



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Máster

Máster Oficial Universitario en Salud Pública

Indicadores climáticos aplicables a la vigilancia epidemiológica de la borreliosis de Lyme en Estados Unidos de América

Climate indicators for the epidemiological surveillance of Lyme disease in the United States of America

Autora:

Clara Samper Cativiela

Directores:

Carmelo Ortega Rodríguez
Agustín Estrada Peña

Facultad de Medicina
2017

ÍNDICE

ÍNDICE.....	2
RESUMEN.....	3
SUMMARY.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
- ENFERMEDADES EMERGENTES.....	7
- BORRELIOSIS DE LYME.....	8
• HISTORIA.....	8
• FACTORES IMPLICADOS EN LA PRESENCIA DE LA ENFERMEDAD.....	9
▸ CARACTERÍSTICAS DEL AGENTE PATÓGENO Y PATOLOGÍA.....	9
▸ CARACTERÍSTICAS DEL VECTOR.....	11
▸ CARACTERÍSTICAS ECOLÓGICAS Y SOCIALES.....	12
▸ SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y DISTRIBUCIÓN.....	15
• CONTROL Y PREVENCIÓN.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	19
OBJETIVOS.....	21
METODOLOGÍA.....	22
- FUENTES DE DATOS.....	22
- PROCESADO DE LOS DATOS.....	23
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	35
CONCLUSIONS.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37
ANEXO.....	42

RESUMEN

Introducción: La emergencia o re-emergencia de enfermedades infecciosas y parasitarias, especialmente de aquellas consideradas zoonosis, supone un reto para la salud pública mundial en la actualidad. La borreliosis de Lyme constituye la zoonosis transmitida por garrapatas de mayor importancia sanitaria en el hemisferio Norte debido a su elevada prevalencia, y a que su distribución geográfica se ha expandido en las últimas décadas. El patógeno causante de esta enfermedad es transmitido por garrapatas del género *Ixodes*, vectores altamente sensibles al clima, más concretamente a la temperatura y a la humedad. Para comprender la situación epidemiológica y de riesgo, es necesaria la disponibilidad de datos de la enfermedad, que difieren entre Europa y Norteamérica. Sigue existiendo incertidumbre acerca de cuales son los factores fundamentales que determinan la variación espacial y temporal de la incidencia en humanos. Se sospecha que ciertos factores bióticos (abundancia de reservorios y vectores) y abióticos (clima, antropología) pueden tener influencia sobre esta incidencia. Un mayor conocimiento de estos factores puede contribuir a definir mejores estrategias de vigilancia que permitan superar las barreras que obstaculizan la eficaz y eficiente prevención de la enfermedad.

Métodos: Se ha elaborado un modelo estadístico que trata de explicar la incidencia de borreliosis de Lyme en la población de Estados Unidos de América (EE.UU.) a partir de una combinación de variables climáticas para el periodo comprendido entre los años 2000 y 2015. Se trata de un modelo basado en una regresión lineal múltiple desarrollada a partir de una base de datos climáticos (temperatura, precipitación y déficit de presión de vapor) y la serie histórica de incidencia agrupada según unidades administrativas geográficas (condados). El grupo completo de datos interpolados se ha integrado en un sistema de información geográfica para su interpretación espacial.

Resultados: El modelo de regresión múltiple sugiere que la borreliosis de Lyme en EE.UU. tiene un nicho ecológico favorable definido por unos valores bajos de temperaturas máximas, unos valores altos de temperaturas mínimas, y un bajo déficit de presión de vapor. La temperatura y el déficit de presión de vapor ambiental tienen un mayor efecto sobre la incidencia, mientras que la precipitación tiene un efecto mucho menor a la hora de explicar dicha incidencia.

Discusión: Si bien estos resultados sugieren que la incidencia de la enfermedad está relacionada con las condiciones climáticas, el modelo no puede considerarse como predictivo. La interpretación epidemiológica planteada ante estos resultados es que las bajas temperaturas máximas y las altas temperaturas mínimas favorecen el aumento de la incidencia de la enfermedad. Aunque existe un espacio ambiental de mayor incidencia definido climáticamente, existen otros factores que podrían tener también importancia como variables descriptivas del nicho de la enfermedad. Algunos de estos

factores serían los hábitos sociales, la existencia y abundancia de reservorios y la densidad de hospedadores para las garrapatas adultas. Teniendo en cuenta las limitaciones del modelo, se podría afirmar que la zona de mayor incidencia detectada por este coincide con aquella que se sitúa en el óptimo de confort climático para la garrapata. Es preciso mencionar también la distorsión producida por la serie original de datos, que clasifica la incidencia según el condado de residencia y no según el lugar de picadura por la garrapata, siendo este último el único susceptible de ser asociado correctamente con los datos climáticos. La interpretación del modelo y el razonamiento ecológico acerca del vector de la enfermedad contradicen algunos informes publicados recientemente que afirman la casi única implicación del clima en la incidencia de la borreliosis de Lyme en EE.UU., y por ende conducen a la necesidad de contemplar otros factores posiblemente implicados.

Palabras clave: borreliosis de Lyme, EE.UU., garrapatas, *Ixodes spp*, zoonosis, ecología, vigilancia epidemiológica

SUMMARY

Introduction: *The emergence or re-emergence of infectious and parasitic diseases, especially those considered zoonoses, poses a challenge to global public health today. Lyme borreliosis is the tick-borne zoonosis of major health importance in the Northern Hemisphere due to its high prevalence and its geographical expansion in recent decades. The pathogen responsible of this disease is transmitted by ticks of the genus Ixodes, which are sensitive to temperature and humidity. The surveillance and availability of disease data, which differ between Europe and North America, is essential to capture the epidemiological situation and risk. There is still uncertainty about which are the key determinants of spatial and temporal variation of the incidence in humans, but it is suspected that certain biotic (host and vectors abundance) and abiotic factors (climate, anthropology) may influence them. A better knowledge of these determinants can overcome the barriers that hamper the effective and efficient prevention of the disease.*

Methods: *A statistical model has been developed aiming to explain the variability of the incidence of Lyme borreliosis in the United States of America (USA) for the period 2000-2015. It is based on a multiple lineal regression combining climate variables (temperature, precipitation, and vapour pressure deficit) a the database of incidence clustered by geographic administrative units (counties). The complete set of data has been integrated into a geographic information system.*

Results: *The multiple regression model suggests that Lyme borreliosis in the USA has a propitious ecological niche defined by low values of maximum temperatures, high values of minimum temperatures, and a low values of vapour pressure deficit. Both temperature and vapour pressure deficit are the main descriptors of the incidence, whereas the precipitation displayed a much smaller effect explaining the incidence.*

Discussion: *Even if these results suggest that the trends of incidence of the disease are related with the climate features, the resulting model would not work as a predictive tool. The epidemiological meaning of these results is that the low maximum temperatures and the high minimum temperatures favor the increase of the incidence. Although there is an environmental space that climatically defines an area of higher incidence, other factors could have a greater importance in the definition of the incidence of the disease. Some further factors could be social habits, the existence and abundance of reservoirs and the density of hosts for adult ticks. Within the limits of the model, the territory of greatest incidence of the disease overlaps with the optimum environment for the tick. It is also necessary to mention the bias of the model produced by the original series of data grouping the incidence according to the county of residence and not according to the place of tick bite, which would be the only one that could associate correctly the incidence and the climate data. The assessment of the model and the analysis of the ecology of the vector, refute some reports recently published that point*

the almost unique involvement of climate in the incidence of Lyme borreliosis in the USA, and so they convey to take into account other determinants maybe involved.

Key words: *Lyme borreliosis, USA, ticks, Ixodes spp, zoonosis, ecology, epidemiological surveillance.*

INTRODUCCIÓN

- ENFERMEDADES EMERGENTES

Uno de los mayores desafíos actuales para la salud pública mundial es la emergencia o (re)emergencia de enfermedades.^[1] Esto se debe a que en un mundo globalizado y con una población en perpetuo crecimiento, las enfermedades infecciosas y parasitarias no conocen barreras geográficas o económicas, sino que cada vez, con mayor frecuencia, tienen un carácter transfronterizo.^[1-5]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera enfermedades emergentes no sólo aquellas enfermedades graves que se describen por primera vez y se difunden rápidamente en un territorio, sino también i) aquellas ya conocidas que incrementan su presencia y aparecen en zonas nuevas o en hospedadores nuevos, ii) las que incrementan su gravedad o las que manifiestan nuevos tipos de transmisión, iii) aquellas de las que se reconoce por primera vez el carácter infeccioso, y iv) de las que se describen dificultades en las estrategias de lucha. Se describen como (re)emergentes las que ya han constituido en el pasado un problema sanitario, pero que tras la reducción de su incidencia hasta su casi eliminación aumentan de nuevo su presencia por alguna razón.^[1]

Se considera que el 75% de las enfermedades que han emergido en los últimos 100 años son zoonosis, reconocidas por la OMS como las enfermedades o infecciones que se transmiten de manera natural de los animales vertebrados al hombre y viceversa. También se ha observado que los agentes etiológicos de estas enfermedades tienen mayor tendencia a asociarse con procesos emergentes que los no zoonóticos.^[3] Influyen en esta emergencia las mutaciones en los patógenos, los cambios demográficos y de comportamiento de la especie humana, la modificación de los hábitos de contacto entre personas y animales, y la distribución de los vectores que se encargan de vehicular o perpetuar los focos activos de la infección; todo esto introduce a las variables derivadas del medio ambiente en esta cadena de relaciones.^[2,3]

Entre las enfermedades emergentes destacan por su repercusión mundial aquellas transmitidas por agua y alimentos, las enfermedades olvidadas (más conocidas con el término sajón “*neglected zoonosis*”), las relacionadas con resistencias a los antimicrobianos, y las enfermedades transmitidas por vectores.^[2,4,5] Estas últimas, sobre todo, se asocian con los cambios ecológicos que han favorecido el aumento y la dispersión de determinados vectores, como mosquitos y garrapatas, y que en definitiva tienen un papel activo en la transmisión de los patógenos entre diferentes hospedadores.^[6]

La introducción de vectores en nuevas áreas geográficas es debida principalmente al aumento de los viajes y del comercio internacional, a los movimientos del ganado, a las aves migratorias, o, en el caso de los mosquitos, al viento.^[2,6-8] Estos vectores, asimismo, tienen ciclos biológicos que dependen de factores relacionados con el clima y el paisaje, por lo que el cambio climático tiene también un papel fundamental en su distribución. Se considera que las garrapatas son el vector artrópodo que transmite una mayor variedad de agentes zoonóticos, destacando algunos como los agentes etiológicos de la Babesiosis, la borreliosis de Lyme, el virus de la Encefalitis transmitida por garrapatas o el de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.^[6-8]

- BORRELIOSIS DE LYME

La borreliosis de Lyme es una enfermedad infecciosa causada por bacterias del grupo *Borrelia burgdorferi* sensu lato, que está asociada a la picadura de garrapatas del género *Ixodes*, y tiene una elevada prevalencia focal en las áreas templadas de Europa, Norteamérica y Asia, donde su distribución geográfica se ha expandido en las últimas décadas.^[9-12] En la especie humana, desde una perspectiva clínica, se caracteriza principalmente por ser una enfermedad multisistémica con una singular afección cutánea denominada eritema migratorio.^[9,10] Algunas cepas son capaces de producir procesos artríticos, mientras que otras tienen la capacidad de atravesar la barrera hemato-encefálica y hacerse crónicas en un cuadro de tipo nervioso, sin embargo aún sigue siendo motivo de debate la existencia de una borreliosis de Lyme crónica.^[13,14]

• HISTORIA

La borreliosis de Lyme fue reconocida por primera vez por el reumatólogo Allen Steere en 1977, en el condado de Old Lyme, en Connecticut (EE.UU.). Los afectados tenían en común haber padecido una lesión cutánea en forma de “ojo de buey” previa a una artritis reumatoide.^[12,15]

Casi un siglo antes, hacia 1880, el médico alemán Alfred Buchwald había registrado en Europa casos de pacientes con la condición conocida actualmente como acrodermatitis atrófica crónica (ACA), descrita como la decoloración o la degeneración de la piel, comúnmente en pies y manos. También el médico sueco Arvid Afzelius había indicado en 1909 la existencia de una lesión migratoria anular en la piel que había venido observando desde hace años, publicando más adelante un manuscrito de su investigación donde especulaba que la condición detallada provenía de la picadura de garrapatas del género *Ixodes*.^[12,15]

Tras el reconocimiento de la enfermedad se recopilaron datos relativos a la estacionalidad de la enfermedad y a las características de las poblaciones afectadas

en EE.UU. La información obtenida señalaba una mayor casuística en verano, en una población predominante rural, y tras una picadura de garrapata. Todo ello aportaba más indicios de que la enfermedad estaba relacionada realmente con este artrópodo.^[12]

No fue hasta principios de la década de los 80 cuando Willy Burgdorfer y su equipo del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) pudieron identificar el agente etiológico en el intestino de una ninfa de *Ixodes scapularis*, agente que resultó ser una espiroqueta actualmente llamada *Borrelia burgdorferi*.^[16] Este hallazgo se reforzó con el posterior aislamiento de idénticas espiroquetas a partir de sangre, líquido cefalorraquídeo y piel de pacientes con borreliosis de Lyme aguda tanto en EE.UU. como en Europa.^[16-18] En los años siguientes se consolidaron y ampliaron los conocimientos sobre la enfermedad. Las investigaciones se centraron en un principio en aprender acerca de los mecanismos de infección por la bacteria, la relación entre los diferentes síntomas presentados en los afectados, su tratamiento y diagnóstico. Más adelante, también se investigó la interacción borrelia-vector, la evasión de la respuesta inmune en el vertebrado reservorio, la posibilidad del desarrollo de vacunas y su epidemiología.^[12,15-18]

A pesar del amplio número de estudios sobre la ecología y la epidemiología de la enfermedad siguen existiendo sustanciales incertidumbres acerca de la variación del riesgo de exposición en el espacio y el tiempo, lo que obstaculiza una efectiva y eficiente prevención.^[19-21]

- FACTORES IMPLICADOS EN LA PRESENCIA DE LA ENFERMEDAD

El complejo que forman el vector, sus reservorios y el agente patógeno representa un sistema en el que, aparte del desarrollo y las interacciones de los mismos, también juegan un papel esencial el medio ambiente y las costumbres sociales.^[19-21]

- CARACTERÍSTICAS DEL AGENTE PATÓGENO Y PATOLOGÍA

Existen aproximadamente 21 especies pertenecientes al grupo de espiroquetas *Borrelia burgdorferi* sensu lato ^[20] repartidas por toda la región Holártica (4 de ellas todavía en fase de propuesta, según las normas de nomenclatura de especies bacterianas), las cuales tienen afinidad por distintos reservorios, y que pueden producir diferentes tipos de cuadros clínicos en la especie humana. Hasta hace unos años sólo se consideraban patógenas para el ser humano 3 especies: *B. afzelii*, *B. garinii* y *B. burgdorferi* sensu stricto, pero se ha comprobado que tanto *B. valaisiana* como *B. lusitanae*, previamente consideradas como no patógenas, también son causantes de algu-

nas formas de la enfermedad. En Europa es posible encontrar todas ellas. Sin embargo, las especies detectadas en EE.UU. son *B. burgdorferi* s.s., *B. americana*, *B. andersonii*, *B. californiensis*, y *B. carolinensis*; estas especies coexisten con algunos miembros del grupo de las fiebres recurrentes (como *B. lonestari* o *B. miyamotoi*), que pueden complicar extraordinariamente el diagnóstico.^[20-22]

Los humanos entran en contacto con el patógeno sólo tras la picadura de la garrapata.^[20] La diseminación del agente suele ocurrir inmediatamente, pero los síntomas pueden no aparecer hasta semanas, meses o años más tarde.^[9] El agente patógeno consigue evitar la acción del sistema inmunitario del hospedador y es capaz de acantonarse en los nódulos linfáticos provocando una intensa respuesta inmunitaria que, sin embargo, no es capaz de eliminar la infección. Esto lo consigue enmascarando su diseminación al evitar componentes del sistema del hospedador como la plasmina o inhibiendo la activación de las tres rutas del complemento. La extensión del tejido afectado viene determinada por la agresividad de la reacción inmunológica del hospedador, así como por determinadas cualidades genéticas de la espiroqueta.^[23-25]

La borreliosis de Lyme puede cursar con trastornos dérmicos, articulares o nerviosos. En el estadio de infección reciente existen síntomas como el eritema crónico migratorio, fiebre, astenia, mialgias, cefaleas, artralgia, y linfadenitis generalizada. El eritema crónico migratorio, que es la manifestación clínica más característica, aparece aproximadamente entre 3 y 30 días después de la infección. El estadio de infección diseminada aparece meses después, cuando se comienzan a apreciar síntomas catarrales y articulares y se ven afectados el sistema nervioso y cardiaco. Pueden también aparecer cuadros como la meningitis linfocitaria, la neuropatía craneal y la radiculoneuritis; con menor frecuencia aparecen otras como mielitis, encefalitis, ataxia cerebelosa, alteraciones extrapiramidales, hidrocefalia y el síndrome de Guillain-Barré.^[9,10,13,14,23]

En EE.UU. la práctica más aceptada actualmente para el diagnóstico clínico, aunque no la única, es la realización de dos pruebas seriadas de ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) y Western Blot.^[9] Tanto la borreliosis de Lyme de aparición temprana como la de aparición más tardía pueden tratarse con antibióticos.^[9,25] Generalmente, el tratamiento tiene mayor éxito en las de aparición temprana, con una rápida y completa recuperación de los pacientes. Se emplean antibióticos por vía oral (doxiciclina, amoxicilina, o cefuroxima acetil), o por vía intravenosa en pacientes con afectaciones neurológicas o cardíacas (ceftriaxona o penicilina).^[9] Los costes del tratamiento y de días de pérdida de trabajo no son triviales^[22], y a pesar de que la naturaleza crónica de la enfermedad sigue siendo debatida, suele conocerse como

“Síndrome post-tratamiento de la enfermedad de Lyme” (PTLDS, de las siglas en inglés) .^[9,13,14]

Es imposible de predecir con certeza la respuesta individual al tratamiento, y al comparar la virulencia de la enfermedad entre individuos de diferentes lugares de Europa y Norteamérica se han observado diferencias en la presentación clínica y en la habilidad del patógeno para provocar la infección. Recientes estudios sugieren que los plásmidos de las espiroquetas codifican proteínas importantes para la reproducción, infección, transmisión, y persistencia de las mismas en diversos hospedadores vertebrados. ^[20,24]

▸ CARACTERÍSTICAS DEL VECTOR

La transmisión de la enfermedad ocurre por la picadura de garrapatas del género *Ixodes* durante su alimentación, exclusivamente a través de la saliva. No hay evidencia de que pueda ser transmitida a través del aire, agua o por picaduras de otros vectores diferentes. Tampoco existe una transmisión directa persona-persona o animal-persona, ni por transfusiones de sangre, ni de manera congénita. ^[20,26]

En Europa el único vector de esta enfermedad es la garrapata de la especie *Ixodes ricinus*, que se encuentra entre 39° y 65° de latitud Norte y desde aproximadamente 10° Oeste a 55° Este de longitud. Sus hospedadores son pequeños mamíferos, principalmente roedores, así como reptiles y aves. Sin embargo, en los países Bálticos, *I. ricinus* se solapa con *Ixodes persulcatus*.^[26,27,28] Por otro lado, en EE.UU. y Canadá, los principales vectores son *Ixodes scapularis*, que está presente en la costa este de ambos países y en la zona de los Grandes Lagos, e *Ixodes pacificus* en la costa Oeste, siendo sus hospedadores más comunes los roedores, el ciervo y las aves. ^[26,29,30]

Los vectores tienen cuatro estadios diferentes (huevo, larva, ninfa y adulto), y tres periodos de alimentación para realizar la muda. Las larvas eclosionan de los huevos y viven cerca del suelo, donde la humedad relativa es más alta. Se activan por el incremento de la temperatura, normalmente durante la primavera y el verano, parasitando a un amplio rango de hospedadores. ^[26,31,32] Se alimentan durante 3-5 días, volviendo de nuevo al suelo para realizar la muda a ninfas. De la misma manera, las ninfas buscan a los hospedadores vertebrados al final de la siguiente primavera o comienzo del verano, se alimentan durante unos 3-5 días, caen de nuevo al suelo y mudan a adultos al principio del otoño. La cópula de los adultos tiene lugar en la vegetación o sobre el hospedador. Después de alimentarse de 5 a 7 días en grandes mamíferos durante el otoño, invierno y comienzo de primavera, las hembras vuelven al suelo y buscan la zona baja de la vegetación para hacer de nuevo su puesta. ^[26,32,33]

Las garrapatas adquieren la infección cuando se alimentan en un hospedador infectado, generalmente en fase de larva o ninfa, la cual transmitirá a otro hospedador al volver a alimentarse en estadio de ninfa o adulto. Es decir, la bacteria se transmite de forma trans-estadial a la siguiente fase del ciclo vital de la garrapata, pero no existe la transmisión transovárica, ya que las borrelias de este grupo no son capaces de pasar al huevo de las garrapatas vectores.^[31,32] En ocasiones existe transmisión no sistémica, en la que las espiroquetas depositadas recientemente por una garrapata en una lesión pueden infectar a otra que se alimenta simultánea o inmediatamente después en la misma lesión, o cerca de ella.^[22]

▸ CARACTERÍSTICAS ECOLÓGICAS Y SOCIALES

La biología básica de cada uno de los tipos de organismos implicados en el mantenimiento del agente patógeno en la naturaleza ayuda a que el sistema de la borreliosis de Lyme tenga éxito y existan focos permanentes de circulación de este agente. Es importante recordar que cada uno de ellos, así como sus interacciones están influidos por las condiciones ecológicas locales y regionales, incluyendo factores abióticos, como variables climáticas o topográficas.^[20-22,34-36]

Hay muchos estudios centrados en las interacciones moleculares o la biología de las poblaciones del sistema vector-reservoiro-patógeno en el contexto del mantenimiento del ciclo.^[22] Sin embargo, también se ha observado la relación entre el desarrollo y los patrones de actividad estacional de los ixódidos con variables meteorológicas, especialmente la temperatura, la humedad, las precipitaciones y la cantidad de vapor de agua en la atmósfera, variables de gran importancia en la supervivencia de la garrapata. ^[36-39]

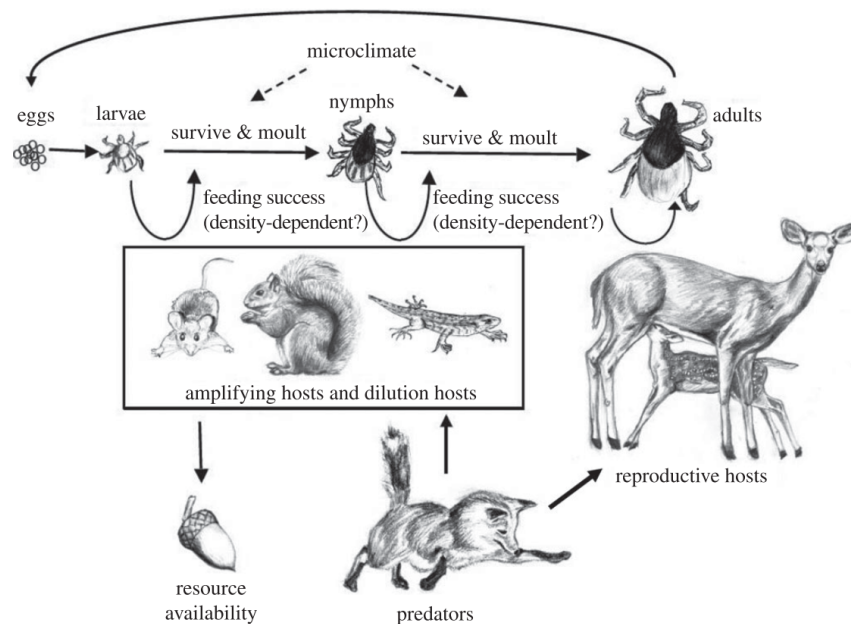
Estas especies de garrapatas son exófilas (no se asocian con las madrigueras de los hospedadores) y emplean una estrategia de "emboscada" para contactar con los hospedadores vertebrados. Ascenden hasta las partes más altas de la vegetación, esperando allí a que pase un vertebrado al que se puedan adherir y comenzar su alimentación.^[22] Este sistema precisa una serie de mecanismos para impedir la pérdida de agua, así como algunas respuestas de adaptación a las condiciones ambientales. Las garrapatas del género *Ixodes* requieren un 80% o más de humedad relativa ambiental para su supervivencia, y esto restringe las poblaciones del vector a las zonas de vegetación de lento crecimiento en zonas de plantas deciduas. Tras la muda, la garrapata se hidrata en lo más profundo de la capa vegetal. Cuando la temperatura sobrepasa los 7-9°C, se activan y comienzan a ascender por la vegetación.^[32,36] Ahí detectan activamente la proximidad de los hospedadores con

ayuda del órgano de Haller, estructura sensorial situada en el extremo del primer par de patas. [32]

Los ixódidos son “generalistas” que se alimentan sobre diversos vertebrados, incluyendo mamíferos, pájaros, y lagartos [19,22,33]. El espectro de hospedadores, sin embargo, varía a menudo entre los diferentes estadios de vida. Los factores abióticos influyen en la altura de espera entre la vegetación, y por ende en el hospedador parasitado.[22] Las larvas se alimentan en mamíferos de todos los tamaños. Las ninfas, más propensas a la desecación, a menudo buscan hospedadores en la baja vegetación, donde contactan con hospedadores de todos los tamaños, como los roedores, las aves o los reptiles, que son los mejores reservorios del patógeno al mantener el ciclo enzoótico de la enfermedad. Los adultos, al contrario, buscan a los hospedadores en la zona alta de la vegetación y es por ello que parasitan mamíferos de tamaño medio y grande [19].

Los ungulados y los carnívoros silvestres (corzo, ciervo, jabalí, zorro) son hospedadores de la garrapata pero no son buenos reservorios, porque la bacteria es incapaz de explotar su sistema inmune. A pesar de ello se encargan de alimentar y diseminar a los ejemplares adultos de las garrapatas. Un caso particular es el de los reptiles, hospedadores que tampoco son capaces de mantener el ciclo al contener en su sangre factor antiborrélico que destruye las espiroquetas (con excepción de *B. lusitaniae*).[19,22,32,33]

Figura 1: Esquema de la ecología de la enfermedad de Lyme. Hospedadores implicados en la transmisión.[19]



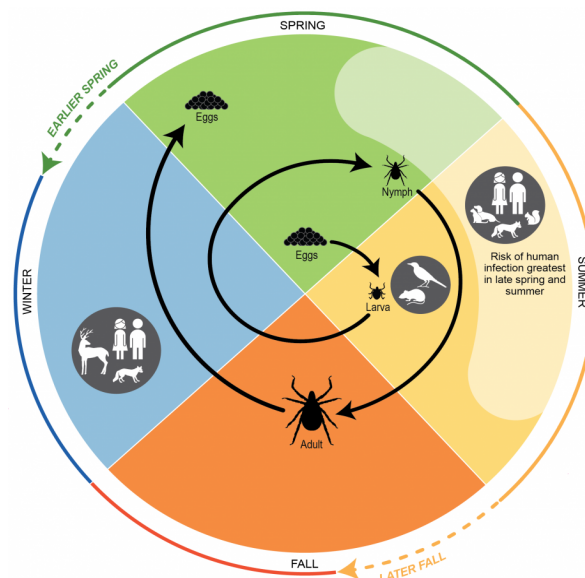
Estos hospedadores silvestres de la garrapata no muestran signos de enfermedad cuando son infectados por la bacteria. Por el contrario, se sabe poco acerca de la enfermedad en animales domésticos, pero parece que los perros, el ganado bovino y los caballos sí pueden llegar a manifestar un proceso similar al de una infección humana derivada de la atípica relación hospedador-patógeno.^[19,33]

La probabilidad de contactar con el hospedador depende del comportamiento de la garrapata, de la abundancia de hospedadores, y del comportamiento de estos. Diferentes estudios destacan la importancia de la luz, el CO₂ y la temperatura en el aumento de la probabilidad de contactar con los hospedadores.^[19,23,35] El periodo de alimentación de la garrapata es, por lo tanto, variable en cada uno de los diferentes estadios. Esto se debe a que el desarrollo se lleva a cabo bajo unas horas determinadas de luz al día, temperatura y disponibilidad de hospedadores, y en consecuencia los ciclos de vida de los ixódidos varían entre 2 y 6 años. ^[19,26,31,33]

Los ixódidos aumentan su velocidad de desarrollo con la temperatura, y esta también influye en la actividad de búsqueda de las ninfas. Esta actividad puede reducirse cuando la humedad relativa es baja, el déficit de saturación es alto o cuando la precipitación es abundante. ^[36,38,40]

Se cree que las ninfas son responsables de la mayor parte de las infecciones en la especie humana debido a su pequeño tamaño, que evita la detención temprana de las mismas. El comportamiento del estadio de ninfa es, por lo tanto, el más relevante para la transmisión del agente patógeno al ser humano. Las ninfas emergen y buscan hospedadores desde finales de la primavera o principios del verano.^[19,36]

Figura 2: Representación del ciclo de vida de garrapatas del género *Ixodes* incluyendo las fases en las que el ser humano puede estar expuesto al patógeno transmitido por la garrapata. Incluye algunos de los cambios estacionales esperados debido al cambio climático. ^[6] Accesible en: <https://health2016.globalchange.gov/vectorborne-diseases>



Se ha demostrado que la vegetación está estrechamente relacionada con la humedad del microclima, lo que afecta a la supervivencia de las garrapatas y ejerce influencia en su abundancia y la de sus hospedadores vertebrados. Esta última repercute a su vez en la abundancia de las primeras ^[34-36]. En el caso de *I. ricinus* se ha comprobado que sus hábitats más adecuados son los bosques caducifolios, las zonas de arbustos y los pastizales húmedos y cubiertos de maleza.^[26,41]

Otros factores como cambios en el medio, los cambios en los patrones de uso de la tierra, la urbanización, invasiones y fragmentación de nichos ecológicos por los hombres, los proyectos de desarrollo, la deforestación y el cambio climático, pueden también influir en la existencia de la enfermedad. ^[6,8,35,37] El desarrollo urbano cercano a las zonas rurales y boscosas donde se encuentran estos hospedadores incrementa la densidad de humanos en contacto con ellos, y en definitiva aumenta la transmisibilidad del patógeno con la misma densidad de vectores infectados. Su dispersión a nivel local y a mayores distancias, depende además del movimiento de los hospedadores y de su comportamiento. Por ejemplo, las aves migratorias o los ciervos habitan territorios amplios, pudiendo promover la rápida expansión de las garrapatas, y por lo tanto los patógenos que estas transmiten, en contraposición a aquellos hospedadores que se mueven por estrechos rangos de terreno, como los ratones. ^[19,33,35]

La destrucción y la fragmentación del bosque reducen la diversidad de especies de grandes mamíferos y elevan la densidad de poblaciones de micromamíferos. El incremento de la exposición humana a estos aumenta la probabilidad de infectarse con la bacteria, ya que estos son sus principales reservorios naturales, y sobre los que se alimentan con mayor frecuencia las ninfas.^[19,29,35]

El desarrollo de la infección requiere contacto entre las garrapatas infectantes y personas con susceptibilidad para contraer la infección, y los patrones de la actividad humana pueden aumentar o disminuir potencialmente el riesgo de transmisión.^[22,25] Desde finales de primavera hasta principios de otoño es el periodo en el que las personas tienen mayor actividad al aire libre, lo que incrementa la posibilidad de contacto entre las garrapatas y los humanos. A pesar de ello, es esencial reconocer que el comportamiento humano puede independientemente ser influido por la temperatura y la precipitación (comportamiento, preferencias), lo que puede además afectar en la aparición o no de la enfermedad. ^[35,42]

► SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y DISTRIBUCIÓN

Desde que la borreliosis de Lyme es un proceso de declaración obligatoria en EE.UU. en el año 1982, el número de casos se ha ido incrementando rápidamente

[12,37]. Se sospecha que este aumento puede ser debido tanto a la expansión de las poblaciones de las garrapatas como al incremento de su diagnóstico y notificación de los casos.[9,43]

A pesar de que esta enfermedad es prevalente en todo el hemisferio Norte, la situación epidemiológica es diferente en cada área geográfica. En Europa existen diversas especies patógenas de *Borrelia* y el espectro clínico es muy amplio. Esta característica no permite que exista una definición del caso clínico, y por ello no existe un método estandarizado para su monitorización permanente.[10,41] El Centro de Control de Enfermedades Europeo (ECDC) ha analizado la situación epidemiológica de la enfermedad, obteniendo la evidencia epidemiológica de manera fragmentaria de diferentes y numerosas fuentes, incluyendo sobre todo los planes de notificación obligatoria a nivel nacional o regional de unos pocos países, planes de vigilancia de algunas regiones endémicas, informes/sondeos de atención primaria, estudios de seroprevalencia, y sistemas de información basados en casos confirmados de laboratorio.[10] Esta situación es diferente en EE.UU. puesto que existe una definición de caso clínico. Aun así, se apunta que existe una gran cantidad de casos sin notificar.[9,13]

La distribución del número de casos indica que se trata de un proceso estacional, con estudios que señalan un 70% de los casos informados entre los meses de Junio a Agosto (para el periodo 1992 a 2006), coincidiendo con los meses durante los cuales la ninfa y el adulto de *Ixodes* están activamente en busca de hospedadores.[19,39] Sin embargo, en EE.UU. la estacionalidad varía con la geografía, con un comienzo y pico de transmisión temprano en estados endémicos situados más al sur (Virginia y Maryland), y más tardío en los situados más al Norte (Maine, New Hampshire y Minnesota). Esta estacionalidad varía además de año en año, dependiendo de factores medioambientales (abióticos) y, en suma, de la acumulación de temperatura que produce las mudas del vector y activa su búsqueda de hospedadores.[36,40]

Los estudios de estratificación de la seroprevalencia indican que esta es mayor en ciertos grupos como trabajadores forestales, orientadores y turistas de áreas altamente endémicas. Esto supone un mayor riesgo ocupacional, pero la identificación de los grupos de alto riesgo no es siempre clara, y hay factores de confusión evidentemente presentes.[41] Todas las personas son naturalmente susceptibles de adquirir la enfermedad, siendo posible la reinfección, ya que no existe memoria inmunológica. Se ha establecido una distribución bimodal por edad en EE.UU., un primer grupo de entre 5 y 9 años, que puede explicarse por los hábitos de actividad en exteriores, y el segundo, después de los 50 años. [19]

• CONTROL Y PREVENCIÓN

En la actualidad no existen vacunas efectivas disponibles para prevenir la enfermedad de Lyme en humanos, a pesar de que si existen para cánidos, y de que se está investigando la posibilidad de desarrollar vacunas para animales silvestres como herramienta adicional para el control integrado de la enfermedad. Por lo tanto, hasta el momento, la prevención queda limitada a la reducción del riesgo de infección en el medio, fomentando en la población las prácticas que eviten la exposición a las garrapatas.^[19,22] A pesar de la variación que existe en la temperatura tolerada y el comportamiento de búsqueda de hospedadores de estos vectores, tener un único tipo de vector simplifica la ecología y permite centrar los esfuerzos de investigación y control en ellos. ^[42]

La transmisión del patógeno está condicionada por una serie de factores que permiten su circulación en focos estables y el contacto de las personas con los focos en los que existen garrapatas infectadas.^[44] En consecuencia, entre las estrategias de prevención para prevenir la enfermedad está la reducción de la abundancia de garrapatas en el ambiente y la modificación del comportamiento humano para reducir el riesgo de exposición y de transmisión del patógeno.^[9] Un método común de control es la aplicación de acaricidas en parajes peridomésticos para reducir el número de ninfas. El conocimiento del periodo de tiempo durante el cual las personas tienen mayor riesgo de adquirir la infección puede ser un punto fuerte para recomendar la aplicación de estos productos. ^[9]

Es por lo tanto conveniente definir el llamado nicho abiótico y proyectarlo sobre el espacio geográfico, produciendo una estimación espacial de la idoneidad abiótica para un organismo concreto.^[36] Para llevar a cabo de manera efectiva la debida prevención, las organizaciones publicas sanitarias necesitan una estimación espaciotemporal del riesgo de la enfermedad. La densidad de garrapatas infectadas determina parte de este riesgo. Sin embargo la vigilancia sistemática de estas poblaciones de garrapatas es muy limitada. El vacío de información, puede ser apoyado por modelos predictivos, que requieren una completa comprensión de la ecología de la enfermedad, y en especial de la variación de la abundancia de garrapatas y de la prevalencia de infección. ^[19]

Por otro lado, las campañas de concienciación públicas enfatizan la importancia de evitar las areas donde puede haber riesgo de exposición, usar ropa y repelentes para evitar la picadura de garrapatas, y verificar la presencia de estas tras la realización de actividades en lugares de riesgo.^[9] Una mejor comprensión de la estacionalidad de la enfermedad puede ser util para llevar a cabo ese tipo de

campañas, que sean de esta manera más efectivas, y proporcionen a la población una información más precisa de cuando y donde este riesgo es mayor. La comunicación del nivel de riesgo en la comunidad médica es también importante para llevar a cabo diagnósticos tempranos, que reduzcan las complicaciones y mejoren el pronóstico clínico.^[36, 38]

JUSTIFICACIÓN

Teniendo en cuenta los múltiples factores implicados en la emergencia de enfermedades causadas por patógenos transmitidos por vectores, es comprensible que la complejidad y el coste económico de las estrategias en su prevención y control sean cada vez más elevados. Es esencial comprender, por lo tanto, la epidemiología de estas enfermedades zoonóticas, identificando los factores implicados en el incremento de la densidad de vectores y el consecuente aumento de transmisión de patógenos. A partir de esta identificación puede ser más sencillo prevenir su emergencia a través de las políticas de salud pública.

Las zoonosis transmitidas por vectores tienen siempre un claro componente climático. Esto supone que sutiles variaciones en ciertas variables climáticas pueden dar lugar a desproporcionados cambios en los patrones de presencia/ausencia de los vectores, o a modificaciones de su densidad. Todo ello se traduce en un cambio significativo del riesgo de transmisión del organismo causante de la enfermedad, que se ve además modificado por los cambios en los hábitos sociales, en las pautas de cultivos agrícolas y en la degradación forestal. Es por tanto urgente acometer la tarea de comprender el modo en que el clima puede modular la prevalencia o la incidencia de los procesos zoonóticos asociados a vectores.

No existen datos oficiales de la incidencia de la borreliosis de Lyme en Europa, pero sí en EE.UU. Si se pretende identificar y entender la importancia de los factores ambientales y su impacto sobre la incidencia de la enfermedad, la única fuente autorizada en la actualidad que trabaja con una población amplia y un lapso de tiempo razonable, corresponde a los datos reunidos por el CDC en EE.UU.

A este inconveniente se debe añadir que los datos climáticos que existen para el territorio europeo carecen de una resolución suficiente para poderlos asociar a los futuros datos de incidencia del proceso agregados a nivel de las unidades administrativas. Esto es debido a que la unidad administrativa oficial en Europa se conoce con la denominación NUTS3 (Nomenclatura de las Unidades Territoriales Estadísticas), y está basada en el tamaño de la población. Esto resulta en una superficie demasiado grande y de tamaño variable (porque está basada en la acumulación de población) como para poder suponer que los datos climáticos en cada una de ellas sean homogéneos. ^[45]

Este trabajo se ha desarrollado utilizando los datos de incidencia de borreliosis de Lyme en la población de EE.UU. debido a la accesibilidad de los mismos desde el año 1996, junto con la posibilidad de relacionarlos con una serie de variables climáti-

cas asociadas a unidades administrativas (condados) de un tamaño conveniente como para ser considerados homogéneos.

Partiendo de estas premisas, este estudio trata de diseñar un modelo que no solamente pretenda explicar la incidencia observada en el territorio de estudio según las variables climáticas elegidas, sino que además permita conocer los factores que la regulan para una posible aplicación en futuros estudios en el territorio europeo, cuando los datos sobre incidencia humana existan y se armonicen.

OBJETIVOS

El objetivo general de este estudio es conocer la influencia de las variables ambientales de temperatura, precipitación y déficit de presión de vapor en la incidencia de la borreliosis de Lyme a partir de los datos de los casos clínicos de borreliosis de Lyme obtenidos por condados de residencia de los pacientes en EE.UU. Mediante su análisis se pretende identificar los factores que pudieran servir de soporte para futuros programas de prevención y control en salud pública.

Los objetivos específicos de este estudio son:

- Valorar la relación entre diferentes variables climáticas y la incidencia de la borreliosis de Lyme en los EE.UU., tratando de explicar la incidencia con la mejor combinación de variables.
- Evaluar la contribución de cada variable al modelo final, para entender si la incidencia de la enfermedad está exclusivamente asociada a ellas o si podría depender en mayor medida de otros factores no estudiados, como componentes sociales y del paisaje, no incorporados al modelo por carecer de los datos apropiados.
- Interpretar los eslabones de la cadena epidemiológica de la enfermedad sobre los que actúan estas variables.
- Valorar la necesidad de implementar medidas de control y prevención en el territorio Europeo, identificando los factores que se deberían de tener en cuenta para diseñar los programas de vigilancia más adecuados.

METODOLOGÍA

- FUENTES DE DATOS

CASOS ANUALES: Dado su carácter de enfermedad de declaración obligatoria (EDO), los informes recogidos y verificados por los departamentos de salud a nivel estatal y local de acuerdo a su mandato legal, sus prácticas o planes de vigilancia se pueden encontrar en la página web del CDC. De igual manera, se pueden encontrar los datos relativos a los casos notificados tras haber sido eliminados los identificadores personales, información que es compartida con el CDC a través del *National Notifiable Diseases Surveillance System* (NNDSS). El *Council of State and Territorial Epidemiologists* (CSTE) ampara además la información proporcionada por los diferentes estados y territorios. Para este trabajo se han recogido los datos oficiales de casos anuales de la borreliosis de Lyme por condados del periodo 2000-2015, disponibles en <https://www.cdc.gov/lyme/stats/index.html>. Otra información relevante es que los datos de vigilancia son tomados por condado de residencia y no por condado de exposición, y que después de su inclusión como EDO en 1991, la definición de caso de enfermedad de Lyme de vigilancia nacional ha sido modificada en diversas ocasiones.^[46] Estos cambios son generalmente pequeños, pero debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar tendencias ya que puede influir en las asociaciones observables entre el clima y la incidencia de la enfermedad. La definición de caso para cada periodo está accesible en: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/lyme-disease/case-definition/2017/>

POBLACIÓN: Los datos de población de EE.UU. se han obtenido de la página del Censo de los Estados Unidos, donde se publica el censo oficial del país cada 10 años. El último censo corresponde al año 2010 y se encuentra en la página <https://www.census.gov/support/USACdataDownloads.html#HEA>.

VARIABLES CLIMÁTICAS: Los datos referentes a las variables climáticas desde el año 1996 hasta 2015 se han obtenido del proyecto PRISM a partir de su página oficial albergada en <http://www.prism.oregonstate.edu/recent/>. El proyecto PRISM reúne diariamente la información de todas las estaciones de registro de clima del llamado "CONUS" (CONTinental United States, es decir excluyendo Hawaii y Alaska) y las somete a una interpolación para obtener una superficie que cubra todo el territorio de estudio con cada una de las variables climáticas. El propio proyecto PRISM se encarga de generar los datos semanales mensuales o anuales para estos datos. Las variables que se han elegido para desarrollar el modelo de regresión entre la incidencia de la enfermedad y el clima han sido i) temperatura máxima absoluta anual (°C), ii) temperatura mínima absoluta anual (°C), iii) temperatura media anual (°C), calculada

como $(t_{max}+t_{min})/2$, iv) precipitación acumulada anual (mm), v) déficit de presión de vapor máxima anual (hPa), y vi) déficit de presión de vapor mínima anual (hPa). Se han utilizado estas variables porque son las que mayor impacto tienen en el ciclo de las garrapatas (Tabla 1).

Tabla 1. Variables climáticas utilizadas en el desarrollo del modelo

TX	Temperatura máxima absoluta anual	°C (grado celsius)
TM	Temperatura mínima absoluta anual	°C (grado celsius)
XTM	Temperatura media anual (temperatura máxima+temperatura mínima)/2	°C (grado celsius)
VX	Déficit de presión de vapor máximo anual (cantidad máxima de vapor de agua que se requiere en un determinado momento para saturar la atmósfera)	hPa (hectopascal)
VM	Déficit de presión de vapor mínimo anual (cantidad mínima de vapor de agua que se requiere en un determinado momento para saturar la atmósfera)	hPa (hectopascal)
PPT	Precipitación acumulada anual	mm (milímetros)

- PROCESADO DE LOS DATOS

Se han calculado los casos anuales por cada 100.000 habitantes (incidencia) a partir de los datos recopilados por condados de EE.UU. en el periodo 2000-2015 y de la población de los condados en 2010. Es necesario aclarar que se ha trabajado con estos datos a pesar de que no reflejan las variaciones anuales de la población. Sin embargo, los censos oficiales de EE.UU. se publican únicamente cada 10 años. La incidencia anual de la borreliosis de Lyme por 100.000 habitantes es la variable respuesta, y que se ha relacionado con las diferentes variables ambientales. Otra posible limitación es que los datos del número de casos se agrupan según el lugar de residencia del paciente, no del lugar de adquisición del agente patógeno (que suele ser desconocido por el paciente). Ello puede dar lugar a pequeños sesgos que no pueden ser corregidos.

Los datos climáticos se han agrupado en intervalos de cinco años de forma independiente para cada variable (temperatura máxima, mínima y media anuales, preci-

pitación anual, y déficit de presión de vapor máximo, medio y mínimo anuales), incluyendo el año para el que se ha calculado la incidencia de la enfermedad en cada condado. Como ejemplo, se han agrupado los datos climáticos observados entre los años 1996-2000 para verificar la asociación con la incidencia observada en el año 2000. El razonamiento es que las poblaciones de garrapatas y reservorios responden de forma lenta a los cambios climáticos, y se considera que es preciso un cierto periodo de tiempo para su posible expansión, colonización y asentamiento como para que esta sea responsable de un cambio en la incidencia de la enfermedad en una unidad geográfica. Se puede objetar que otra ventana de tiempo podría arrojar resultados distintos, o que incluso las diferentes zonas geográficas del territorio de trabajo pueden tener diferentes ventanas temporales de agrupación de las variables climáticas. Sin embargo, estos cálculos están fuera de los objetivos del trabajo. Se pretende ofrecer un resultado armonizado para todo el territorio de estudio, y la ventana temporal de cinco años parece un marco de referencia adecuado.

Para esta parte de los métodos se ha utilizado un sistema de información geográfica (qGIS V2.12, <https://www.qgis.org/es/site/forusers/download.html>) que permite asociar los datos climáticos y de incidencia de forma espacial. De esta forma, el campo relativo a cada condado tiene tanto los datos de incidencia para un año concreto, como los valores de las variables climáticas en los cinco años inmediatamente anteriores, que se utilizarán más adelante para elaborar la correspondiente estadística.

Posteriormente se han unificado los datos de incidencias y de variables climáticas mediante el script que se puede consultar en el **Anexo** a través del entorno de programación libre R (<https://www.r-project.org>). De esta manera es posible disponer de las incidencias medias de cada condado para cada ventana de tiempo diferente.

Con los datos ya agrupados, se ha analizado la distribución (análisis descriptivo) de la incidencia y de cada una de las variables y se ha estudiado cada una de las variables cuantitativas, observando si siguen o no una distribución normal. En este caso todas siguen una distribución no normal ($p < 0.05$) en la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, pero como se dispone de un tamaño muestral grande se toman todas como normales, ya que el modelo paramétrico permite hacer modelos lineales y es más robusto que los no paramétricos.

Se han seleccionado aquellos estados que presentan diferencias estadísticamente significativas de la incidencia a lo largo del periodo de tiempo (detectadas mediante un ANOVA), y se han incluido también aquellos en los que la incidencia es elevada aunque no existan diferencias estadísticamente significativas a lo largo de todo el periodo de tiempo en el que se centra este estudio. Con estos criterios, se han selec-

cionado los estados de Alabama, Arizona, Arkansas, California, Connecticut, Delaware, Distrito de Columbia, Florida, Georgia, Illinois, Indiana, Iowa, Kansas, Kentucky, Maine, Maryland, Massachusetts, Michigan, Minnesota, Mississippi, Missouri, New Hampshire, New Jersey, New York, Carolina del Norte, Ohio, Oregón, Pennsylvania, Rhode Island, Carolina del Sur, Tennessee, Tejas, Vermont, Virginia, Washington, Virginia Occidental y Wisconsin.

La incidencia, como variable cuantitativa, se ha relacionado mediante una regresión lineal múltiple con las diferentes variables climáticas también cuantitativas (TX, XTM, TM, PPT, VX, VM). Se han evaluado diferentes transformaciones de la variable dependiente (ej. Poisson) con objeto de conseguir mejores ajustes del modelo. A partir de los resultados del modelo se han identificado las variables climáticas que explican mejor la incidencia y el peso que tiene cada una de ellas. Se ha evitado incluir interacción entre variables explicativas, que podrían modificar el modelo positivamente.

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \beta_3 X^3 + \dots + \beta_p X^p + e_i$$

El modelo se ha aplicado conjuntamente a todos los estados y ventanas de tiempo seleccionados. El criterio de búsqueda del modelo es aquel que proporciona un mejor valor para el criterio de información de Akaike (AIC) empleando en estadística ecológica como criterio de información, y que trata de identificar la mejor combinación de variables descriptivas que permiten explicar los datos de la variable dependiente. [36] Tras la introducción de una variable, se continúa con la adición al modelo de variables individuales, comprobando con los cambios en el AIC, que aconsejan su introducción o su eliminación. Una vez observados cada uno de los modelos se ha elegido el que mejor explica la incidencia teniendo en cuenta los coeficientes de determinación ajustado (R^2) y el cambio de R^2 (en el modelo por pasos).

RESULTADOS

Los datos relativos a la incidencia de la borreliosis de Lyme en el periodo de tiempo considerado se indican en las **figuras 3 y 4**. Estos datos se han agrupado por estados (en lugar de por condados, como se han trabajado estadísticamente) para mejorar la visualización. Puede comprobarse que la mayor incidencia de la borreliosis de Lyme se produce en la zona de distribución de las dos principales garrapatas vectoras: *Ixodes scapularis* en el Este del país, e *Ixodes pacificus* en el Oeste.

La incidencia es mayor en los estados del Noreste junto con la zona de los Grandes Lagos. Es en estos lugares donde se observa un aumento en la incidencia según el intervalo de tiempo considerado. Es necesario recalcar que las cifras de incidencia se calculan según el condado de residencia y no según el lugar de picadura de la garrapata, por lo que los mapas crudos no reflejan la verdadera distribución del proceso.

Figura 3. Representación de la media de incidencia en los Estados estudiados en los primeros ocho grupos de años. Incidencia en casos por cada 100.00 habitantes.

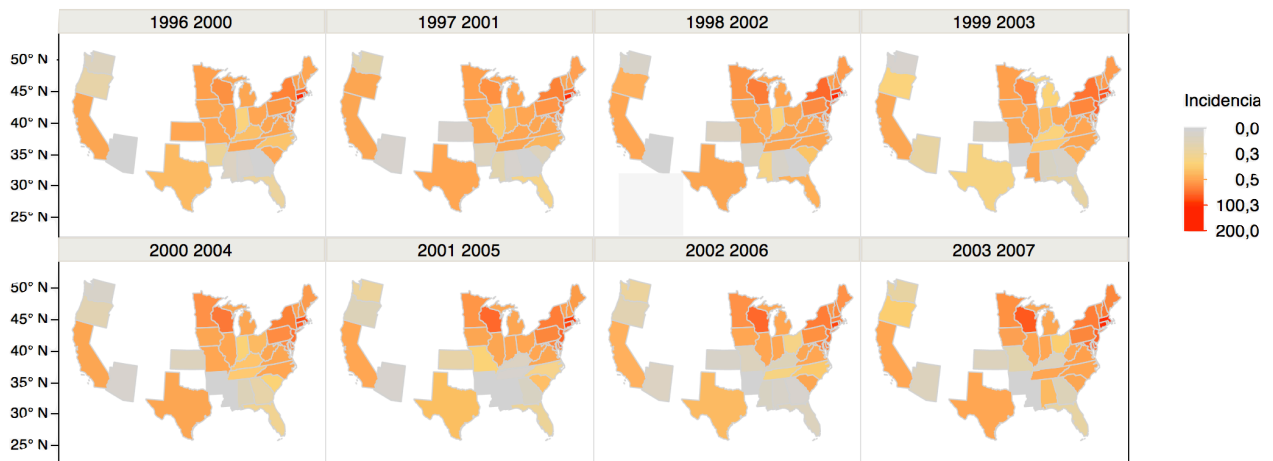
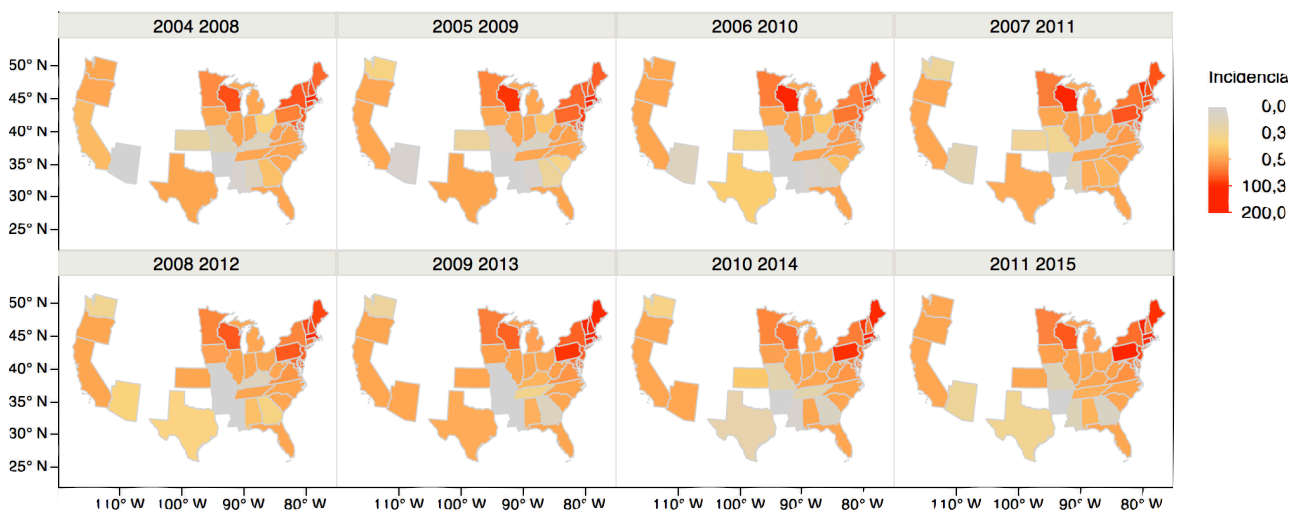


Figura 4. Representación de la media de incidencia en los Estados estudiados en los últimos ocho grupos de años. Incidencia en casos por cada 100.000 habitantes.



Las **figuras 5 a 10** incluyen una representación gráfica de las variables climáticas utilizadas en la preparación y evaluación del modelo. Por cuestiones de simplificación se incluyen exclusivamente los datos del inicio (A) y del final (B) del periodo de tiempo considerado. Estas figuras permiten realizar una comparación visual de los datos de clima reinante en el territorio de estudio, de igual manera que se ha facilitado esta información para la incidencia.

Figura 5. Representación de temperatura máxima anual (TX) en los EE.UU. A) para el periodo de 1996-2000, B) para el periodo 2011-2015. Temperatura en grados Celsius (°C).

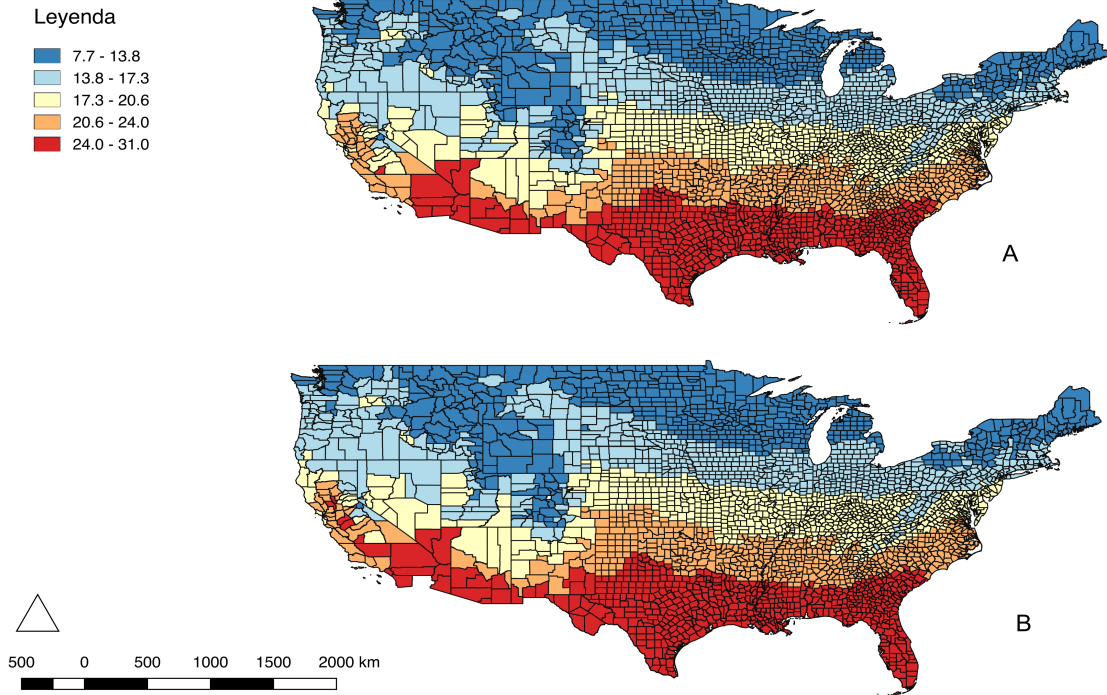


Figura 6. Representación de temperatura media anual (XTM) en los EE.UU. A) para el periodo de 1996-2000, B) para el periodo 2011-2015. Temperatura en grados Celsius (°C)

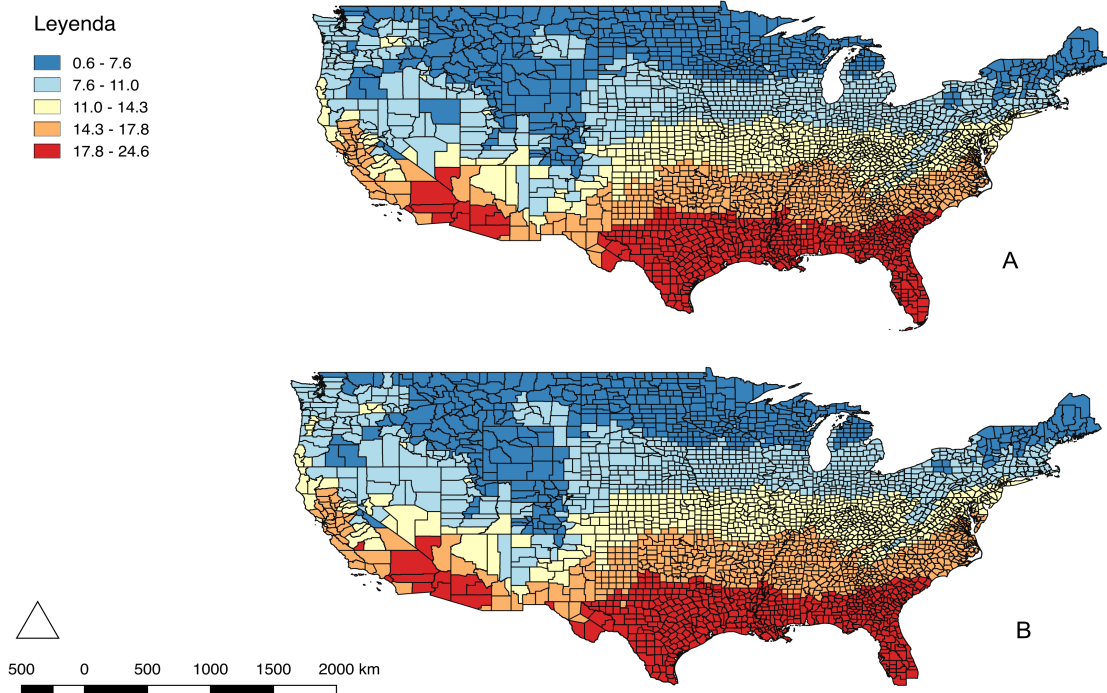


Figura 7. Representación de temperatura mínima anual (TM) en los EE.UU. A) para el periodo de 1996-2000, B) para el periodo 2011-2015. Temperatura en grados Celsius (°C)

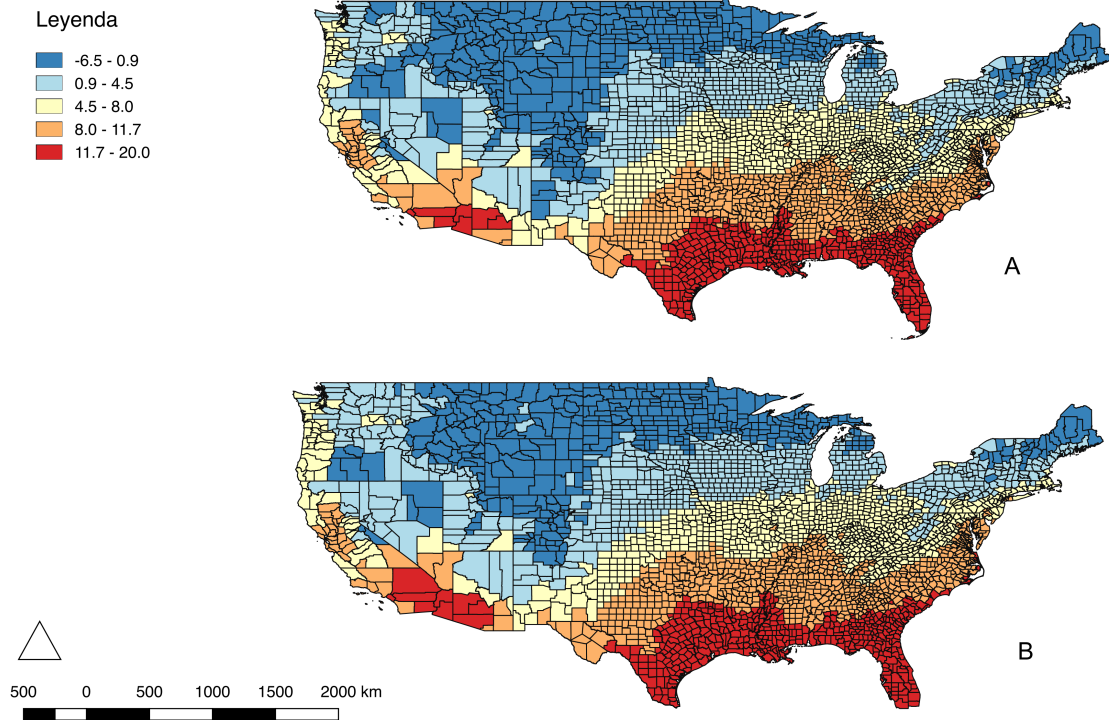


Figura 8. Representación del déficit de presión de vapor máximo (VX) en los EE.UU. A) para el periodo de 1996-2000, B) para el periodo 2011-2015. Déficit de presión de vapor en hectopascales (hPa).

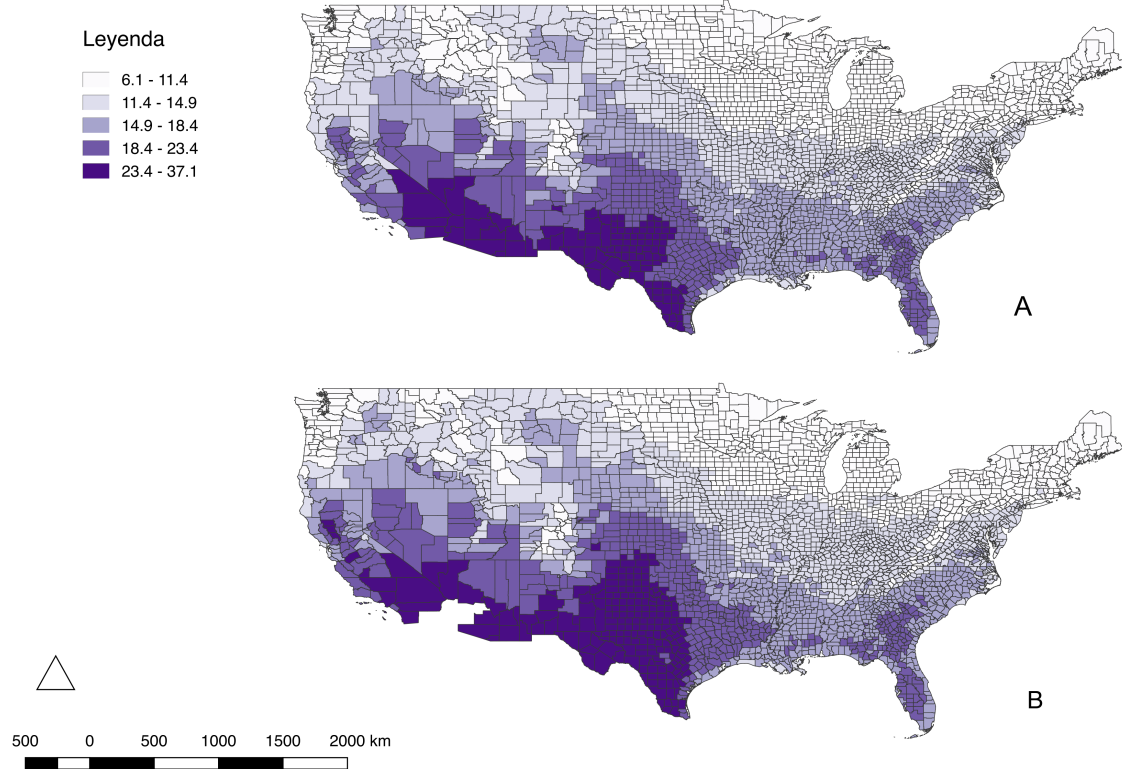


Figura 9. Representación del déficit de presión de vapor mínimo (VM) en los EE.UU. A) para el periodo de 1996-2000, B) para el periodo 2011-2015. Déficit de presión de vapor en hectopascales (hPa).

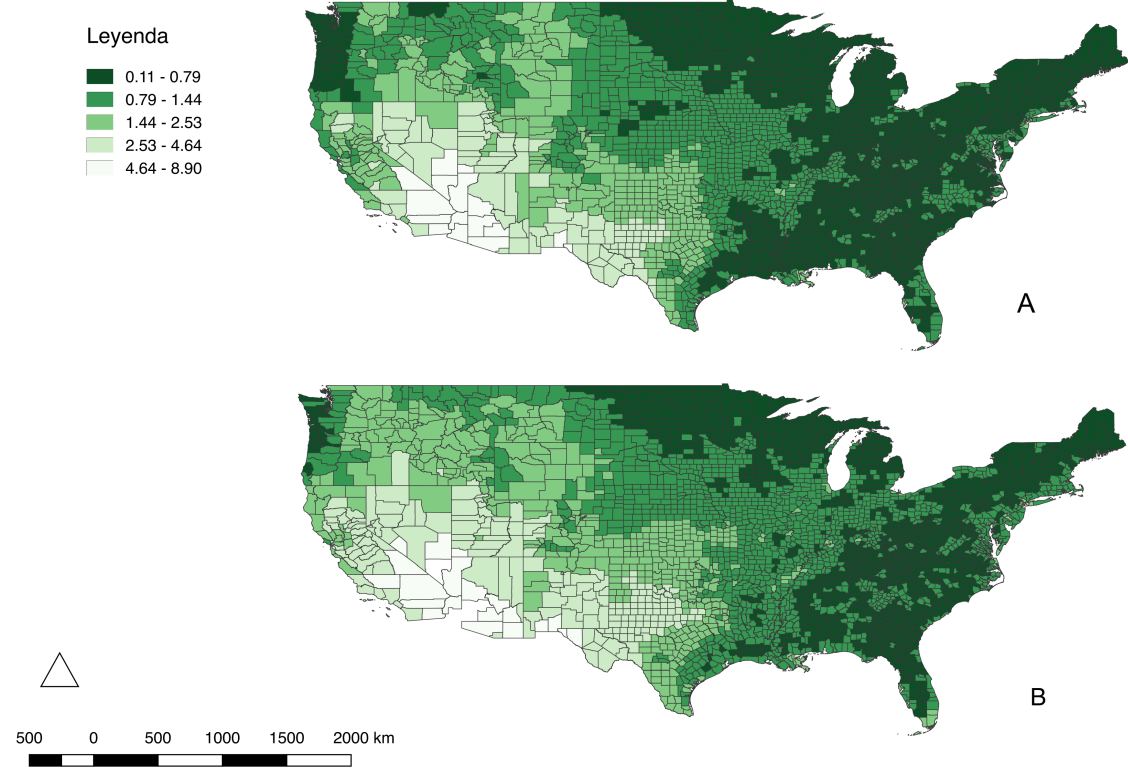
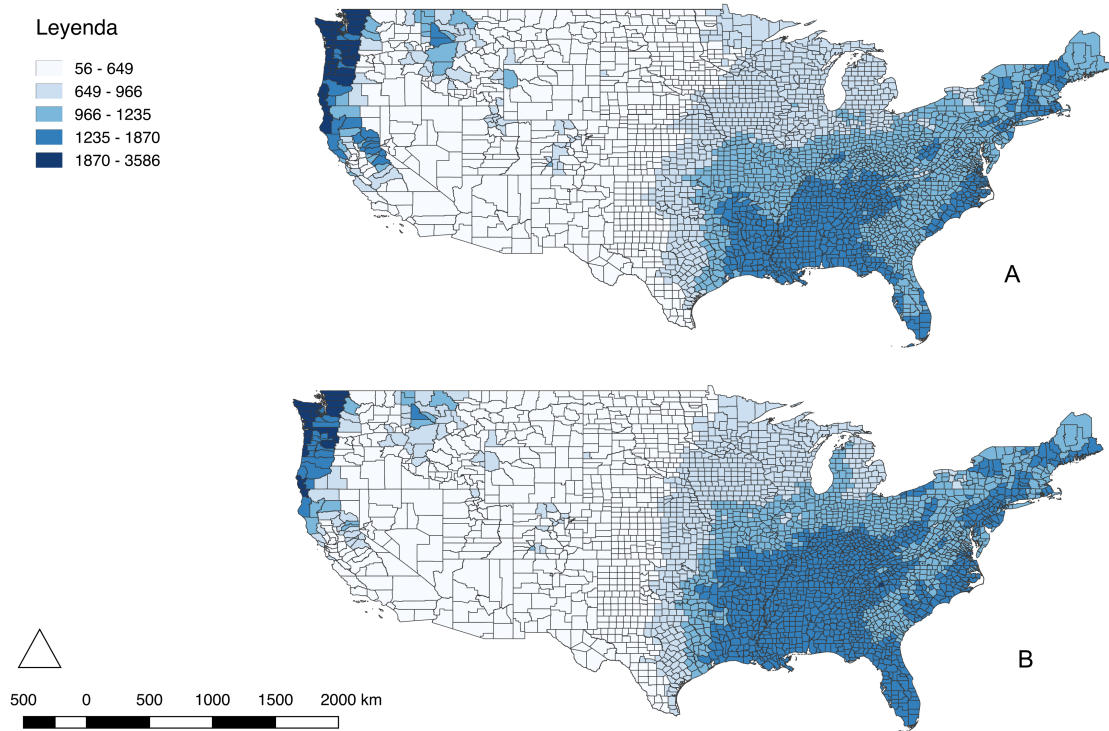


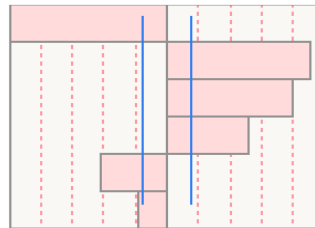
Figura 10. Representación de la variación de la precipitación acumulada anual (PPT) en los EE.UU. entre A) para el periodo de 1996-2000, B) para el periodo 2011-2015. Precipitación acumulada en milímetros (mm).



El modelo de regresión lineal múltiple obtenido consta de un término independiente (Y_i) y de los seis coeficientes que corresponden a las variables climáticas (β_1 a β_6). Se ha elegido el modelo que produce mejores valores del coeficiente de determinación ajustado (R^2 ajustado), que explica la incidencia en función de todas las variables introducidas, y que se incluye a continuación. Todos los coeficientes de las variables ($p < 0,05$) son significativos. El mejor ajuste se incluye en la ecuación de la **figura 11**.

Figura 11. Coeficientes de cada variable explicativa, el error estándar, el coeficiente t-Ratio, y el valor de p para esa variable. Ecuación del mejor modelo de regresión obtenido.

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
TX	-4,683318	0,363002	-12,90	<,0001*
VX	2,1051749	0,178934	11,77	<,0001*
PPT	0,0087684	0,000851	10,30	<,0001*
TM	2,1560051	0,326393	6,61	<,0001*
VM	-2,00006	0,370413	-5,40	<,0001*
XTM	-1,175808	0,495778	-2,37	0,0177*

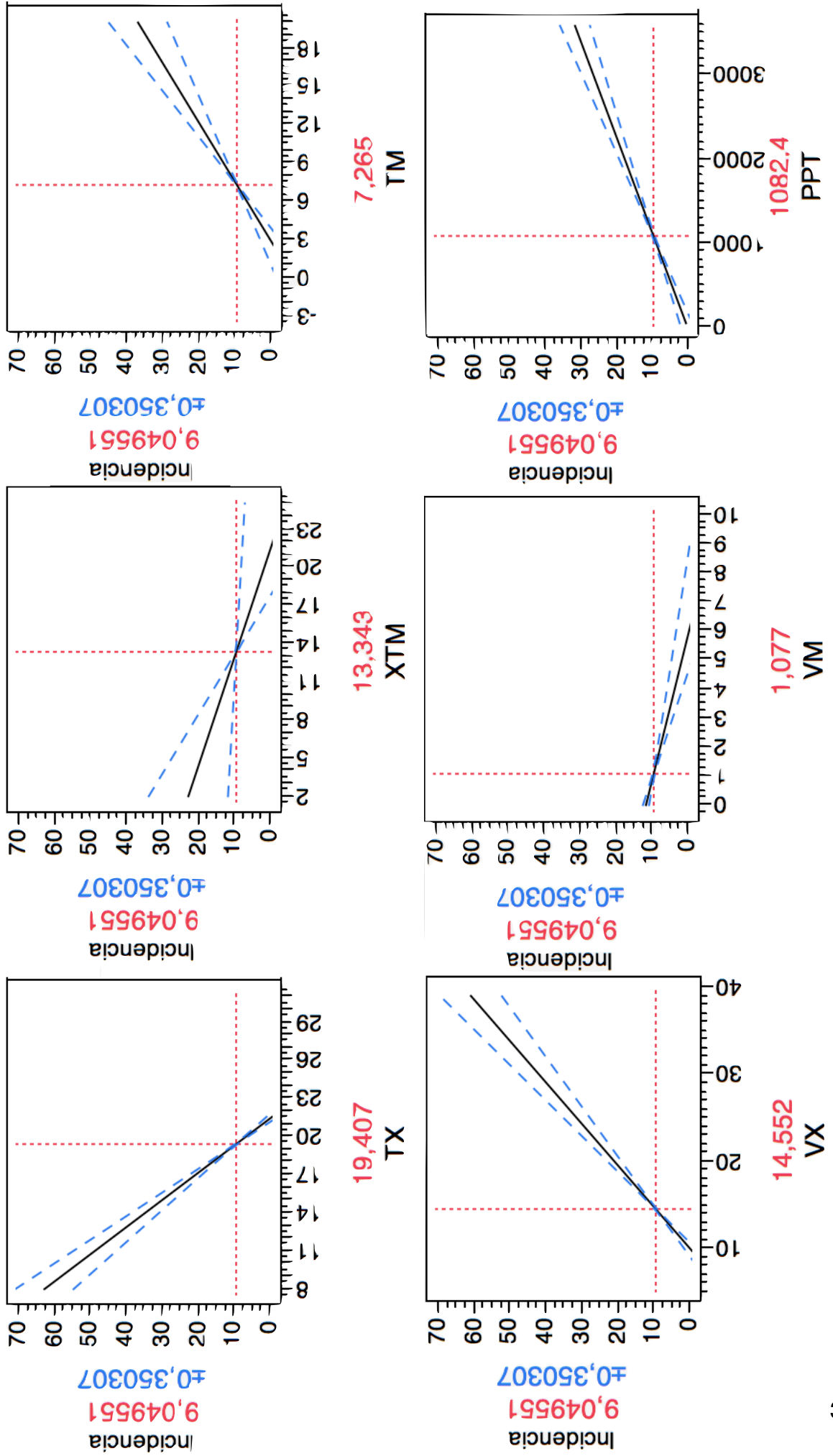


$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_p X_p + e$$

$$Y = 61,992 - 4,683 * TX + 2,105 * VX + 0,008 * PPT + 2,156 * TM - 2,0006 * VM - 1,175 * XTM$$

En la **figura 11**, el término β_0 hace referencia a la pendiente en el origen de la curva. Esta figura también indica la “fuerza” con la que la incidencia de la enfermedad cambia con cada unidad de variación de cada una de las variables independientes (explicativas). Por cada °C de aumento de TX, la incidencia disminuye 4,683 unidades y por cada incremento de 1 °C de TM la incidencia aumenta 2,156 unidades. Por cada °C de aumento de XTM la incidencia disminuye en 1,175 unidades. La influencia de la precipitación es escasa: por cada mm de precipitación anual total (PPT) el aumento de la incidencia es de 0,008 unidades. La temperatura máxima anual (TX) está claramente implicada en la incidencia: el incremento de la temperatura media anual disminuye de manera inversa la incidencia y debido al valor del coeficiente, es la variable que más influye en la incidencia; pequeños cambios en esta pueden producir grandes variaciones en el número de casos. Existen otras dos variables que están asociadas negativamente con la incidencia, en concreto las llamadas VM y XTM. Sin embargo, otras variables están asociadas positivamente, es decir la variación de la incidencia está relacionada de forma proporcional con los cambios en estas variables.

Figura 12. Correlación de la incidencia con cada una de las variables climáticas estudiadas.



DISCUSIÓN

En este estudio se ha pretendido valorar la relación existente entre la incidencia de la borreliosis de Lyme en EE.UU. y una serie de variables climáticas, con objeto de comprobar si la enfermedad tiene un nicho ambiental concreto, y si la combinación de esas variables climáticas permite explicar la incidencia observada.

Este estudio se ha desarrollado sobre la incidencia de la enfermedad en los EE.UU. porque es el único país del mundo que recoge estos datos y para los que existen unas variables climáticas interpoladas y adecuadas al territorio de estudio. En estos momentos, este proyecto es irrealizable en Europa por la falta de datos relativos a la incidencia del proceso ^[47] y por el tamaño de las unidades administrativas, que no son homogéneas e impiden una estandarización apropiada de los datos.

La interpretación epidemiológica de la influencia del clima sobre la incidencia es que las bajas temperaturas máximas y las altas temperaturas mínimas favorecen el aumento de la incidencia. Es decir, la zona de mayor incidencia es aquella que se sitúa en el óptimo de confort climático de la garrapata. Si bien el efecto de la temperatura tiene una interpretación ecológica obvia, los resultados del impacto de la humedad en el aire (calculada aquí como el déficit de vapor de presión) son más complejos de evaluar. La incidencia aumenta conforme disminuye el déficit de saturación, lo cual también se sitúa en la zona de óptimos climáticos para las garrapatas vectoras. Sin embargo, los resultados del modelo indican que los valores altos del déficit de saturación máximo se corresponderían con altas tasas de incidencia, algo que confronta los aspectos fisiológicos básicos de la garrapata. ^[26]

Durante los últimos años, se han venido publicado una serie de informes que indican la importancia del clima en el mantenimiento de la borreliosis de Lyme. ^[21,29,37] Nuestro estudio ha encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre las variables climáticas y la incidencia de la borreliosis de Lyme. Sin embargo, el bajo coeficiente de determinación observado en el modelo, sugiere que otras variables además del clima pudieran intervenir en la incidencia. Incluso, estas variables no climáticas podrían tener una fuerte componente geográfica y no estacional. Por ello, el clima no es susceptible de ser usado como pieza única en un hipotético modelo predictivo de evolución de la enfermedad, a diferencia de lo reportado por otros autores. ^[38,39,43,48] En realidad, el modelo parece ser adecuado para identificar las zonas con mayor idoneidad climática para la garrapata vectora atendiendo a las características de su ciclo evolutivo. Por el contrario, no tiene en cuenta una serie de factores que también intervendrían en la interacción entre los diferentes componentes de la cadena epidemiológica, como son i) la naturaleza cíclica de las poblaciones de

reservorios, ii) la abundancia de los hospedadores para las garrapatas adultas, iii) los comportamientos sociales y su organización, por grupo de edad, o incluso por nivel cultural o económico económico [19,24,31,42].

Debemos indicar que existen algunos elementos que deben ser considerados como factores que pudieran alterar la inferencia estadística. Entre ellos, los cambios producidos en la definición clínica de la enfermedad, que afectan a las series de casos registrados, o la identificación de esta incidencia a partir del condado de residencia y no de la zona en la que el paciente fue picado por la garrapata. Ambos hechos deben ser considerados como potenciales limitantes en la serie original de datos y por tanto susceptibles de mejora en futuras versiones.

Del mismo modo, la utilización de los datos de incidencia por condados puede ocultar la relevancia de factores que varían a escalas mas pequeñas, como el grado de urbanización o la proximidad de zonas boscosas, ideales para la supervivencia de los reservorios y de los hospedadores los adultos de las garrapatas. En la mayoría de los Estados, sin embargo, los casos de enfermedad están concentrados en áreas hiperendémicas (ej. sudeste de Nueva York, zonas de costa de Massachussetts y Maryland), por lo que los factores que influyen en el riesgo en esas áreas generan unos patrones temporales en la incidencia a nivel condal. [30,35,37]

El CDC ha indicado que puede existir un sub-registro de casos y una posible clasificación errónea de los mismos, características comunes a todos los sistemas de vigilancia [9]. También indica que, además de que no todos los casos de enfermedad son informados de forma oficial, algunos de los informados se pueden deben a otras causas. El sub-registro es mas probable en áreas hiperendémicas mientras que el sobre-registro es más probable en áreas no endémicas. Esto ha de tenerse en cuenta porque un repentino o marcado cambio en los casos notificados no representa necesariamente un verdadero cambio en la incidencia de la enfermedad, y no debería ser interpretado como tal sin el conocimiento de esas anteriores prácticas de vigilancia de los estados.

La dinámica de las poblaciones de garrapatas y la fenología son altamente sensibles a la temperatura en sus diferentes estadios de vida.[42,44] Cada especie se encuentra dentro de unos rangos específicos de variables medioambientales que favorecen su supervivencia y reproducción, lo que se considera su nicho ecológico [44]. Diferentes modelos climáticos prevén un aumento de la temperatura de 1,5 a 5,5°C hacia finales del siglo XXI, a partir de las observaciones de un aumento de 0,8°C observado durante el siglo XX, así como un continuo aumento de la pluviosidad en EE.UU.[37]. A la vista de estas previsiones, es posible que estos hechos puedan tener

un impacto tanto sobre las poblaciones de garrapatas (modificando su abundancia y su actividad) como sobre la distribución y densidad de los reservorios del patógeno, lo que a su vez repercutiría en la fenología y la incidencia general de la borreliosis de Lyme.

Es imposible predecir el impacto de las variables climáticas en la incidencia de la enfermedad durante las próximas décadas sin considerar el resto de factores comentados, ya que sería posible predecir la incidencia si se dispusiera de toda esa información. No obstante, se puede deducir de los datos del modelo que ligeros cambios en la temperatura podrían variar la ventana estacional de transmisión del patógeno y cambiar el límite septentrional de la distribución del vector y sus reservorios. [36, 37]

Aunque resulta obvio que el clima no es el único indicador de la incidencia de la borreliosis de Lyme, sí puede resultar de utilidad en la vigilancia epidemiológica, al trazar el entorno en el que pueden existir las garrapatas vectoras. La experiencia de este estudio y el conocimiento de que la enfermedad ha proliferado alarmantemente en determinadas regiones europeas [10,41] sugiere la necesidad de disponer de este tipo de información para proponer programas de vigilancia epidemiológica en Europa. Esta estrategia debería ser prioritaria en las políticas europeas de prevención de zoonosis transmitidas por vectores con impacto en la salud pública en el entorno europeo. El carácter emergente de la borreliosis de Lyme en el entorno europeo requiere de estudios integradores de indicadores bióticos y abióticos. Esta aproximación es necesaria para identificar los focos permanentes del patógeno, a los que aplicar las diferentes estrategias de prevención y control.

Este estudio ha confirmado parcialmente la importancia del nicho ambiental del vector sobre la dinámica de transmisión de un agente infeccioso transmitido por garrapatas como es *Borrelia burgdorferi*. Sin embargo, también refleja la carencia de datos básicos imprescindibles para una correcta modelización del proceso epidemiológico de la enfermedad.

CONCLUSIONES

- El clima del territorio continental de los EE.UU. explica parcialmente la incidencia de borreliosis de Lyme humana en el país durante el periodo comprendido entre los años 2000-2015. Sin embargo, el ajuste del modelo sugiere la necesidad de incorporar otras variables no climáticas para su posible mejora.
- Los valores de temperatura máxima y el déficit de presión de vapor máximo son las variables climáticas que más afectan a los cambios en la incidencia. Pequeñas variaciones en estas dos variables pueden dar lugar a grandes cambios en la incidencia de la enfermedad. Por el contrario, la precipitación tiene una escasa importancia en la relación del clima con la incidencia de la borreliosis de Lyme en EE.UU.
- Las variables climáticas anteriores parecen definir tan solo el nicho ecológico de las garrapatas vectoras. Por ello, para mejorar el modelo de incidencia de la enfermedad serían necesarias además una serie de variables socio-culturales, paisajísticas, y relativas a las poblaciones de reservorios y hospedadores de las garrapatas.
- A pesar de la necesidad de información adicional que identifique completamente la epidemiología espacial de la enfermedad, los datos climáticos deberían ser un componente básico en los modelos que dirijan las estrategias de prevención de los agentes transmitidos por garrapatas. Esto es de especial interés en el entorno europeo, en el que la emergencia de la borreliosis de Lyme es un hecho evidente.

CONCLUSIONS

- *The climate of the continental portion of USA is associated with the incidence of human Lyme borreliosis in the period of time 2000-2015. However, the assessment of the model strongly suggests its probable improvement by the incorporation of non-climate variables.*
- *Values of maximum temperature and the maximum vapour pressure deficit are the climate variables most deeply affecting changes in the incidence of the disease. Nevertheless, rainfall has a small role in the relationships between climate and incidence of Lyme borreliosis in USA.*
- *Climate variables seem to define only the ecological niche of the tick vector. Thus, to improve the modelling of the incidence, additional socio-economic, landscape-derived as well as reservoir- and host-related variables would be necessary.*
- *Even though additional information adequately pinpointing the spatial epidemiology of the disease is missing, climate data should be part of the core modelling, driving preventive strategies against tick-borne pathogens. This is of special importance in the European context, where emergence of Lyme borreliosis is evident.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P. Global Trends in Emerging Infectious Diseases. *Nature*. 2008; 451:990
2. Jones BA, Grace D, Kock R, Alonso S, Rushton J, Said MY, et al. Zoonosis emergence linked to agricultural intensification and environmental change. *Proc Natl Acad Sci*. 2013; 110(21):8399–404. Disponible en: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1208059110>
3. Cleaveland S, Laurenson MK, Taylor LH. Diseases of humans and their domestic mammals: pathogen characteristics, host range and the risk of emergence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2001; 356(1411):991–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11516377>
4. Gibbs EPJ. Emerging zoonotic epidemics in the interconnected global community. *Vet Rec*. 2005; 157(22):673–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16311375>
5. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature*. 2004; 430(6.996):242-9
6. Beard CB, Eisen RJ, Barker CM, Garofalo JF, Hahn M, Hayden M, et al. Ch. 5: Vectorborne Diseases. *Impacts Clim Chang Hum Heal United States A Sci Assess*. 2016; 129–56. Disponible en: <https://health2016.globalchange.gov/vectorborne-diseases>
7. Dantas-Torres F. Climate change, biodiversity, ticks and tick-borne diseases: The butterfly effect. *Int J Parasitol Parasites Wildl*. 2015; 4(3):452–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijppaw.2015.07.001>
8. Ostfeld RS, Brunner JL. Climate change and Ixodes tick-borne diseases of humans. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci*. 2015; 370(1665). Disponible en: <http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/370/1665/20140051>
9. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Lyme Disease (*Borrelia burgdorferi*). 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/lyme-disease/>
10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Borreliosis. 2017. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/emerging_and_vector-borne_diseases/tick_borne_diseases/lyme_disease/pages/index.aspx

11. Sood SK, O'Connell S, Weber K. The Emergence and Epidemiology of Lyme Borreliosis in Europe and North America. *Lyme Borreliosis Eur North Am Epidemiol Clin Pract.* 2011; 1–35.
12. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest.* 2004;113:1093–101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI2168>
13. Maloney EL. Controversies in Persistent (Chronic) Lyme Disease. *J Infus Nurs.* 2016;39(6):369–75. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00129804-201611000-00005%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27755213%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5102277>
14. Feder HM, Johnson BJB, O'Connell S, Shapiro ED, Steere AC, Wormser GP, et al. A Critical Appraisal of “Chronic Lyme Disease.” *N Engl J Med.* 2007 Oct 4; 357(14):1422–30. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM-ra072023>
15. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Reum* 1977; 20:7-17.
16. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease: a tickborne spirochetosis? *Science* 1982; 216:1317-9 LP-1319.
17. Johnson RC, Schmid GP, Hyde FW, Steigerwalt AG, Brenner DJ. *Borrelia burgdorferi* sp. nov.: etiologic agent of Lyme disease. *Int J Syst Bacteriol* 1984;34:496-7.
18. Barbour AG, Burgdorfer W, Hayes SF, Péter O, Aeschlimann A. Isolation of a cultivable spirochete from *Ixodes ricinus* ticks of Switzerland. *Curr Microbiol.* 1983 ; 8(2):123–6. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/BF01566969>
19. Kilpatrick AM, Dobson ADM, Levi T, Salkeld DJ, Swei A, Ginsberg HS, et al. Lyme disease ecology in a changing world: consensus, uncertainty and critical gaps for improving control. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.0117>
20. Cutler SJ, Ruzic-Sabljić E, Potkonjak A. Emerging borreliae – Expanding beyond Lyme borreliosis. *Mol Cell Probes.* 2017; 31:22–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27523487>

21. Lindgren E, Jaenson TGT. Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures. 2006. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/96819/E89522.pdf
22. Tsao JI. Reviewing molecular adaptations of Lyme borreliosis spirochetes in the context of reproductive fitness in natural transmission cycles. *Vet Res.* 2009 Mar 16; 40(2):36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19368764>
23. Tunev SS, Hastey CJ, Hodzic E, Feng S, Barthold SW, Baumgarth N. Lymphadenopathy during Lyme Borreliosis Is Caused by Spirochete Migration-Induced Specific B Cell Activation. Coburn J, editor. *PLoS Pathog.* 2011 May 26; 7(5):e1002066. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21637808>
24. Peacock BN, Gherezghiher TB, Hilario JD, Kellermann GH. New insights into Lyme disease. *Redox Biol.* 2015;5:66–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2015.03.002>
25. Auwaerter PG, Aucott J, Dumler JS. Lyme borreliosis (Lyme disease): molecular and cellular pathobiology and prospects for prevention, diagnosis and treatment. *Expert Rev Mol Med.* 2004 Jan 11; 6(2):1–22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987414>
26. Anderson JF, Magnarelli LA. Biology of Ticks. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22(2):195–215.
27. Estrada-Peña A, Ortega C, Sánchez N, Desimone L, Sudre B, Suk JE, Semenza JC. Correlation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato prevalence in questing *Ixodes ricinus* ticks with specific abiotic traits in the western palearctic. *Appl Environ Microbiol.* 2011 Jun; 77(11):3838-45.
28. Estrada-Peña A, Venzal J. M, Sánchez Acedo C. The tick *Ixodes ricinus*: distribution and climate preferences in the western Palearctic. *Med. Vet. Entomol.* 2006. 20:189–197.
29. Eisen RJ, Eisen L, Ogden NH, Beard CB. Linkages of weather and climate with *Ixodes scapularis* and *Ixodes pacificus* (Acari: Ixodidae), enzootic transmission of *Borrelia burgdorferi*, and lyme disease in North America. *J Med Entomol.* 2016;53(2): 250–61.
30. Estrada-Peña A. Increasing habitat suitability in the United States for the tick that transmits Lyme disease: A remote sensing approach. *Environ Health Perspect.* 2002;110(7):635–40.

31. Barbour AG, Bunikis J, Fish D, Hanincová K. Association between body size and reservoir competence of mammals bearing *Borrelia burgdorferi* at an endemic site in the northeastern United States. *Parasit Vectors*. 2015;8(1):299. Disponible en: <http://www.parasitesandvectors.com/content/8/1/299>
32. Estrada Peña, A. Garrapatas: Morfología, fisiología y ecología. Edición América Latina. Zaragoza: Servet; 2015.
33. Kurtenbach K, Schäfer S.M, De Michelis S, Etti S, Sewell H.S. *Borrelia burgdorferi* sensu latu in the vertebrate host, p. 117–148. 2002
34. Mysterud A, Easterday WR, Stigum VM, Aas AB, Meisingset EL, Viljugrein H. Contrasting emergence of Lyme disease across ecosystems. *Nat Commun*. 2016;7(6630):11882. Disponible en: <http://rdu.be/vjXE>
35. Tran PM, Waller L. Effects of Landscape Fragmentation and Climate on Lyme Disease Incidence in the Northeastern United States. *Ecohealth*. 2013 Dec 14; 10(4):394–404. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419663>
36. Moore SM, Eisen RJ, Monaghan A, Mead P. Meteorological influences on the seasonality of Lyme disease in the United States. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 Mar; 90(3):486–96. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24470565>
37. Monaghan AJ, Moore SM, Sampson KM, Beard CB, Eisen RJ. Climate change influences on the annual onset of Lyme disease in the United States. *Ticks Tick Borne Dis*. 2015; 6(5):615–22.
38. Gatewood A. G., et al. Climate and tick seasonality are predictors of *Borrelia burgdorferi* genotype distribution. *Appl. Environ. Microbiol*. 2009. 75: 2476– 2483.
39. Burtis JC, Sullivan P, Levi T, Oggenfuss K, Fahey TJ, Ostfeld RS, et al. The impact of temperature and precipitation on blacklegged tick activity and Lyme disease incidence in endemic and emerging regions. *Parasit Vectors*. 2016; 9(1):606. Disponible en: <http://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-016-1894-6>
40. Kurtenbach K, Hanincová K, Tsao JI, Margos G, Fish D, Ogden NH. Fundamental processes in the evolutionary ecology of Lyme borreliosis. *Nat Rev Micro*. 2006 Sep;4(9):660–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1475>

41. Derdákóvá, M, Lencákóvá D. Association of genetic variability within the *Borrelia burgdorferi* sensu lato with the ecology and epidemiology of Lyme borreliosis in Europe. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2005. 12:165–172.
42. Arsnøe IM, Hickling GJ, Ginsberg HS, McElreath R, Tsao JI. Different Populations of Blacklegged Tick Nymphs Exhibit Differences in Questing Behavior That Have Implications for Human Lyme Disease Risk. Munderloh UG, editor. *PLoS One*. 2015 May 21; 10(5):e0127450. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0127450>
43. Gray JS, Dautel H, Kahl O, Lindgren E. Effects of Climate Change on Ticks and Tick-Borne Diseases in Europe. 2009;2009.
44. Caimano MJ, Drecktrah D, Kung F, Samuels DS. Interaction of the Lyme disease spirochete with its tick vector. *Cell Microbiol.* 2016;18(7):919–27.
45. NUTS - Eurostat. Disponible en: <http://ec.europa.eu/eurostat/web/gisco/geodata/reference-data/administrative-units-statistical-units/nuts>
46. CDC. Lyme Disease | 2017 Case Definition. 2017; Disponible en: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/lyme-disease/case-definition/2017/>
47. MEETING REPORT Second expert consultation on tick-borne diseases with emphasis on Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis Background. 2012; Disponible en: http://eur-lex.europa.eu/smartapi/cgi/sga_doc
48. Brisson D, Dykhuizen DE. A modest model explains the distribution and abundance of *Borrelia burgdorferi* strains. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(4):615–22.

ANEXO

```
latabla=read.csv(file.choose(),header=TRUE, stringsAsFactors=FALSE)
# choose a file in .csv file format
condados_inc <- read.csv(file.choose(),header=TRUE, stringsAsFactors=FALSE) # choose a file in .csv file format

datos_admin <- condados_inc[,c(1:3)]
colnames(datos_admin) <- c("Estado","Condado","GEOID")

final <- matrix(data=0,nrow=1,ncol=11)
colnames(final) <-
c("GEOID","Estado","Condado","TX","TM","XTM","PPT","VM","VX","Incidencia","Fecha")
init_year <- 1996
end_year <- 2000
for (i in 10:105)
{
  temporal <- latabla[,c(5,i,i+16,i+32,i+48,i+64,i+80)]
  temporal2 <- merge(datos_admin,temporal,by="GEOID")
  inc_parcial <- condados_inc[,c(3,i-2)]
  colnames(inc_parcial) <- c("GEOID","Incidencia")
  temporal3 <- merge(temporal2,inc_parcial,by="GEOID")
  fecha <- matrix(data=0,nrow=3140,ncol=1)
  fecha[,1] <- paste(c(init_year),c(end_year))
  temporal3 <- cbind(temporal3,fecha)
  colnames(temporal3) <-
c("GEOID","Estado","Condado","TX","TM","XTM","PPT","VM","VX","Incidencia","Fecha")
  final <- rbind(final,temporal3)
  init_year <- init_year+1
  end_year <- end_year+1
}
final <- final[-1,]
write.csv(final, file="Datos_completos_Clara.csv", quote=FALSE,
eol="\n")
```