B. burgdorferi* s.l., se han usado datos de clima obtenidos mediante imágenes de satélite. Los datos se han obtenido de la página web que ofrece los productos de diversas series de satélites (MODIS products website, 2019). No se han usado datos de clima interpolados porque carecen de estimaciones de humedad (sólo se incluye la precipitación) lo que produce peores modelos, probablemente debido a que la precipitación no tiene influencia en la distribución de *I. ricinus* (Estrada-Peña *et al.*, 2013).

Se han usado los productos procedentes del satélite Terra, cuyos datos son diurnos, entre los años 2002 y 2017. Estos datos tienen una resolución de 0.05° de arco por pixel (aproximadamente 5.600 metros de lado). La razón de escoger estos años fue que los datos de satélites anteriores eran de menor resolución y precisión, y los posteriores aún no estaban disponibles para ser usados con precisión científica. Para la selección, descarga y almacenamiento de los datos correspondientes al territorio europeo, se utilizó la biblioteca "MODISp" (Busetto y Ranghetti, 2016) para el entorno de programación R (R Core Team, 2018) que permite acceder a la API del servidor de MODIS automatizando el proceso de descarga. Se usaron todos los datos del periodo indicado, utilizando las imágenes comprendidas entre las coordenadas 18°O y 41.5° E, 30.7°N y 73° N.

4. Procesado de los datos climáticos

Son cuatro los pasos necesarios para procesar los datos climáticos de MODIS-Terra (Figura 1) en cada uno de los pixeles: (i) calcular los coeficientes de Fourier que definen LSTD y NDVI en el año promedio para el periodo 2002-2017, (ii) calcular la tendencia temporal de cada mes del periodo 2002-2017 mediante una regresión lineal, (iii) extrapolar esa tendencia lineal mensual

a los años 2030 y 2050, para obtener los valores mensuales de LSTD y NDVI para esos años y (iv) obtener los coeficientes de Fourier para esos nuevos escenarios. Todos los pasos anteriores se realizaron por separado para las variables LSTD y NDVI.

Los coeficientes de la serie de Fourier se calcularon usando el código del entorno R recientemente desarrollado, publicado, y accesible de forma abierta (Estrada-Peña y de la Fuente, 2016). Se emplearon los 12 meses promedio de LSTD o NDVI del periodo 2002-2017, como datos de entrada para el cálculo de la regresión armónica con la que se obtienen los coeficientes de la serie.

La tendencia temporal de cada mes se calculó utilizando la función “lm” (lineal model) de R, tomando la pendiente de la recta de regresión como el indicador de la tendencia de LSTD o NDVI entre 2002 y 2017 para cada pixel. Los nuevos datos proyectados para cada mes se obtuvieron sustituyendo la “x” de la recta de regresión por los nuevos valores a calcular (meses de los años 2030 o 2050, respectivamente). Una vez obtenidos los nuevos escenarios anuales, se calcularon los coeficientes de Fourier para cada año. La regresión lineal fue sometida a un control de calidad, para comprobar que los datos modelados de clima se mantenían dentro de unos márgenes de error adecuados (ver apartados 6 y 7).

5. Ajuste de los modelos con datos reales de distribución

Existen varios algoritmos para obtener mapas de predicción de la distribución de especies, basados en el uso de una serie de variables descriptivas del hábitat. Diferentes estudios han demostrado que el nicho ambiental de las garrapatas y de los vertebrados hospedadores se puede modelar a partir de los datos de temperatura y humedad (Mannelli *et al.*, 2016). En este estudio se ha elegido el algoritmo denominado MaxEnt (Maximum Entropy) cuya eficacia ha sido ampliamente demostrada (Elith *et al.*, 2011; Merow *et al.*, 2013; Philips *et al.*, 2006).

Los modelos de distribución necesitan ser “entrenados” con la distribución conocida de la(s) especie(s) a modelar, a partir de la cual se obtiene la combinación de variables que definen la probabilidad de presencia de una especie en el espacio. Los registros de las coordenadas de la garrapata *I. ricinus*, los reservorios de *B. burgdorferi* s.l. y los hospedadores del vector se obtuvieron del servidor público (DataDryad, 2019). Estas coordenadas fueron ya sometidas a un control de calidad en el momento de su publicación y almacenamiento en el servidor de los datos (Estrada Peña y de la Fuente, 2016).

Las coordenadas empleadas se refieren a un total de 18 especies de vertebrados hospedadores del vector y reservorios de *B. burgdorferi* s.l. En las líneas siguientes, tras el nombre científico de cada vertebrado, se indica el número de registros usados para desarrollar los modelos y su capacidad de transmisión de *B. burgdorferi* s.l. (CT, en una escala entre 0 y 1). La CT se define

como la capacidad de un vertebrado para ser infectado por *Borrelia* a través una garrapata (*I. ricinus*) infectada y de transmitir el patógeno a una garrapata sin infectar. Los valores de CT fueron calculados a partir de un meta-análisis bibliográfico (Hofmeester *et al.*, 2016). Aunque se reconoce la capacidad como reservorios de algunas especies de vertebrados incluidas aquí, su CT no se ha calculado aún por la ausencia de datos suficientes, no obstante se incluyen en este estudio. Las especies de mamíferos que se comportan como principales reservorios de *B. afzelii* son *Apodemus agrarius* (612, CT: 0,27), *Apodemus flavicollis* (2180, CT: 0,13), *Apodemus sylvaticus* (10.287, CT: 0,17), *Erinaceus europeaeus* (15.062, CT: desconocida), *Lepus europeaeus* (17.709, CT: 0,15), *Microtus agrestis* (2.180, CT: 0,60), y *Myodes glareolus* (54.670, CT: 0,25). Las especies de aves, principales reservorios de *B. garinii*, son *Cyanistes caeruleus* (122.049, CT: desconocida), *Erithacus rubecula* (104.472, CT: 0,04), *Fringilla coelebs* (153.063, CT: desconocida), *Parus major* (99.476, CT: 0,18), *Phylloscopus collybita* (93.190, CT: desconocida), *Sylvia atricapilla* (23.347, CT: 0,01), *Turdus merula* (129.003, CT: 0,77) y *Turdus philomelos* (86.230, CT: 0,51). Otros vertebrados incluidos en el estudio que no son reservorios reconocidos de *B. burgdorferi* s.l., pero que se comportan como importantes hospedadores para *I. ricinus*, son *Capreolus capreolus* (29.807), *Cervus elaphus* (9.199), y *Vulpes vulpes* (49.492). Los registros de los vertebrados totalizan 1.002.028 pares de coordenadas y la distribución de *I. ricinus* está representada por 14.108 puntos.

Para calcular el nicho ambiental de cada especie se ha utilizado el paquete “wallace” (Kass *et al.*, 2018) para el entorno de programación R. Esta biblioteca utiliza el algoritmo MaxEnt y lo proyecta sobre los escenarios climáticos ya calculados. Como variables explicativas se han utilizado los tres primeros coeficientes de las series de Fourier para LSTD y NDVI (6 variables en total). El algoritmo fue entrenado con el 50% de los registros de cada especie a modelar, usando el 50% restante para comprobar la confianza del ajuste, de forma iterativa. Todo el proceso se repitió 10 veces para cada especie, obteniendo así el mejor modelo posible de distribución. La idoneidad de cada modelo se comprobó mediante el criterio denominado “área bajo la curva” (AUC, de sus siglas en inglés) ya que se ha demostrado que el criterio de información de Akaike proporciona resultados erróneos cuando se aplica a una extensión geográfica (Velasco y González-Salazar, 2019).

Una vez obtenidos los modelos, se produjeron los mapas que ilustran la distribución del vector, sus hospedadores y los reservorios de *B. burgdorferi* s.l. Dado que este estudio desarrolla la distribución espacial de cada uno de los agentes que intervienen en la circulación de *Borrelia* spp., la aproximación a la medida del riesgo se ha obtenido mediante la multiplicación ponderada (ajustada al intervalo 0-100) de las probabilidades modeladas de presencia de *I. ricinus*, sus hospedadores y los reservorios.

Además se ha evaluado el solapamiento del nicho entre los diferentes actores que mantienen los focos activos o en otras palabras, la co-existencia del vector, reservorios y hospedadores en intervalos de las condiciones de LSTD y NDVI que existen en Europa. Esta comparación explica la distribución de los focos activos de infección en el nicho ambiental, un dato de importancia para conocer las condiciones ambientales que favorecen estos focos. Para realizar estos cálculos se han usado las funciones “PNO” y “plotPNO” del paquete “Phyloclim” (Heibl y Calenge, 2018) para R.

6. Proyección de la probabilidad de contacto en los años 2030 y 2050

Una vez obtenidos los datos mensuales de LSTD y NDVI para los años 2030 y 2050, se han calculado los coeficientes de la serie de Fourier para definir esos años climáticos. La cadena de procesado de la biblioteca “wallace” permite proyectar los modelos entrenados con el clima del periodo 2002-2017, a las condiciones previstas en los nuevos escenarios de clima. Así se estima la probabilidad de existencia de cada organismo a partir del nicho actual. Este método se basa en el dogma de que las especies acoplan su distribución a la existencia de un nicho ambiental adecuado y no se adaptan a nuevas combinaciones climáticas (Peterson, 2011). Es decir, el vector, sus hospedadores y los reservorios de *B. burgdorferi* s.l. cambiarían su distribución espacial según la variación del clima, promoviendo la aparición de nuevas zonas de riesgo, en virtud de las nuevas combinaciones de variables climáticas, sin que existan razones empíricas para sospechar que pudieran adaptarse a un ambiente nuevo.

7. Otras herramientas

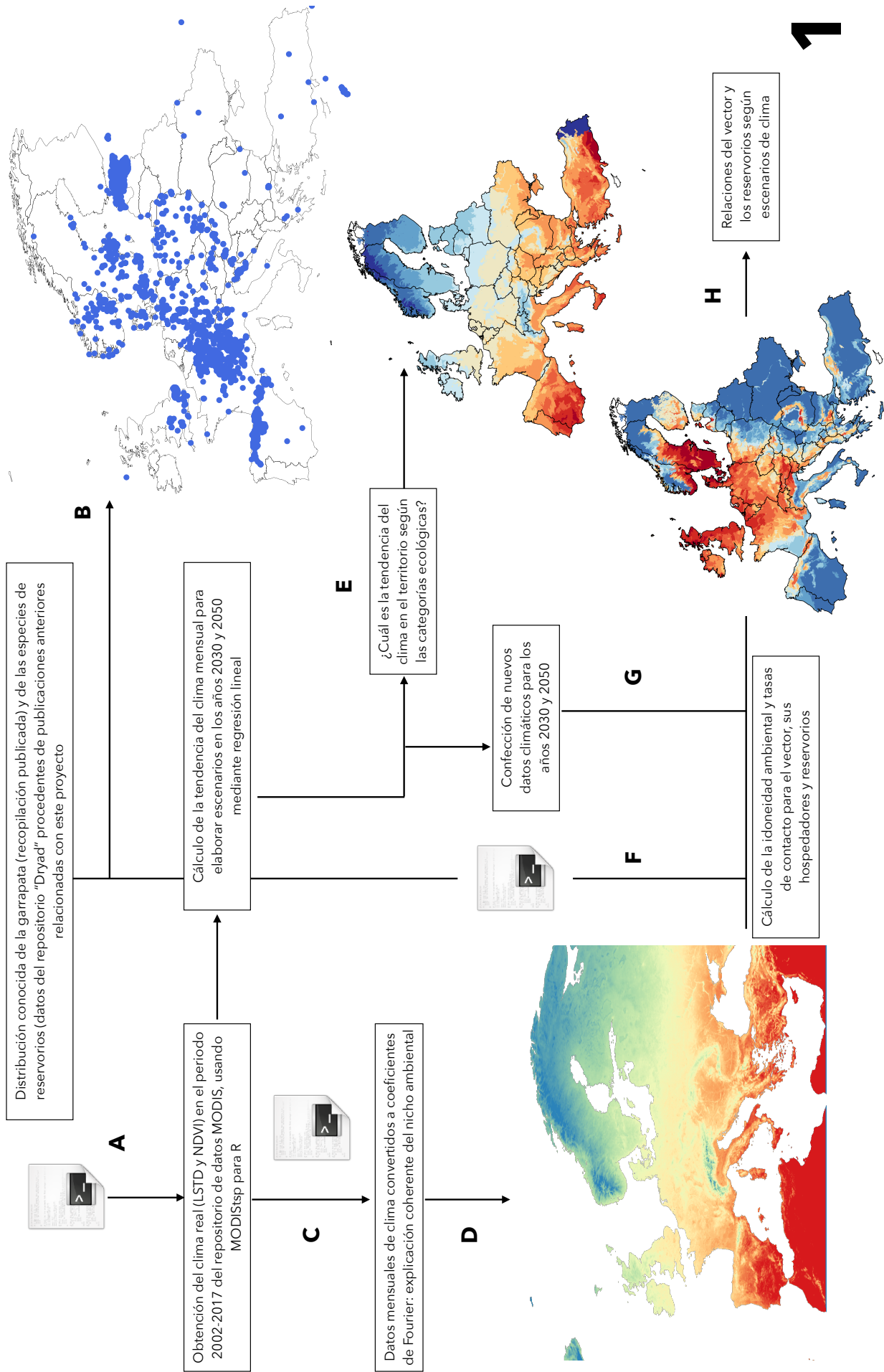
En los apartados anteriores se han descrito los pasos seguidos para la obtención de la probabilidad de la presencia de focos de *B. burgdorferi* s.l. bajo los escenarios de clima de los años 2030 y 2050. Aunque este es el objetivo principal, se han desarrollado otras herramientas que permiten mostrar (i) la adecuación del modelo predictivo de clima a los datos reales y (ii) la representación del cambio climático que podría acaecer en los próximos años. Para ilustrar estos objetivos se han empleado las regiones biogeográficas basadas en el producto LANMAP2 (Mücher *et al.*, 2010). LANMAP2 es una iniciativa que describe las características biogeográficas del territorio europeo, que también incluye Ucrania y Bielorrusia. Además de proporcionar una definición coherente del territorio, LANMAP2 proporciona una síntesis del mismo en 14 regiones climáticas: Alpina Septentrional, Alpina Meridional, Anatólica, Atlántica Central, Atlántica Norte, Boreal, Continental, Lusitánica, Montañas Mediterráneas, Mediterránea Septentrional, Mediterránea Meridional, Nemoral, Panónica y Esteparia. Todos los resultados relativos a la tendencia del clima, tanto los ajustes del modelo climático, como la tendencia del riesgo, se han resumido usando estas denominaciones oficiales europeas.

Dado que es imposible comprobar la eficacia de la regresión lineal en la estimación del clima de los años 2030 y 2050, se ha procedido a comparar las predicciones para los años 2002-2017 con los datos reales. Así, se ha aplicado la herramienta predictiva basada en la regresión lineal para obtener el “modelo climático” de cada año y se ha calculado la diferencia con los datos reales de ese año. Se obtiene así el porcentaje de desviación entre los datos reales y los calculados, explicando la variación sobre la regiones biogeográficas europeas.

Por otro lado, y aunque el objetivo es obtener una estimación del riesgo futuro por *B. burgdorferi* s.l., es necesario interpretar la variación del clima en el periodo de estudio. Se ha usado una representación simple de la tendencia de LSTD y NDVI para las regiones biogeográficas en Europa, en la que la variación en el eje de abscisas establece la tasa de cambio de LSTD (más cálido por encima del valor “0”), mientras que el eje de ordenadas muestra la variación en el NDVI (más alto por encima del valor “0”). Esta es una forma visualmente efectiva de mostrar el cambio climático según su variación y no a partir de los datos base, que pueden ser más complejos de analizar.

Leyenda de la Figura (Métodos)

Figura 1. Esquema del flujo de trabajo de este estudio. **A.** Los datos de clima de imágenes de satélite de la serie MODIS-Terra fueron descargados mediante un código en R usando la biblioteca “MODISTsp”. **B.** Los datos de distribución de *Ixodes ricinus*, de 18 especies de reservorios de *Borrelia burgdorferi* s.l. y otros hospedadores para la garrapata fueron obtenidos del repositorio de datos DataDryad. **C.** Los datos de clima se utilizaron para calcular una regresión armónica. **D.** Los coeficientes de esta regresión fueron empleados como descriptores del hábitat. **E.** Los datos de clima mensuales fueron usados para realizar regresiones lineales, que permitieran calcular la tendencia del clima en el territorio de estudio. **F.** Los valores de la pendiente y ordenada en el origen de la recta de regresión de cada pixel sirvieron para generar las definiciones de “año climático” para 2030 y 2050. **G.** Con los tres grupos de datos (2002-2017, 2030 y 2050) se calculó la idoneidad ambiental para el vector y los vertebrados implicados. **H.** Finalmente, se estimaron sus tasas de contacto según las regiones biogeográficas europeas.



Resultados

En primer lugar, se ha analizado la incertidumbre predictiva provocada por las regresiones lineales empleadas en los escenarios climáticos de los años 2030 y 2050. Como se ha indicado, es imposible verificar las proyecciones del clima, por lo que se ha llevado a cabo con los datos del periodo 2002–2017. Las Figuras 2A-B indican la incertidumbre predictiva porcentual de la regresión lineal simple, aplicada a la estimación del LSTD (Figura 2A) o del NDVI (Figura 2B), en comparación con los datos reales del periodo de tiempo comprendido entre los años 2002 y 2017. Los resultados del ajuste de LSTD muestran una incertidumbre predictiva máxima del 5%. Esto implica que, si la temperatura real fuera de 10°C, el modelo proporcionaría un valor entre 9,5°C y 10,5°C (en el caso del error máximo). La regresión simple arroja una menor incertidumbre en el cálculo del NDVI, con valores máximos de error entre 1% y 2%. Esto se traduce en que para un valor real de NDVI de 0,5, el modelo estimaría un valor entre 0,49 y 0,51. Por tanto, se considera que el método diseñado para estimar los años climáticos de 2030 y 2050 es adecuado.

Las Figuras 2C-E muestran la variación de LSTD y NDVI calculada para las regiones biogeográficas europeas en los años 2030 y 2050, respecto a los valores base del periodo 2002-2017. La Figura 2E es una ampliación del recuadro mostrado en la Figura 2C (de forma que las Figuras 2C-D tengan la misma escala en ordenadas). En el eje de abscisas se representa la variación del LSTD en grados. Es decir, cuanto más se desplace a la derecha un punto en el eje de abscisas, la región sería más cálida en relación al periodo base. En el eje de ordenadas se muestra el cambio en unidades del NDVI: un mayor incremento significa que aumentaría el periodo vegetativo de la región representada. En general, todas las regiones biogeográficas experimentan cambios de diversas magnitudes, con una tendencia obvia en los años 2030 y 2050 (Figuras 2D-E), con incrementos de hasta 0,5°–1° de LSTD y un incremento de NDVI entre 0,02–0,08 (en una escala entre -1 y 1). Esto es particularmente evidente en las regiones biogeográficas Lusitánica, Boreal, Nemoral, Mediterráneas Meridional y Septentrional, Montañas mediterráneas, Continental, Alpina Meridional, Anatólica y Panónica. Es necesario destacar el mayor incremento del NDVI que aparece en las regiones Anatólica y Panónica. En resumen, el clima para los dos periodos de tiempo calculados tiende a ser moderadamente más cálido y con un periodo vegetativo más largo, a excepción de las zonas meridionales en las que el incremento de temperatura es mayor. Las zonas Nemoral y Boreal tienen actualmente un especial interés en la epidemiología de la borreliosis de Lyme y se prevé que aún experimenten incrementos de temperatura de hasta 1,5°.

En las Figuras 3A-F se visualiza la componente espacial climática derivada de los comentarios anteriores, mostrando la tendencia climática desde el periodo 2002-2017 hasta 2050. Se aprecian dos tipos de tendencias (i) el claro calentamiento de las zonas meridionales del continente, con una menor tendencia al calentamiento en áreas septentrionales (Figuras 3A-C) y (ii) el incremento del periodo vegetativo en amplias zonas de Europa Central y Septentrional. Es importante subrayar la tendencia inesperada en dos regiones biogeográficas que ya sobresalían en los datos mostrados en las Figuras 2D-E: la región esteparia con un obvio aumento del LSTD, rotulado en las Figuras 3A-C (flecha 1) y pequeñas variaciones del NDVI (Figuras 3D-F, flecha 1). La segunda zona de interés se corresponde a los Países Balcánicos donde aparecen los mayores incrementos en ambos descriptores (Figuras 3A-F, flecha 2).

Se procedió al cálculo de la idoneidad climática para *I. ricinus*, así como para los reservorios de *B. burgdorferi* s.l. y los hospedadores no reservorios más importantes. Estos resultados se muestran en las Figuras 4A-I. En estas figuras, los colores más cálidos de los mapas indican una mayor probabilidad de solapamiento del hábitat entre vector y vertebrados, y se admite un mayor riesgo de circulación del patógeno. Para facilitar la interpretación, se han producido nueve mapas, divididos en tres categorías distintas: el solapamiento entre las aves y el vector (como indicador del riesgo por *B. garinii*), el solapamiento entre los reservorios mamíferos y el vector (como indicador del riesgo por *B. afzelii*) y finalmente, el solapamiento entre otros vertebrados hospedadores y el vector. Se obtiene así un análisis pormenorizado de los componentes temporales y espaciales de los modelos. Además de facilitar la interpretación, esta división por reservorios muestra que la tendencia de la idoneidad de hábitat y su contacto con el artrópodo es diferente para cada grupo de vertebrados, lo cual derivaría en diferentes condiciones epidemiológicas para la circulación de ambas bacterias.

La estimación de las zonas de contacto entre *I. ricinus* y las especies de aves en el periodo base, 2002-2017 (Figura 4A) reflejan una amplia co-distribución en todo el centro de Europa, las Islas Británicas, Irlanda, sur de Noruega, y amplias regiones del centro y sur de Suecia. Por sus peculiares condiciones, algunas zonas montañosas como los Pirineos, Alpes, Apeninos y los Cárpatos muestran un tono rojizo indicador de una mayor probabilidad de contacto entre aves e *I. ricinus*. La probabilidad de solapamiento entre ellos es media en las zonas más orientales del territorio explorado y relativamente baja en los Países Bálticos. Cabe destacar la amplia zona de alta probabilidad de contacto entre las aves e *I. ricinus* en la franja de la costa mediterránea de los Países Balcánicos. Los modelos ejecutados sobre los datos climáticos del año 2030 (Figura 4B) muestran cambios importantes con respecto al periodo base tales como (i) el incremento del contacto vector-aves en un amplio territorio del sur de Finlandia y Estonia, (ii) el ascenso en latitud en la costa de Noruega y (iii) el aumento del riesgo en zonas más

orientales del territorio europeo, como Polonia, República Checa y Eslovaquia. Sin embargo, en los modelos del año 2050 se aprecia un fraccionamiento de los principales territorios en los que actualmente coexisten el vector y las aves (Figura 4C). Las previsiones para ese periodo de tiempo delimitan el aumento del contacto conforme se incrementa la latitud. Pese a ello, la tónica en el resto de Europa presenta una patente disminución de la probabilidad de solapamiento entre las aves e *I. ricinus* en las regiones montañosas, en Europa Central y en la costa atlántica.

Los datos de la distribución conjunta entre *I. ricinus* y los mamíferos reservorios producidos por los modelos predictivos evidencian claras diferencias con los resultados anteriores (Figuras 4 D-F). La distribución espacial de las tasas de contacto muestra zonas de mayor riesgo en las regiones atlánticas y el sur de Escandinavia. La tendencia para el año 2030 (Figura 4E) indica que la variación de la probabilidad de contacto es pequeña, pero como se señalaba anteriormente en los datos relativos a las aves, avanza hacia el Norte y el Este. Aunque los incrementos de las tasas de contacto no son tan abruptos como en el caso de las aves, se aprecian cambios en los Países Bálticos, zonas del este de Europa, sur de Finlandia y áreas de los Balcanes. Los datos climáticos del año 2050 (Figura 4F) arrojan una disminución generalizada de la probabilidad de solapamiento entre el vector y los mamíferos reservorios, aunque en algunos puntos como Finlandia, la probabilidad crece con la latitud.

El cálculo de la distribución conjunta de *I. ricinus* y sus principales hospedadores no reservorios para el periodo 2002-2017 (Figura 4G) señala resultados similares a los mencionados anteriormente. Existe una probabilidad media de solapamiento en las regiones montañosas y en Europa Central mientras que los valores máximos se observan en la costa Atlántica y en el sur de los países Nórdicos. La probabilidad de coexistencia es baja en las regiones Báltica y Balcánica. Los modelos proyectados para los años 2030 y 2050 (Figuras 4H-I) muestran un descenso generalizado del solapamiento entre *I. ricinus* y sus principales hospedadores en las zonas de menor latitud, junto con un incremento en áreas de mayor latitud y más orientales del territorio de estudio. Aunque persisten amplias áreas de solapamiento en la costa Atlántica, con un incremento notable de la probabilidad de contacto en latitudes más septentrionales, como el sur y centro de Finlandia. Esta tendencia se refuerza en el año 2050.

Todos los resultados permiten estudiar el solapamiento entre el vector y los vertebrados en el contexto del nicho ambiental, y no solamente bajo un punto de vista geográfico. A partir de los modelos de distribución, es posible evaluar el nicho compartido entre los diversos actores, como se muestra en la Figura 5. Con el fin de permitir una adecuada comparación, estos cálculos se han realizado para los diferentes periodos 2002-2017, 2030 y 2050 usando ambos descriptores LSTD y NDVI. Las gráficas de la Figura 5 indican el "área compartida" en diferentes

porciones de su nicho ambiental para los reservorios, hospedadores e *I. ricinus*. En suma, se trata de obtener la “porción de nicho” común en toda la extensión geográfica considerada y cómo difiere entre los periodos de tiempo estudiados.

El estudio del solapamiento en las dimensiones del nicho (Figura 5) indica que los reservorios, los hospedadores y el vector tienden a disminuir las porciones de nicho ambiental compartidas en los escenarios de clima futuro. En las Figuras 5D-F, correspondientes al mismo periodo de tiempo para el descriptor NDVI, se aprecian menores porcentajes de compartición del nicho ambiental, en comparación con el descriptor LSTD. Como consecuencia, los cambios del NDVI en 2030 y 2050 manifiestan una caída en la fracción de “espacio ambiental” compartida por los principales actores en el mantenimiento de los focos de *B. burgdorferi* s.l., lo que conduciría a una progresiva desaparición de los focos activos del patógeno. Aunque la caída es mayor en el caso de las aves, disminuyendo en más de un 8%, mientras que, en mamíferos reservorios y hospedadores la disminución del solapamiento de hábitat es del 5%.

Leyendas de las Figuras (Resultados)

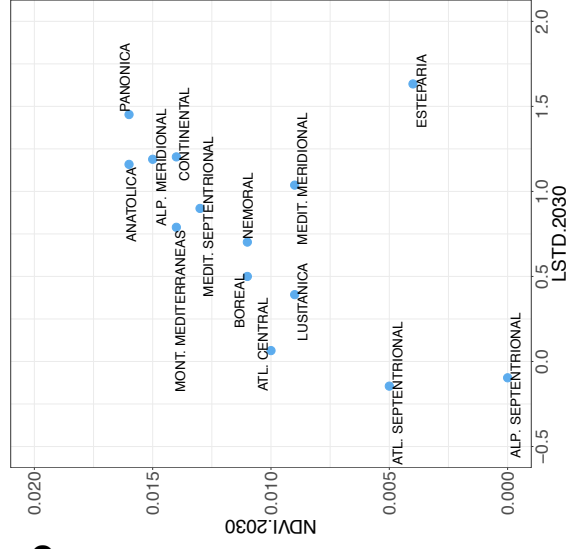
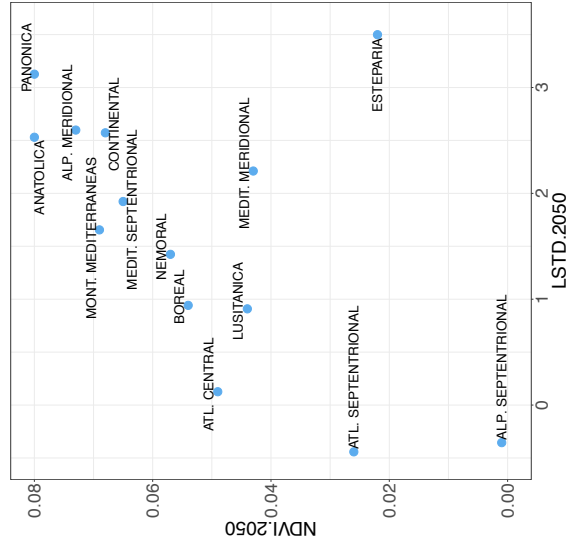
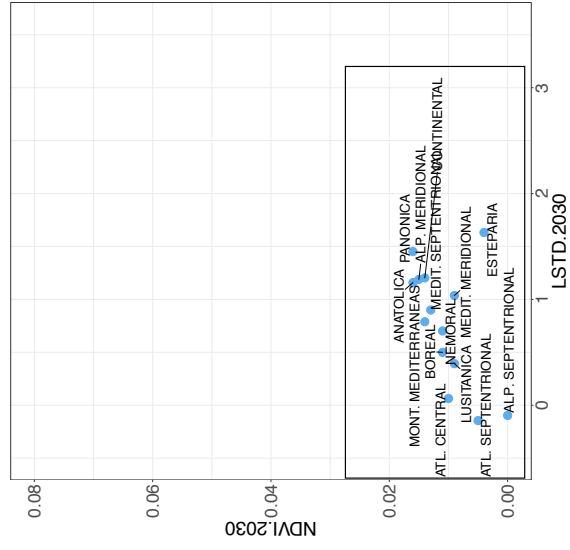
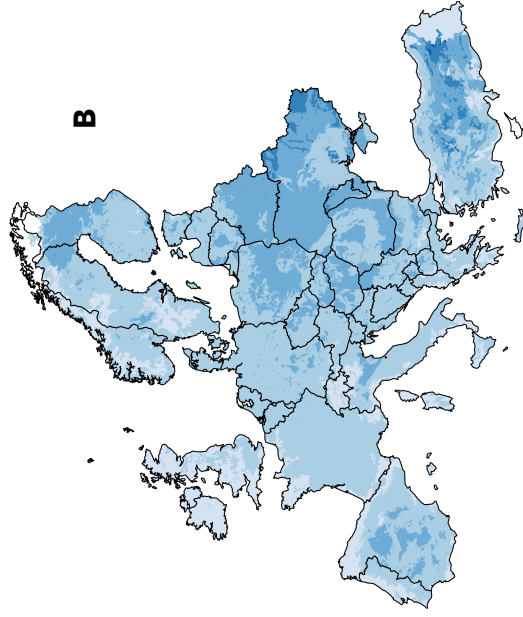
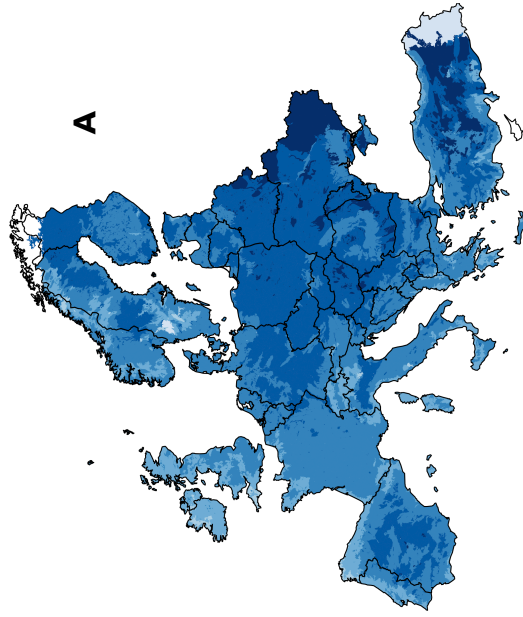
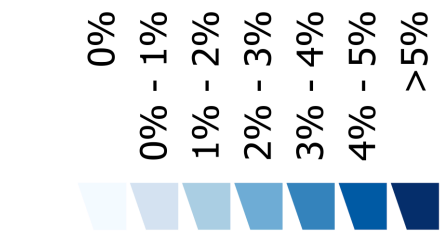
Figura 2. A. Incertidumbre predictiva del descriptor LSTD calculada para el periodo 2002-2017. **B.** Incertidumbre predictiva del descriptor NDVI calculada para el periodo 2002-2017. **C.** Gráfica de la variación de LSTD y NDVI de las regiones biogeográficas europeas en 2030. **D.** Gráfica de la variación de LSTD y NDVI de las regiones biogeográficas europeas en 2050. **E.** Ampliación de la gráfica C de la variación de LSTD y NDVI de las regiones biogeográficas Europeas en 2030.

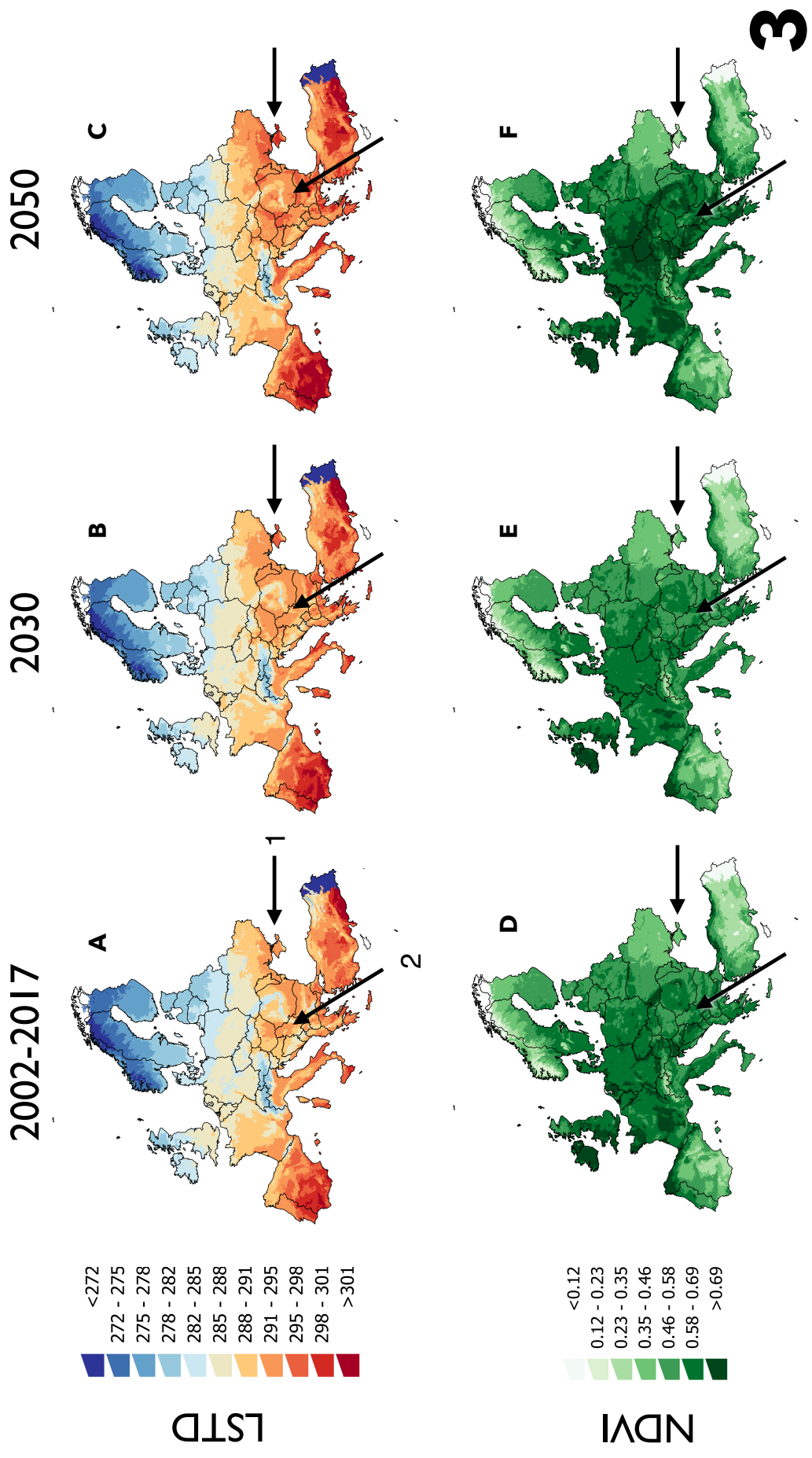
Figura 3. A. Temperatura media de la superficie del territorio entre los años 2002-2017. **B.** Temperatura media prevista en la superficie del suelo en el año 2030. **C.** Temperatura media prevista de la superficie del suelo en el año 2050. **D.** Vigor vegetal medio (NDVI) entre los años 2002-2017. **E.** Vigor vegetal medio (NDVI) previsto para el año 2030. **F.** Vigor vegetal medio (NDVI) previsto para el año 2050.

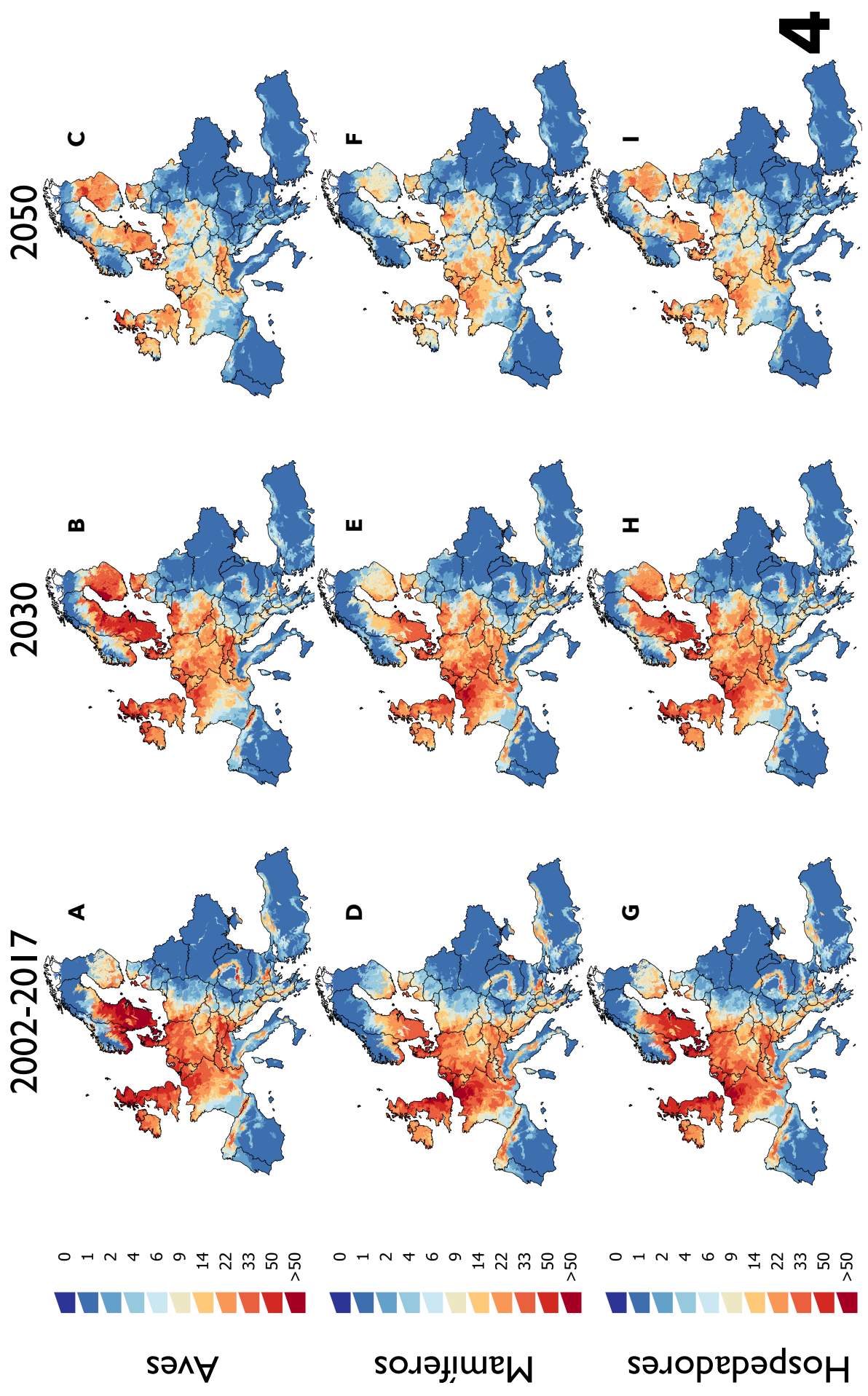
Figura 4. A. Estimación ponderada de la probabilidad de solapamiento de *I. ricinus* - aves en el periodo climático medio 2002-2017. **B.** Estimación ponderada de la probabilidad de solapamiento de *I. ricinus* - aves en el año 2030. **C.** Estimación ponderada de la probabilidad de solapamiento de *I. ricinus* - aves en el año 2050. **D.** Estimación ponderada de la probabilidad de solapamiento de *I. ricinus* - mamíferos en el periodo climático medio 2002-2017. **E.** Estimación ponderada de la probabilidad de solapamiento de *I. ricinus* - mamíferos en el año 2030. **F.** Estimación ponderada de la probabilidad de solapamiento de *I. ricinus* - mamíferos en el año 2050. **G.** Estimación ponderada de la probabilidad de solapamiento de *I. ricinus* - hospedadores en el periodo climático medio 2002-2017. **H.** Estimación ponderada de la probabilidad de

solapamiento de *I.ricinus* - hospedadores en el año 2030. **I.** Estimación ponderada de la probabilidad de solapamiento de *I.ricinus* - hospedadores en el año 2050.

Figura 5. A. Curvas de probabilidad de solapamiento de nicho ambiental para el descriptor LSTD 2002-2017 para todos los organismos considerados. **B.** Curvas de probabilidad de solapamiento de nicho ambiental para el descriptor LSTD 2030 para todos los organismos considerados. **C.** Curvas de probabilidad de solapamiento de nicho ambiental para el descriptor LSTD 2050 para todos los organismos considerados. **D.** Curvas de probabilidad de solapamiento de nicho ambiental para el descriptor NDVI 2002-2017 para todos los organismos considerados. **E.** Curvas de probabilidad de solapamiento de nicho ambiental para el descriptor LSTD 2030 para todos los organismos considerados. **F.** Curvas de probabilidad de solapamiento de nicho ambiental para el descriptor LSTD 2002-2017 para todos los organismos considerados. Resultados numéricos del área de compartición entre los distintos actores teniendo en cuenta ambos descriptores: *I.ricinus* - aves 2002-2017 (66,8%); *I.ricinus* - aves 2030 (66%); *I.ricinus* - aves 2050 (58,1%); *I.ricinus* - mamíferos 2002-2017 (60,7%); *I.ricinus* - mamíferos 2030 (61,5%); *I.ricinus* - mamíferos 2050 (55,9%); *I.ricinus* - hospedadores 2002-2017 (62,5%); *I.ricinus* - hospedadores 2030 (64,6%); *I.ricinus* - hospedadores 2050 (57,7%).



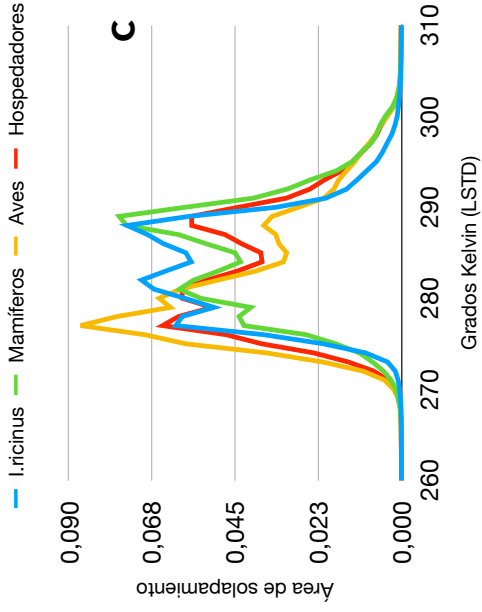
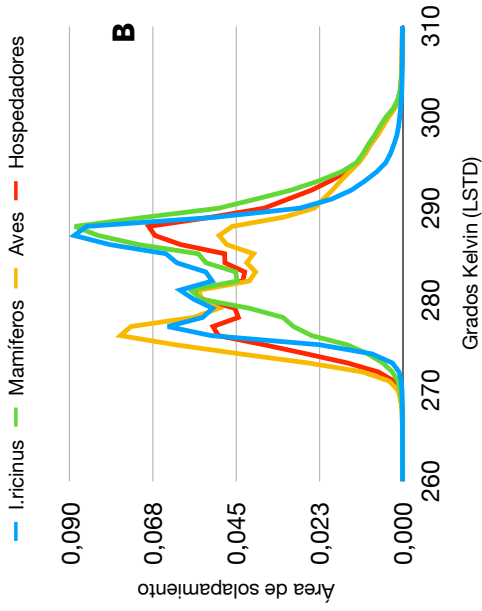
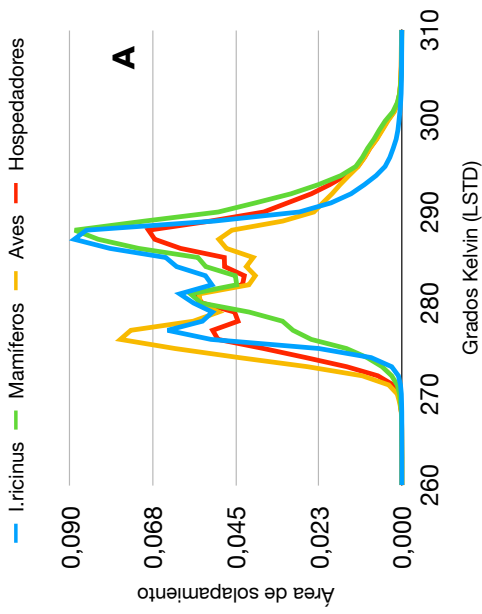
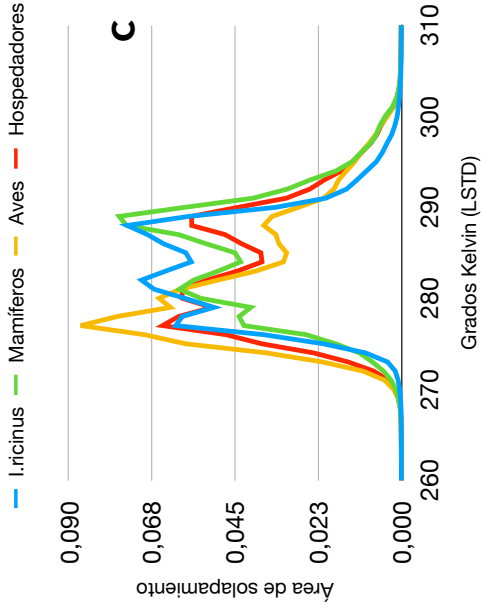
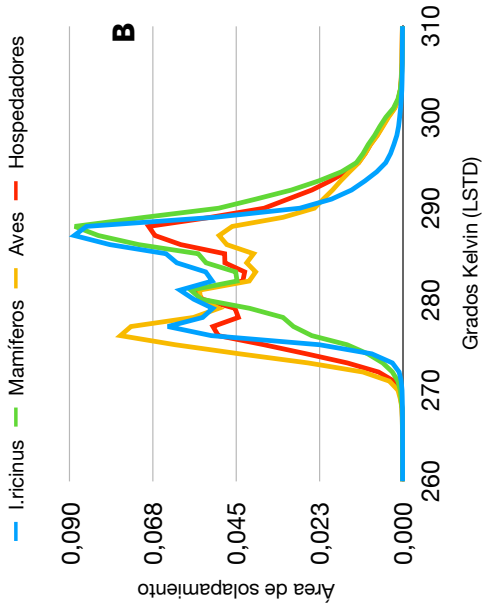
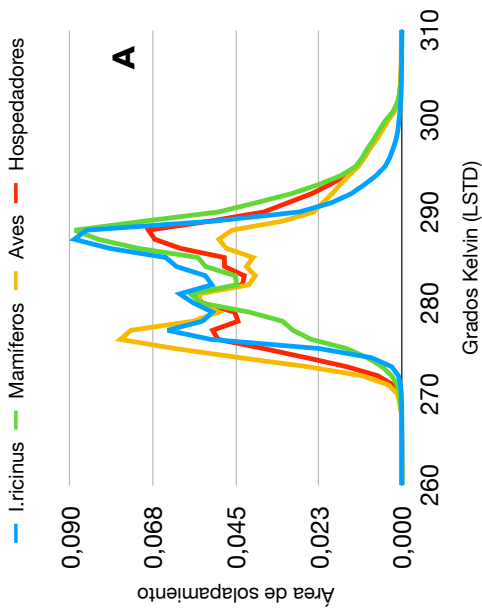




2002-2017

2030

2050



Discusión

En el presente estudio se han aunado diferentes métodos y diversas disciplinas para desarrollar una herramienta que permita la predicción del riesgo por borreliosis de Lyme en Europa. Todos los agentes patógenos transmitidos por garrapatas persisten debido a una estricta combinación de variables ambientales, que modelan la distribución de los reservorios que permiten su circulación en focos permanentes. El Parlamento Europeo ha valorado la necesidad de disponer de unas herramientas adecuadas, para evaluar el impacto de la variación climática que provoca la difusión del patógeno, con el fin de promover la adaptación de la ciudadanía. Este estudio se enmarcó en esa dirección, basándose en conceptos desarrollados dentro del marco multidisciplinar coordinado por ECDC. Además, sus cimientos se han sustentado sobre la generación de escenarios climáticos, para averiguar el impacto de la tendencia climática sobre las garrapatas y los patógenos que transmiten (Alkische *et al.*, 2017).

El método empleado para la obtención de datos climáticos presenta la ventaja de calcular la intersección de la idoneidad ambiental para los diferentes actores que circulan el patógeno y mantienen poblaciones del vector. Esto da como resultado la estimación del riesgo basada en la proyección *espacial* de los datos procedentes del nicho *ambiental*. Existen otros métodos basados en datos interpolados de clima (Fick y Hijmans, 2017), que han sido empleados para obtener modelos de idoneidad climática. Sin embargo, el uso de datos interpolados no es válido para este tipo de modelos por (i) la auto-correlación espacial de las variables descriptivas, que eleva artificialmente la fiabilidad estadística de los modelos y (ii) la falta de significado ecológico de las variables descriptivas. En numerosos estudios se ha demostrado que la auto-correlación de las variables que definen el clima genera la inflación de los resultados (Peterson y Soberón, 2012). A favor de los modelos generados por datos de satélite, está el empleo de variables descriptoras independientes, no auto-correlacionadas y que proyectan el año climático con la resolución temporal deseada. Uno de los descriptores utilizado en este estudio, el NDVI, es un índice que representa la humedad relativa de una zona (Julien *et al.*, 2006). Ésta ha demostrado ser determinante para calcular la idoneidad ambiental y distribución de las garrapatas (Estrada-Peña *et al.*, 2013). Los datos de clima interpolado carecen de estimaciones de la humedad relativa, y solo emplean la precipitación, que no influye en el nicho ambiental de la garrapata (Estrada-Peña *et al.*, 2013).

También es imprescindible mencionar tres elementos de esta herramienta: (i) la elección de los modelos de predicción de clima futuro, (ii) la demostración de una predicción adecuada mediante una regresión lineal y (iii) la capacidad de integrar la idoneidad climática para cada grupo de hospedadores, reservorios y el vector. La regresión lineal no es el procedimiento

perfecto para obtener estimaciones de clima futuro, ya que el clima depende de complejas interacciones atmosféricas complicadas de predecir. El objetivo de este estudio no ha sido conocer las razones que promueven la tendencia del clima en el territorio de estudio, sino la forma en la que lo ha hecho y cuál es la evolución de los valores de LSTD y NDVI en cada pixel. No se han podido usar métodos de regresión zonal, los cuales evalúan la tendencia de cada pixel según sus valores en la serie temporal y los píxeles vecinos (como las técnicas basadas en métodos derivados del “Spatio-Temporal Regression Kriging”) (Hengl *et al.*, 2012). Esto se ha debido a la presencia de píxeles “contaminados” con hielo, nieve o nubes, que interrumpen el algoritmo. Tampoco se pudieron utilizar técnicas de descomposición de series temporales, porque aunque sean útiles para analizar la dinámica de la propia serie, no pueden producir un escenario futuro en el que se refleje la estacionalidad de un año climático (Snepwangers *et al.*, 2003). Por tanto, dado que existe una serie de datos de satélite suficientemente larga (15 años a intervalos mensuales), la regresión lineal es un método estadísticamente sólido. En suma, las comparaciones efectuadas con los datos relativos al periodo 2002-2017 indican que las predicciones realizadas mediante la regresión lineal son adecuadas. Con un error máximo del 5% para la temperatura media anual y del 2% para el NDVI medio anual para la tendencia del clima descrita hasta la fecha. Los modelos de tendencia de clima desarrollados en este trabajo se encuentran dentro de unos límites correctos, si el clima continúa la tendencia que se ha descrito hasta la fecha.

Aunque hace años que los modelos de estimación de la idoneidad ambiental se emplean para determinar la distribución posible de las garrapatas (Estrada-Peña *et al.*, 2013), nunca antes se habían utilizado en conjunción con los modelos de idoneidad ambiental de los hospedadores y los reservorios. Esta armonización metodológica permite delinear las zonas en las que puede existir circulación del patógeno (Estrada-Peña y de la Fuente, 2016). La aproximación al modelado simultánea de vectores, reservorios y hospedadores ha sido tan solo teórica, ya que aún no se han podido contrastar con los datos reales de campo existentes por estar incompletos (Estrada-Peña *et al.*, 2018). Resulta evidente que, la existencia de focos estables de un patógeno transmitido por garrapatas, precisa no sólo unas condiciones ambientales adecuadas, sino también una densidad suficiente de aquellos reservorios que lo circulan entre los vectores. Incluso para especies de vectores que no son monoxenas, como *I. ricinus*, esta premisa es necesaria para la circulación del patógeno. Este estudio ha utilizado de manera conjunta un total de 18 reservorios y hospedadores para *B. burgdorferi* s.l. e *I. ricinus*. No se han tenido en cuenta los posibles procesos de competencia interespecífica entre los vertebrados (Peterson, 2011) debido a la ausencia de datos para un territorio tan amplio.

El panorama general del clima previsto muestra una tendencia a mayores valores de LSTD y NDVI, siendo el aumento del NDVI potencialmente derivado de los cambios en el LSTD. Como reflejan otros estudios, la temperatura tiene efecto positivo dentro de unos límites sobre el crecimiento vegetal (Julien *et al.*, 2006). Concretamente, los supuestos presentados muestran zonas Mediterráneas con un acusado incremento del LSTD y menores variaciones del NDVI. Existen también discretos incrementos del LSTD y marcados cambios del NDVI en regiones de Europa oriental y Escandinavia. La clara tendencia en el incremento del NDVI en los Países Nórdicos es un punto de especial interés en la epidemiología de la borreliosis de Lyme. Los resultados de este estudio apoyan las conclusiones previas de otros grupos (Jaenson y Lindgren, 2011) relativas al ascenso hacia latitudes septentrionales de la borreliosis de Lyme, como consecuencia de un periodo vegetativo más largo. Los resultados obtenidos en los modelos desarrollados coinciden plenamente con los resultados de campo disponibles, subrayando la idoneidad del método para obtener las grandes líneas epidemiológicas y espaciales del agente infeccioso. Todos los resultados anteriores apuntan a un aumento del riesgo bajo los escenarios futuros por *I. ricinus* y *B. burgdorferi* s.l. en amplias áreas geográficas correspondientes a latitudes septentrionales y longitudes orientales.

Además, esta herramienta facilitó la evaluación del impacto de la idoneidad climática de los reservorios sobre la distribución prevista de las distintas especies de *Borrelia*: *B. garinii* se asocia a la distribución de diversas especies de aves y *B. afzelii* a la de los pequeños mamíferos (Dennis y Hayes, 2002). Sin embargo, esta tendencia quizás se interrumpiera bajo las condiciones climáticas previstas para el año 2050. El clima previsto para esa fecha podría provocar una ruptura en la circulación del patógeno, aunque persistirían focos aislados en regiones en las que actualmente tienen una escasa prevalencia del agente infeccioso. El significado de los resultados también se ha visto respaldado por las grandes líneas de investigación acerca de la prevalencia de las distintas especies de *B. burgdorferi* s.l. en *I. ricinus*. Todo ello proporciona una validación más a los mapas de distribución y contacto entre hospedadores, reservorios y el vector. Además, la coherencia de los resultados obtenidos para el año 2030 se solapan con las previsiones efectuadas, sobre todo en los países nórdicos (Jore *et al.*, 2011).

El análisis de los resultados del año 2030 muestra un dramático aumento del riesgo por *B. garinii* en amplias zonas septentrionales y en algunos puntos de Europa central, y los Países Bálticos. *Ixodes ricinus* se ha visto tradicionalmente restringida en la región oriental europea por las temperaturas invernales muy frías. En esas zonas, *I. ricinus* es sustituida por *I. persulcatus* (especie filogenéticamente próxima) que se extiende por Rusia hasta el norte de Japón (Tokarevich *et al.*, 2011). El calentamiento observado en esas regiones podría ser el

responsable de la expansión de *I. ricinus* hacia el este Europeo y por ende del desplazamiento de *I. persulcatus* (y quizás de algunos de los reservorios y hospedadores). Aunque los estudios de campo sobre la dispersión hacia latitudes septentrionales de *B. garinii* (Jaenson y Lindgren, 2011) respaldan los resultados obtenidos en este trabajo, el patrón espacial de *B. afzelii* no ha sido explorado en profundidad. Esto es debido a la diferencia de reservorios que responden de forma distinta a los cambios del clima. Por ello, los cambios espaciales detectados para *B. garinii* son distintos que para *B. afzelii*, aunque la pauta de expansión oriental es semejante. No obstante, las Islas Británicas e Irlanda, así como amplias zonas de Europa central y del sur de Finlandia son áreas candidatas a experimentar un repunte de la prevalencia de ambos patógenos. Esto coincide con los datos reales de la prevalencia de estas bacterias en el vector (Estrada-Peña *et al.*, 2018) y apoya el hecho de que, la simple modelización de la distribución de la garrapata no es suficiente en el desarrollo de medidas de prevención. Como se ha podido demostrar en este estudio, las aproximaciones basadas únicamente en la distribución del vector son simplistas e inefectivas. Su utilización podría implicar un grave sesgo en el desarrollo de medidas de prevención. Los resultados obtenidos para el año 2050 es de interpretación compleja. La conclusión es que las bacterias del grupo *B. burgdorferi* s.l. podrían ver restringida su distribución y su prevalencia.

Estas deducciones se confirman por las medidas de solapamiento de hábitat. Los datos climáticos proyectados al año 2050 muestran una ruptura del equilibrio en la distribución de los diferentes actores implicados y por tanto en la circulación de *B. burgdorferi* s.l. La tendencia del clima forzaría a reservorios, hospedadores y vector a “dejar de compartir” importantes porciones del nicho ambiental. Esto resultaría en la disminución de la frecuencia de contactos que mantienen los focos activos. Aunque el comentario anterior lleva a pensar en una futura Europa libre de borreliosis, debe de interpretarse como una posible disminución de su prevalencia, pues seguirían existiendo amplias zonas de circulación del patógeno. La segunda interpretación posible es que las proyecciones de clima que emplean regresiones lineales, no son capaces de predecir adecuadamente las condiciones del año 2050, por limitaciones del procedimiento.

Las curvas de solapamiento de hábitat entre los organismos que circulan la borreliosis de Lyme no muestran cambios significativos en el escenario climático previsto para 2030. Esos resultados corroboran los comentarios anteriores, acerca de la similitud de las predicciones efectuadas en este estudio y los datos publicados en otros estudios. La evaluación de estas curvas de solapamiento del hábitat indica que los cambios climáticos pueden ser suficientemente drásticos en 2050 como para que el vector y los reservorios compartan menos hábitat. Esto es un resultado inesperado e insinúa que la tendencia de LSTD y NDVI podría

provocar una fractura de las condiciones bajo las que conviven los reservorios y el vector. Es importante destacar que el cálculo de la tendencia climática no tiene en cuenta la fragmentación del hábitat, ni las acciones humanas que tiendan a aumentar o disminuir la concentración de gases de efecto invernadero. Tampoco incluyen las incertidumbres climáticas derivadas de los movimientos atmosféricos. Por lo tanto, la tendencia climática obtenida es un escenario más que, en cualquier caso refleja el clima que se debería esperar hacia el año 2050 esta fuera puramente lineal.

La predicción de la idoneidad ambiental para el vector de un agente infeccioso, sus hospedadores y reservorios, ha resultado ser un método útil para la generación de escenarios que permitan tomar decisiones epidemiológicas. Este método pondera conjuntamente factores ambientales y bióticos. Ambos determinan el mantenimiento y diseminación del agente infeccioso, y proporcionan un marco para evaluar predicciones. Desafortunadamente, este método no puede capturar aún los detalles de alta resolución y fragmentación del hábitat, que generan los focos endémicos observados de la distribución espacial de la borreliosis de Lyme (Tack *et al.*, 2012). Tampoco es capaz de incorporar el comportamiento humano y las tasas de contacto de la ciudadanía con los lugares en los que existen focos por *B. burgdorferi* s.l. en parte condicionados por el clima. Se trata de una aproximación a un punto de la epidemiología de la borreliosis, dejando a un lado otros sobre los que todavía existe una considerable incertidumbre y que aún no han podido ser modelados adecuadamente. Sería de esperar que los desarrollos futuros se encaminen en esa dirección.

Conclusiones

- Los modelos basados en datos de clima obtenidos por series de satélite aplicados a mapas de distribución destacan las interacciones entre vectores, hospedadores y reservorios. Estos permiten navegar por la probabilidad de riesgo por *B. burgdorferi* s.l. bajo escenarios de clima futuro en Europa.
- Los modelos de clima muestran la tendencia del incremento de la temperatura en todas las zonas biogeográficas Europeas. También destaca la prolongación del periodo vegetativo en zonas que en la actualidad, se configuran regiones biogeográficas de temperaturas bajas o medias como la Panónica.
- Los mapas de riesgo (interacciones vector-hospedadores-reservorios) apuntan la clara tendencia del aumento del riesgo en zonas septentrionales y orientales de Europa al menos para el año 2030. Se hace palpable el incremento del riesgo en los Países Nórdicos.

- Los resultados marcan la influencia del reservorio en la respuesta espacial al clima de las dos especies de borrelias que transmite *I. ricinus*, relacionándose *B. garinii* con aves y *B. afzelii* con mamíferos. La expansión de los reservorios condicionada por el clima provoca que las zonas de riesgo sean diferentes para ambos agentes infecciosos.
- Los datos obtenidos para 2050 son de interpretación compleja, pero sugieren una fragmentación de los focos permanentes de infección, debido a la disrupción de las interacciones espaciales de los organismos que promueven la circulación del patógeno.

Conclusions

- The models based on climate data obtained from satellite series, applied to distribution maps highlighting the interactions between vectors, hosts and reservoirs, allow to surf the probability of risk by *B. burgdorferi* s.l. under scenarios of future climate in Europe.
- The climate models show the trend to increasing temperature in all the European biogeographic zones. They also pinpoint the enlargement of the vegetative period in areas currently conforming biogeographic regions of low or medium temperatures such as Panonian.
- Risk maps (vector-host-reservoir interactions) point to the clear trend of increased risk in northern and eastern parts of Europe at least by the year 2030. It is essential to note the increased risk in the Nordic countries.
- The results stress the influence of the reservoir on the spatial response to climate of the two pathogen species transmitted by *I. ricinus*, namely *B. garinii* (linked to birds) and *B. afzelii* (linked to mammals). The expansion of reservoirs conditioned under different climate conditions promotes different risk areas for both infectious agents.
- The data obtained for 2050 are of complex interpretation, but suggest a fragmentation of the permanent foci of infection due to the disruption of the spatial interactions of the organisms that promote the circulation of the pathogen.

Valoración personal

Mi objetivo primordial siempre fue realizar un trabajo de investigación y que este fuera lo más útil posible. Gracias a disfrutar de una beca de colaboración, tanto el trabajo de investigación, como las distintas herramientas usadas en él pudieron ser desarrolladas con más profundidad. Todo esto, también me permitió el aprendizaje y progreso en actividades comunes a cualquier modelo de trabajo. Estas actividades como pueden ser la búsqueda bibliográfica, el análisis de

datos estadísticos e incluso técnicas lingüísticas merecen igualmente una ejercitación. Por otro lado, la estrecha participación con el departamento posibilitó mi inicio en campos más complejos, en los espero poder seguir desarrollándome en un futuro. Aunque, la elaboración de este trabajo requiere de una gran dedicación de tiempo es satisfactorio observar el resultado final; reconociendo en esos resultados todas las técnicas empleadas, todas las horas dedicadas al estudio, búsqueda de información empleada y a su redacción. No solo he pretendido complimentar la serie de aportaciones que se le presuponen a la asignatura, sino que realmente espero que el trabajo cumpla con el objetivo para el que fue planteado.

Referencias

Alkische, A. A., Peterson, A. T., Samy, A. M. (2017). Climate change influences on the potential geographic distribution of the disease vector tick *Ixodes ricinus*. PLoS one, 12, e0189092.

Baranton, G., De Martino, S. J. (2009). *Borrelia burgdorferi* sensu lato diversity and its influence on pathogenicity in humans. In Lyme borreliosis (Vol. 37, pp. 1-17). Karger Publishers, Basel, Switzerland.

Busetto, L., Ranghetti, L. (2016) MODISrsp: An R package for automatic preprocessing of MODIS Land Products time series, Computers & Geosciences, Volume 97, Pages 40-48, ISSN 0098-3004, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cageo.2016.08.020>. URL <https://github.com/ropensci/MODISrsp/>.

Cayol, C., Koskela, E., Mappes, T., Siukkola, A., Kallio, E. R. (2017). Temporal dynamics of the tick *Ixodes ricinus* in northern Europe: epidemiological implications. Parasites & vectors, 10, 166-172.

Danielová, V., Daniel, M., Schwarzová, L., Materna, J., Rudenko, N., Golovchenko, M., Kilián, P. (2010). Integration of a tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* sensu lato into mountain ecosystems, following a shift in the altitudinal limit of distribution of their vector, *Ixodes ricinus* (Krkonosé mountains, Czech Republic). Vector-Borne and Zoonotic Diseases, 10, 223-230.

DataDryad. (Enero de 2019). Recuperado de <https://datadryad.org/resource/doi:10.5061/dryad.2h3f2>

Dennis, D.T., Hayes, E.B., 2002. Epidemiology of Lyme Borreliosis. En: Gray, J.S., Kahl, O., Lane, R.S., Stanek, G. (Eds.), Lyme Borreliosis: Biology of the Infectious Agents and Epidemiology of Disease. CABI Publishing, Wallingford, pp. 251–280.

- Dworkin, M. S., Schwan, T. G., Anderson, D. E. (2002). Tick-borne relapsing fever in North America. *Medical Clinics*, 86, 417-433.
- Elith, J., Phillips, S. J., Hastie, T., Dudík, M., Chee, Y. E., Yates, C. J. (2011). A statistical explanation of MaxEnt for ecologists. *Diversity and distributions*, 17, 43-57.
- Estrada-Peña, A., de La Fuente, J. (2016). Species interactions in occurrence data for a community of tick-transmitted pathogens. *Scientific data*, 3, 160056.
- Estrada-Peña, A., Gray, J. S., Kahl, O., Lane, R. S., Nijhoff, A. M. (2013). Research on the ecology of ticks and tick-borne pathogens—methodological principles and caveats. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 3, 29-49.
- Estrada-Peña, A., Estrada-Sánchez, A., de la Fuente, J. (2014). A global set of Fourier-transformed remotely sensed covariates for the description of abiotic niche in epidemiological studies of tick vector species. *Parasites & vectors*, 7, 302-322.
- Estrada-Peña, A., Alexander, N., Wint, G. W. (2016). Perspectives on modelling the distribution of ticks for large areas: so far so good?. *Parasites & vectors*, 9, 179-191.
- Estrada-Peña, A., Cutler, S., Potkonjak, A., Vassier-Tussaut, M., Van Bortel, W., Zeller, H., Mihalca, A. D. (2018). An updated meta-analysis of the distribution and prevalence of *Borrelia burgdorferi* s.l. in ticks in Europe. *International Journal of Health Geographics*, 17, 41-59.
- Fick, S. E., Hijmans, R. J. (2017). WorldClim 2: new 1-km spatial resolution climate surfaces for global land areas. *International journal of climatology*, 37, 4302-4315.
- Fourier, J.B.J. (1824, acceso Marzo de 2019). Recuperado de <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k33707/f7.image>.
- Funk, C. C., Brown, M. E. (2006). Intra-seasonal NDVI change projections in semi-arid Africa. *Remote Sensing of Environment*, 101, 249-256.
- Heibl, C., Calenge, C (2018). phyloclim: Integrating phylogenetics and climatic niche modeling. R package version 0.9.5. <https://CRAN.R-project.org/package=phyloclim>
- Hengl, T., Heuvelink, G. B., Tadić, M. P., Pebesma, E. J. (2012). Spatio-temporal prediction of daily temperatures using time-series of MODIS LST images. *Theoretical and applied climatology*, 107, 265-277.
- Hofmeester, T. R., Coipan, E. C., Van Wieren, S. E., Prins, H. H. T., Takken, W., Sprong, H. (2016). Few vertebrate species dominate the *Borrelia burgdorferi* s.l. life cycle. *Environmental Research Letters*, 11, 043001.

Huang, Z. Y. X., Van Langevelde, F., Estrada-Peña, A., Suzán, G., De Boer, W. F. (2016). The diversity–disease relationship: evidence for and criticisms of the dilution effect. *Parasitology*, 143, 1075-1086.

Jaenson, T. G., Lindgren, E. (2011). The range of *Ixodes ricinus* and the risk of contracting Lyme borreliosis will increase northwards when the vegetation period becomes longer. *Ticks and tick-borne diseases*, 2, 44-49.

Jaenson, T. G., Jaenson, D. G., Eisen, L., Petersson, E., Lindgren, E. (2012). Changes in the geographical distribution and abundance of the tick *Ixodes ricinus* during the past 30 years in Sweden. *Parasites & vectors*, 5, 8-22.

Jore, S., Viljugrein, H., Hofshagen, M., Brun-Hansen, H., Kristoffersen, A. B., Nygård, K., Ytrehus, B. (2011). Multi-source analysis reveals latitudinal and altitudinal shifts in range of *Ixodes ricinus* at its northern distribution limit. *Parasites & vectors*, 4, 84-89.

Julien, Y., Sobrino, J. A., Verhoef, W. (2006). Changes in land surface temperatures and NDVI values over Europe between 1982 and 1999. *Remote Sensing of Environment*, 103, 43-55.

Kahl, O. (2018). Hard ticks as vectors—some basic issues. *Wiener klinische Wochenschrift*, 130, 479-483.

Kass, J.M., Pinilla-Buitrago, G.E., Vilela, B., Aiello-Lammens, M.E., Muscarella, R., Merow, C., Anderson, R.P. (2018). wallace: A modular platform for reproducible modeling of species niches and distributions. R package version 1.0.6. <https://CRAN.R-project.org/package=wallace>

Lantos, P. M. (2011). Chronic Lyme disease: the controversies and the science. *Expert review of anti-infective therapy*, 9, 787-797.

Leighton, P. A., Koffi, J. K., Pelcat, Y., Lindsay, L. R., Ogden, N. H. (2012). Predicting the speed of tick invasion: an empirical model of range expansion for the Lyme disease vector *Ixodes scapularis* in Canada. *Journal of Applied Ecology*, 49, 457-464.

Mannelli, A., Estrada-Peña, A., Bisanzio, D. (2016). Modelling the ecological dynamics of tick borne pathogens in a risk assessment perspective. In *Ecology and prevention of Lyme borreliosis* (pp. 2129-2139). Wageningen Academic Publishers, Wageningen, Países Bajos.

McCallum, H., Dobson, A. (2002). Disease, habitat fragmentation and conservation. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 269, 2041-2049.

Merckx, B., Steyaert, M., Vanreusel, A., Vincx, M., Vanaverbeke, J. (2011). Null models reveal preferential sampling, spatial autocorrelation and overfitting in habitat suitability modelling. *Ecological Modelling*, 222, 588-597.

Merow, C., Smith, M. J., Silander Jr, J. A. (2013). A practical guide to MaxEnt for modeling species' distributions: what it does, and why inputs and settings matter. *Ecography*, 36, 1058-1069.

MODIS products website. (Enero de 2019). Recuperado de https://lpdaac.usgs.gov/product_search/?collections=Combined+MODIS&collections=Terra+MODIS&view=list

Mücher, C. A., Klijn, J. A., Wascher, D. M., Schaminée, J. H. (2010). A new European Landscape Classification (LANMAP): A transparent, flexible and user-oriented methodology to distinguish landscapes. *Ecological indicators*, 10, 87-103.

Ogden, N. H., St-Onge, L., Barker, I. K., Brazeau, S., Bigras-Poulin, M., Charron, D. F., Michel, P. (2008). Risk maps for range expansion of the Lyme disease vector, *Ixodes scapularis*, in Canada now and with climate change. *International journal of health geographics*, 7, 24-51.

Pawełczyk, A., Bednarska, M., Kowalska, J. D., Uszyńska-Kałuża, B., Radkowski, M., Welc-Falęciak, R. (2019). Seroprevalence of six pathogens transmitted by the *Ixodes ricinus* ticks in asymptomatic individuals with HIV infection and in blood donors. *Scientific reports*, 9.

Peñalver, E., Arillo, A., Delclòs, X., Peris, D., Grimaldi, D. A., Anderson, S. R., Pérez-de la Fuente, R. (2017). Ticks parasitised feathered dinosaurs as revealed by Cretaceous amber assemblages. *Nature communications*, 8, 1924-1938.

Peterson, A. T. (2011). Ecological niche conservatism: a time-structured review of evidence. *Journal of Biogeography*, 38, 817-827.

Peterson, A. T., Soberón, J. (2012). Integrating fundamental concepts of ecology, biogeography, and sampling into effective ecological niche modeling and species distribution modeling. *Plant Biosystems-An International Journal dealing with all aspects of Plant Biology*, 146, 789-796.

Phillips, S.J., Anderson, R.P., Schapire, R.E. (2006). Maximum entropy modeling of species geographic distributions. *Ecological Modelling*, 190, 231-259.

R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>.

Richman, R., Diallo, D., Diallo, M., Sall, A. A., Faye, O., Diagne, C. T., Buenemann, M. (2018). Ecological niche modeling of *Aedes* mosquito vectors of chikungunya virus in southeastern Senegal. *Parasites & vectors*, 11, 255-270.

Semenza, J. C., Suk, J. E. (2017). Vector-borne diseases and climate change: a European perspective. *FEMS microbiology letters*, 365, fnx244.

- Snepvangers, J. J. J. C., Heuvelink, G. B. M., Huisman, J. A. (2003). Soil water content interpolation using spatio-temporal kriging with external drift. *Geoderma*, 112, 253-271.
- Song, D., Guo, P., Sheng, H. (2008). Spatial distribution pattern of MODIS-NDVI and correlation between NDVI and meteorology factors in Shandong Province in China. *Piers Online*, 4, 191-196.
- Steere, A.C., Strle, F., Wormser, G.P., Hu, L.T., Branda, J.A., Hovius, J.W., Li, X. and Mead, P.S. (2016). Lyme borreliosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, p.16090.
- Strnad, M., Hönig, V., Růžek, D., Grubhoffer, L., Rego, R. O. (2017). Europe-wide meta-analysis of *Borrelia burgdorferi* sensu lato prevalence in questing *Ixodes ricinus* ticks. *Applied Environmental Microbiology*, 83, e00609-17.
- Tappe, J., Jordan, D., Janecek, E., Fingerle, V., Strube, C. (2014). Revisited: *Borrelia burgdorferi* sensu lato infections in hard ticks (*Ixodes ricinus*) in the city of Hanover (Germany). *Parasites & vectors*, 7, 441-449.
- Tsao, J. I. (2009). Reviewing molecular adaptations of Lyme borreliosis spirochetes in the context of reproductive fitness in natural transmission cycles. *Veterinary research*, 40, 1-14.
- Tack, W., Madder, M., Baeten, L., Vanhellemont, M., Gruwez, R., Verheyen, K. (2012). Local habitat and landscape affect *Ixodes ricinus* tick abundances in forests on poor, sandy soils. *Forest ecology and management*, 265, 30-36.
- Tokarevich, N. K., Tronin, A. A., Blinova, O. V., Buzinov, R. V., Boltenkov, V. P., Yurasova, E. D., Nurse, J. (2011). The impact of climate change on the expansion of *Ixodes persulcatus* habitat and the incidence of tick-borne encephalitis in the north of European Russia. *Global Health Action*, 4, 8448-8451.
- Velasco, J. A., González-Salazar, C. (2019). Akaike information criterion should not be a “test” of geographical prediction accuracy in ecological niche modelling. *Ecological Informatics*, 51, 25-32.
- Weber, E. U. (2010). What shapes perceptions of climate change?. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Climate Change*, 1, 332-342.
- Xu, G., Fang, Q. Q., Keirans, J. E., Durden, L. A. (2003). Molecular phylogenetic analyses indicate that the *Ixodes ricinus* complex is a paraphyletic group. *Journal of Parasitology*, 89, 452-457.