

# ÍNDICE

<u>INTRODUCCIÓN</u> .....	4
<u>OBJETIVOS DEL ESTUDIO</u> .....	7
<u>MÉTODO</u> .....	8
<u>RESULTADOS</u> .....	9
Alemania.....	9
Austria.....	11
Balcanes .....	12
Bulgaria .....	12
Dinamarca .....	13
Eslovaquia .....	14
España.....	14
Finlandia .....	16
Francia.....	18
Georgia .....	20
Hungría.....	20
Italia .....	20
Kosovo.....	21
Noruega.....	22
Países Bajos.....	24
Polonia.....	25
Portugal .....	25
Republica Checa .....	25
Rusia.....	26
Serbia .....	27
Suecia.....	27
Suiza.....	32
Turquía .....	32
Ucrania.....	35

<u>DISCUSIÓN</u> .....	36
<u>CONCLUSIONES</u> .....	38
<u>BIBLIOGRAFÍA</u> .....	39

## INTRODUCCIÓN

La tularemia, también denominada fiebre de los conejos, fiebre de la mosca del venado, enfermedad de Ohara o enfermedad de Francis, es una zoonosis bacteriana causada por el cocobacilo gramnegativo *Francisella tularensis*. Sus manifestaciones clínicas en humanos son diversas en función de la forma de adquisición y la virulencia del patógeno (Sjöstedt et al. 2007).

La especie *Francisella tularensis* tiene 4 subespecies: *F.tularensis tularensis* (tipo A, frecuente en América del Norte); *F.tularensis holarctica* (tipo B, frecuente en Asia y Europa); *F.tularensis novicida*, y *F.tularensis mediasiatica*.

La forma más frecuente de adquisición de la tularemia en humanos es por contacto con tejidos o fluidos corporales de mamíferos infectados o por la picadura de un artrópodo infectado. De forma menos frecuente, la enfermedad se transmite por la mordedura de animales infectados, por inhalación de aerosoles infecciosos o por ingesta de agua contaminada o carne de un animal infectado. La mayoría de los casos son esporádicos pero también se pueden producir brotes en cazadores. (Aldea-Mansilla et al. 2010)

El periodo de incubación medio en humanos es de 3-5 días (puede variar entre 1 y 14 días), iniciándose los síntomas de forma brusca, con un síndrome pseudogripal

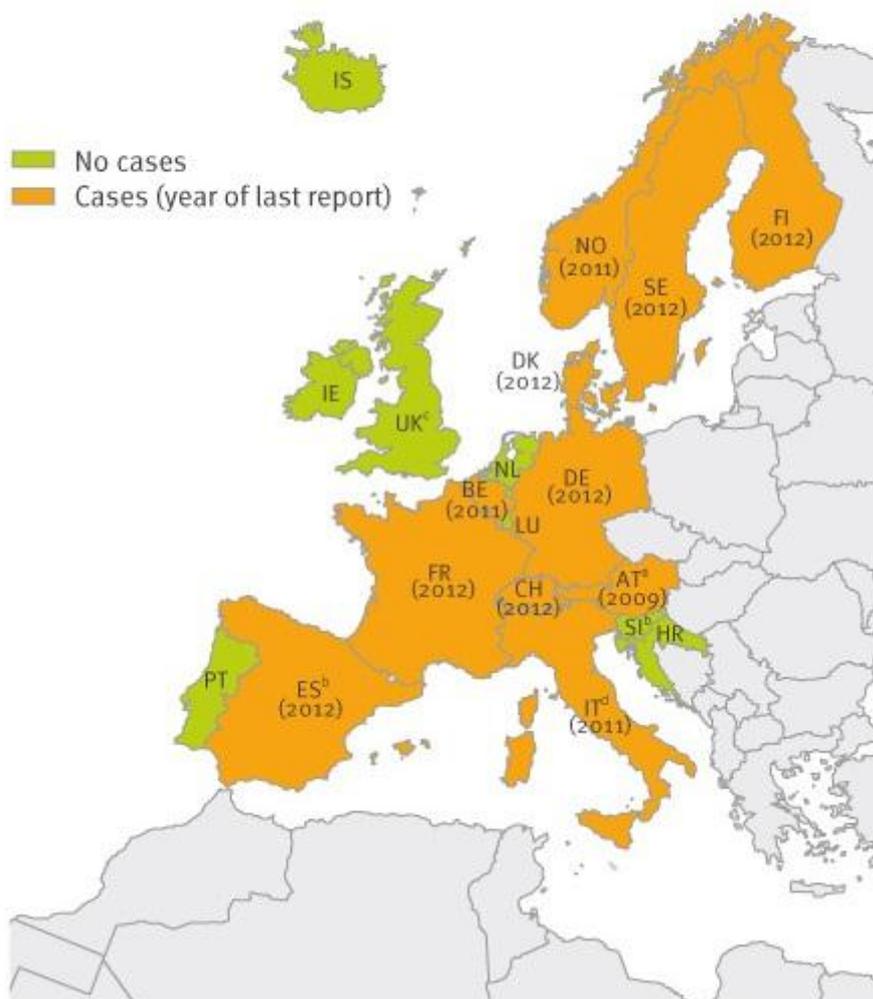
La infección humana produce desde formas asintomáticas hasta cuadros clínicos muy variados, dependiendo fundamentalmente de la vía de contagio (Informe de situación y evaluación del riesgo de la tularemia, 2013). Clásicamente se distinguen 7 formas clínicas:

- Ulceroglandular: se produce una úlcera cutánea con o sin linfadenopatía regional.
  - Contacto con animales infectados o por picadura de insectos.
- Glandular: ganglios linfáticos agrandados y dolorosos sin lesión primaria evidente.
  - No se conoce como se transmite.
- Oculoglandular: conjuntivitis con linfadenopatía preauricular.
  - Contacto de los ojos con los dedos contaminados.
- Orofaríngea: estomatitis o faringitis o tonsilitis y linfadenopatía cervical.
  - Ingesta de carne o agua contaminada.

- Intestinal: dolor abdominal, vómitos y diarrea.  
→ Ingesta de carne o agua contaminada.
- Pulmonar: enfermedad pleuropulmonar primaria.  
→ Inhalación de material contaminado.
- Tifoidea: enfermedad febril sin signos o síntomas localizados y septicemia.  
→ Cualquier forma de adquisición por diseminación de la infección.

La enfermedad solo se produce en el hemisferio Norte, y como puede verse en el siguiente mapa no se producen casos en todos los países dentro de Europa.

Cases of tularaemia in animals in some European Union Member States, Croatia, Iceland, Norway and Switzerland, 2006–2012 (n=19 countries)



Son múltiples las circunstancias que han provocado que durante los últimos años se haya cambiado el mapa geográfico global de contagios por la bacteria *Francisella tularensis*, haciendo que disminuyan el número de casos en regiones endémicas y dándose brotes en áreas libres de enfermedad hasta el momento.

Dada la situación de inseguridad actual y el riesgo de ataques terroristas por parte de grupos islámicos, hace que el control de la situación sobre la tularemia sea más importante que nunca por su posible uso como arma biológica.

A través de una exposición detallada de todos los artículos científicos publicados durante los últimos años se espera conseguir un conocimiento detallado de la epidemiología de la tularemia en cada país del continente. No solo a través del conocimiento de la situación actual, sino que también a través de su evolución en el tiempo.

La incidencia concreta en las áreas afectadas de cada país, así como la definición de la forma en que se presenta, cuáles son sus vectores y el periodo estacional en que es más habitual, nos harán estar preparados y tomar medidas para evitar que se produzcan nuevos brotes en las regiones endémicas.

## **OBJETIVOS**

Realizar una revisión bibliográfica para conseguir una puesta al día de la situación real de la tularemia en Europa y más concretamente de la situación durante los últimos 15 años, es decir, durante el siglo XXI.

## **MÉTODO**

Tras los conocimientos adquiridos a través de una lectura previa en aspectos generales de la enfermedad, se procede a realizar una revisión sistemática del tema que compone este trabajo.

En esta revisión he decidido generalizar el objeto de búsqueda y proporcionar una información basada en la evidencia para seleccionar aquellos artículos que tuviesen un contenido relacionado con los aspectos epidemiológicos de la enfermedad, pero evitando incurrir en un sesgo de búsqueda si se acotaba demasiado el termino de búsqueda.

Los términos sobre los que se realizó la búsqueda fueron “tularemia AND nombre del país correspondiente en inglés” y “francisella tularensis AND nombre del país correspondiente en inglés”

Lista de países sobre los que se realizó la búsqueda: Albania, Andorra, Armenia, Austria, Azerbaijan, Belarus, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Georgia, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Kazakhstan, Latvia, Liechtenstein, Lithuania, Luxembourg, Macedonia, Malta, Moldova, Monaco, Montenegro, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Russia, San Marino, Serbia, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, Turkey, Ukraine, United Kingdom y Vatican City.

Así como sobre los siguientes estados independientes: Abkhazia, Kosovo, Nagorno-Karabakh, Northern Cyprus, Transnistria y South Ossetia.

Para llevar a cabo la búsqueda sistematizada se utilizó el motor de búsqueda PubMed y en un primer momento se accedió a aquellos artículos de libre acceso con una antigüedad no mayor de 15 años, para cumplir el objetivo principal del trabajo de conocer una información actualizada al siglo XXI.

Como existían numerosos artículos cuyo acceso estaba restringido se procedió a realizar su búsqueda a través del servicio de Hemeroteca de la Biblioteca de la Universidad de Valladolid, pudiéndose conseguir de esta forma la mayoría de los artículos que se buscaban. Aun así fue imposible conseguir ciertas publicaciones que hubiesen resultado interesantes para el resultado final.

A continuación se procede a realizar la exposición de los principales resultados extraídos de los artículos seleccionados.

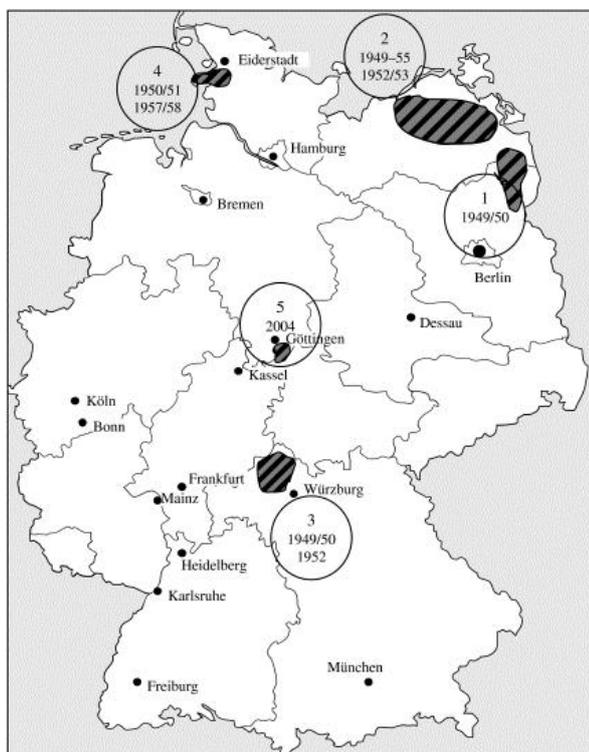
## RESULTADOS

A continuación se van a presentar los resultados analizando independientemente la situación para cada país, el criterio que se ha elegido para ordenarlos es simplemente alfabético.

### **Alemania**

En Alemania se notifican entre 0 y 5 casos de tularemia en humanos al año.

Como se puede apreciar en el siguiente mapa de incidencia las regiones afectadas por la enfermedad han sido: Brandenburgo (1), Mecklenburgo- Pomerania Occidental (2), Bavaiera (3) y Schleswig-Holstein (4); fuera de este foco los casos en humanos son esporádicos (Spletstoesser et al. 2007).



Según otro artículo el mayor brote de tularemia que se ha producido en el país data de finales de los años 50 (aunque no se indican cifras del mismo), confirmando los datos

anteriores de que la incidencia entre 1960 y 2004 ha sido de menos de 5 casos aislados al año.

A partir del 2004 se detectaron dos nuevos focos en animales en las regiones de Sennickerode (en una reserva de primates) y en Gotinga, donde nunca antes se había observado la enfermedad.

En Noviembre de 2005 se produjo un brote en humanos que afectó a 11 cazadores en las inmediaciones de Darmstadt (en el Land de Hesse), otro artículo eleva a 15 los infectados. Este caso no figura en el mapa adjunto.

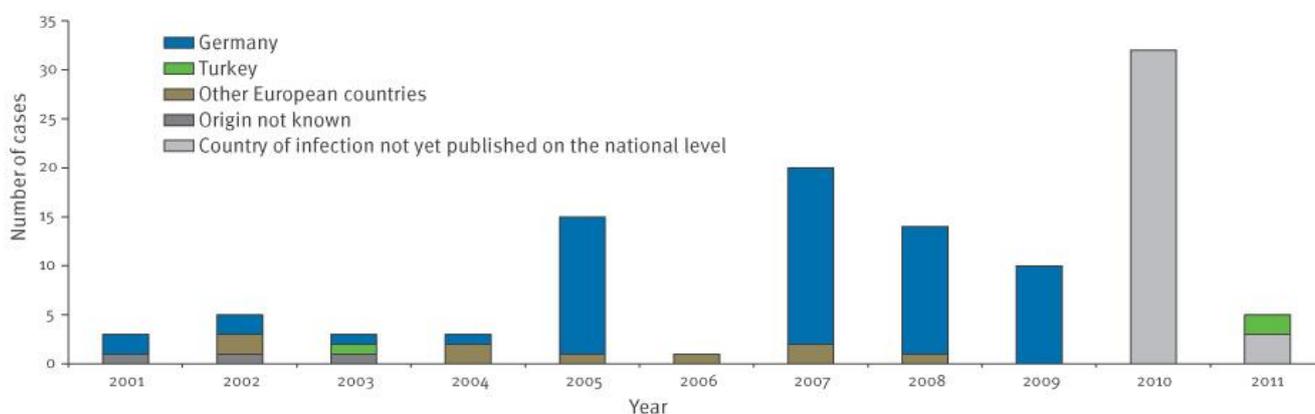
En total se han registrado 39 casos en humanos entre 2004 y 2007. (Kaysser et al. 2008; Muller et al. 2013).

Un caso clínico sobre tres pacientes infectados en la región de Baden-Wuerttemberg en el año 2007 eleva a 11 los casos registrados en esa región, y a 19 los casos confirmados en toda Alemania durante ese año, siendo la primera vez que se produce un brote en esta área (tampoco figura en el mapa) (Schatzle et al. 2008).

Como se puede comprobar en la gráfica (Schubert et al. 2011), los casos de tularemia registrados en Alemania durante el siglo XXI no son únicamente de paciente infectados en territorio germano.

#### FIGURE

Human tularaemia cases reported in Germany, by country of infection 2001–2011 (n=111)



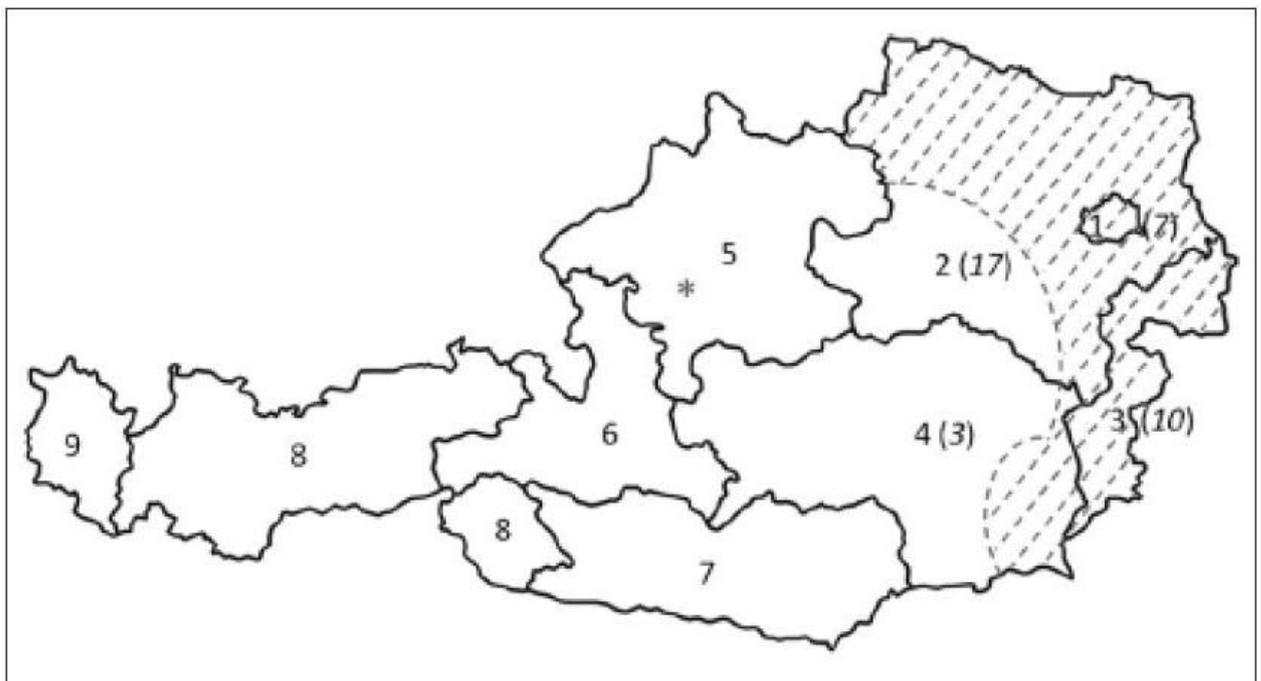
Data recorded on 3 May 2011 [17,18] according to the national Protection Against Infection Act (Infektionsschutzgesetz, IfSG).

Los intensos flujos migratorios que presenta el país con Turquía (zona endémica y con mucha incidencia de la enfermedad) hacen que se reporten casos de la enfermedad en zonas poco usuales, como es el caso clínico de dos pacientes provenientes de la zona central de Anatolia que desarrollaron la enfermedad en Berlín. En dicho artículo se destaca también cómo en el periodo de tiempo entre 2001 y 2009, 10 de los 74 casos registrados en el país presentan asociación con los viajes (Schubert et al. 2011).

## **Austria**

A pesar de tratarse de una enfermedad poco común en este país, desde el año 2002 las autoridades sanitarias han notificado de 2 a 8 casos anualmente.

Ascendiendo el número total de casos a 40 durante el periodo comprendido entre 2002 y 2012. Como puede verse en el mapa, la mayoría de ellos (37/40) en los estados de: Viena (1), Baja Austria (2), Burgenland (3) y Estiria (4). Donde podría considerarse endémica la enfermedad (Lang et al. 2012).



## **Balcanes**

Aunque no se trate de un país como en los demás casos, resulta interesante destacar la situación en esta zona geográfica por los distintos orígenes de la infección (Hukic et al. 2010).

La situación de la tularemia en esta región viene marcada decisivamente por los brotes ocurridos en Kosovo a raíz de la guerra, pero el primer brote registrado en la zona ocurrió en Bosnia y Herzegovina en 1995 también durante periodo de guerra.

En Kosovo solo se han reconocido casos esporádicos de la enfermedad después del primer brote y no hay rastros de *Francisella tularensis* en los análisis a la población ni a los grupos de riesgo. Las investigaciones llevadas a cabo indican que la enfermedad se transmitió por agua y comida contaminadas y que la fuente de infección fue roedores que como consecuencia de la falta de medidas higiénicas derivadas de la guerra provocaron el brote epidémico.

Situación distinta de la que ocurre en Bulgaria, donde los brotes ocurridos durante los primeros años del siglo XXI tienen el mismo genotipo que los que afectan en gran medida a Turquía, viéndose que el origen de la enfermedad en los Balcanes presenta más de una fuente de origen.

## **Bulgaria**

El primer brote se observó en el año 1963 en la zona noreste del país, concretamente en la reserva de Srebarna cercana al río Danubio, dándose 4 contagios en humanos relacionados con ratas almizcleras (*ondata zibethicus*) que habían aparecido enfermas en la reserva (Christova et al. 2004; Komitova et al. 2010).

Tardaría casi 40 años en volver a darse la enfermedad en Bulgaria, fue concretamente en 1997 en las regiones de Slivnitza y Pernik (al oeste de Bulgaria) y se registraron 285 casos de tularemia entre Noviembre de 1997 y los primeros meses de 2005 según datos del Ministerio Búlgaro de Sanidad. La región endémica donde se ha producido el brote tiene una extensión de unos 4000 km<sup>2</sup> y se encuentra próxima a la frontera con Serbia.



La relación de casos durante el siglo XXI sería la siguiente:

- 1998-2000: 171 casos confirmados
- 2001-2002: 16 casos confirmados
- 2003-2005: 76 casos confirmados

Siendo lo más frecuente la forma orofaríngea de la enfermedad, presente en 275 de los 285 casos (96,5%), y casos aislados de formas oculoglandular y ulceroglandular. El diagnóstico se realizó siguiendo la definición del Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades (Kantardjiev et al. 2006).

En otro artículo abren la horquilla de tiempo hasta abril del 2007, añadiéndose 13 nuevos casos de tularemia, lo que situaría el número total de enfermos durante este brote en 298 casos (Marinov et al. 2009).

## Dinamarca

Dinamarca es un país en el que la enfermedad no se ha desarrollado hasta la actualidad, se ha encontrado un caso clínico de un niño de 8 años infectado por *Francisella tularensis* de la subsp. *Holarctica* (tipo B) en julio de 2003 y que los análisis han demostrado que guarda relación con las cepas encontradas en Noruega. (Bystrom et al. 2005).

## **Eslovaquia**

Aunque hay bastantes artículos escritos sobre la situación del país, la verdad es que la mayoría de ellos o bien no están escritos en inglés o están en revistas de poco prestigio a las que nos ha sido imposible acceder.

Destacar entre lo que se ha encontrado que el primer caso se detectó en 1936, a partir de esta fecha se han producido importantes brotes en los años 60. Recientemente destacan los brotes de 1995 y 1996 en la región oeste del país (Gurycova et al. 1998).

Con una incidencia de 5,5 casos/100.000 habitantes en la década de 1960 y 0,9 casos/100.000 habitantes entre los años 2000 y 2004 (Gurycova et al. 2006).

## **España**

La mejor definición que se puede hacer sobre la situación en España es la que llevó a cabo en 2013 el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad con el “Informe de situación y evaluación del riesgo de la tularemia en España”, elaborado por el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias (CCAES).

En dicho informe se expone de manera clara los contagios animales previos al primer brote en humanos, así como un detallado análisis de la situación en cada uno de los tres brotes registrados en nuestro país. A continuación se procede a detallar los brotes en profundidad.

- Brote de Castilla y León de 1997

En el otoño-invierno de 1997, precedida de una epizootia en liebres, tuvo lugar un brote con 559 casos confirmados de infección por *Francisella tularensis* holartica. El origen del brote se localizó en la comunidad de Castilla y León (513 casos), aunque también se produjeron notificaciones de casos en otras ocho CCAA: 25 en el País Vasco, 6 en Asturias, 4 en Cantabria, 3 en Navarra, 3 en la Comunidad de Madrid, 2 en Galicia, 1 en Cataluña, 1 en la Rioja y 1 en la Comunidad Valenciana.

La totalidad de las personas encuestadas habían tenido contacto con liebres (caza, desollado, ingesta de la carne) y el 71% presentaron formas clínicas úlcero-glandulares, sin que hubiera ningún caso fatal ni con complicaciones graves.

- Brote de Cuenca de 1998

En el verano de 1998 ocurrió otro brote en Cuenca, entre las semanas 28 y 32, con 19 casos confirmados. Se pudo comprobar la relación con la manipulación de cangrejos de río, en personas que accidentalmente sufrieron heridas en las manos, bien en la captura o en la preparación. Se encontró *Francisella tularensis holarctica* en los cangrejos y el agua del río, que se pudo haber contaminado a partir de algún cadáver de liebre donde permanecía la bacteria.

- Brote de Castilla y León de 2007

En el verano de 2007 tuvo lugar el último brote importante hasta la fecha, con un total de 507 casos confirmados en Castilla y León. El brote se inició en la semana 20 y presentó la máxima incidencia entre el 24 junio y el de 18 agosto, periodo en el que se detectaron el 59,5% de los casos. Afectó exclusivamente a la comunidad de Castilla y León, sin extensión a otros lugares de España. La mayor parte de los casos fueron con formas clínicas tifoideas y neumónicas (>60%) lo que sugirió que la transmisión podría ser por vía inhalatoria.

El brote de 2007 coincidió con una plaga de topillos de grandes dimensiones, en la que la población de roedores alcanzó densidades de hasta 1.350 topillos por hectárea (en condiciones normales la densidad habitual era de 5-10 topillos/hectárea). Estudios posteriores demostraron que el 2% estaban infectados por la bacteria.

En la actualidad y según datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), desde 1998 hasta 2013 se han declarado en Castilla y León 704 casos. La mayor parte de estos (664 casos, 94%) han ocurrido entre 2007 y 2009, observándose únicamente casos esporádicos y pequeños brotes en el resto de los años. En el último informe de la RENAVE, de 2009, se describen las tasas de incidencia entre 2005 y 2009, con 493 casos declarados en 2007, 154 en 2008 y 25 en 2009.

Además del informe oficial del ministerio desde 1997 se han publicado numerosos artículos de investigación, los cuales se pueden resumir de la siguiente forma:

Varios estudios (Gutierrez et al. 2003) con muestras previas al primer brote en Castilla y León de 1997 demostraron que ya existían anticuerpos frente a *Francisella tularensis* en los habitantes de la región, por lo que aunque no se manifestó la enfermedad hasta 1997 es probable que se encontrase previamente en el medio.

A raíz del primer brote se llevaron a cabo completos estudios sobre casos clínicos de los pacientes así como de su respuesta terapéutica a los antibióticos (Perez-Castrillon et al. 2001), aunque en esta revisión no se ha incluido nada sobre la terapéutica de la enfermedad.

Una propuesta interesante (Anda et al. 2001) investigó sobre el origen de la enfermedad en los cangrejos de río (*Procambarus clarkii*), vector principal durante el segundo brote ocurrido en España y que presentaba a uno nuevo hasta el momento no descrito en Europa.

El brote de 2007 también ha despertado el interés de las investigaciones, haciéndose varios estudios a fondo (Allue et al. 2007; Martin et al. 2007) que analizaban cuestiones relativas a la epidemiología y forma de presentación de la enfermedad.

Se ha llegado a analizar en profundidad (Aldea-Mansilla et al. 2010) la situación de la enfermedad en una provincia en concreto (Soria), durante el periodo correspondiente a los dos brotes que le afectaron.

Finalmente destacar que también se ha analizado en un estudio (Ariza-Miguel et al. 2014) cuál es el genotipo y la estructura molecular de la cepa que provocó los brotes en Castilla y León.

## **Finlandia**

El control sobre la tularemia en Finlandia es muy elevado, al tratarse de una zona endémica de la enfermedad. Desde el año 1995 todos los casos son confirmados a través de análisis microbiológicos de laboratorio que se encarga de llevar a cabo el Instituto

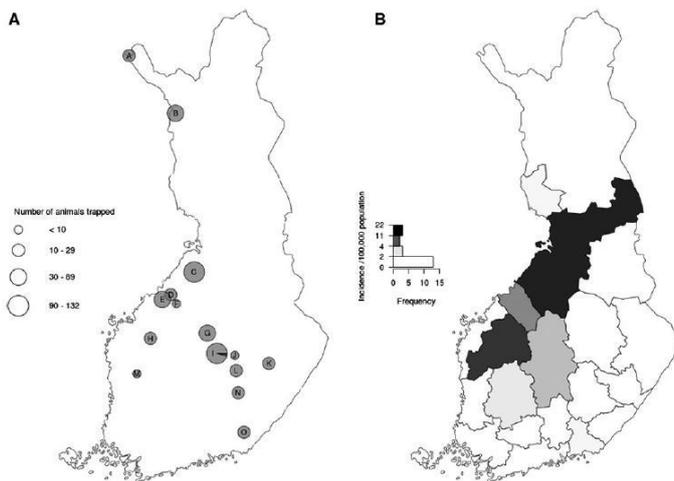
Nacional de Salud y Bienestar (THL) y notifica al Registro Nacional de Enfermedades Infecciosas, por lo que los datos encontrados en todos los artículos son altamente fiables y la posibilidad de falsos positivos incluidos en los resultados de prevalencia es baja.

En el periodo que comprende entre 1995 y 2012 han sido confirmados 5072 casos de tularemia, estando el rango de casos entre 29 y 926 casos/año.

Por regiones, las provincias con mayor número de casos en humanos son las de zona central de Finlandia y las de Bothnia del Norte y del Sur (regiones limítrofes del Golfo de Bothnia, al oeste de Finlandia). La enfermedad tiene en Finlandia un marcado carácter estacional, produciéndose el grueso de los brotes entre los meses de verano y otoño (Rossow et al. 2014).

En otro artículo podemos ver cómo durante el verano y el otoño del año 2000 se produjo una epidemia que afectó tanto a Suecia como a Finlandia.

Se notificaron 890 casos en el periodo de verano- otoño (entre el 1 de julio y el 31 de octubre del año 2000); normalmente se notifican unos 100 casos al año, lo que viene a significar entre 1-2 casos/100.000 habitantes. En el periodo entre 1996 y 2004 la tasa de incidencia acumulada ascendió hasta los 37 casos/100.000 habitantes (Ekdahl et al. 2001).



**FIG. 1.** (A) Small mammal trapping locations across Finland. The size of the pies represents the total number of samples; the black area is the number of *F. tularensis* PCR-positive samples, respectively. Accurate trapping locations (municipality, sample number): A (Kilpisjärvi, 22), B (Muonio, 56), C (Vihanti, 94), D (Kannus 15), E (Kokkola, 40), F (Toholampi, 4), G (Viitasaari, 62), H (Lapua, 20), I (Konnevesi, 132), J (Suonenjoki, 2), K (Heinävesi, 20), L (Pielisjärvi, 20), M (Karvia, 6), N (Mikkeli, 25), O (Luumäki, 29). (B) Cumulative incidence of tularemia infection in human population by healthcare district in Finland 2006–2011 (National Infectious Disease Registry).

A continuación se adjunta mapa (B) que muestra la incidencia acumulada en humanos para cada una de las regiones de Finlandia en el periodo entre 2006 y 2011 (Rossow et al. 2014).

## Francia

El Centro de Referencia Francés para Tularemia (FRTC) investigó a 382 pacientes en el periodo comprendido entre enero del 2006 y julio del 2010. La mayoría de ellos presentaban formas ulceroglandular u orofaríngea, siendo en torno a un 10% en cada caso la presencia de formas neumónica y tifoidea (Maurin et al. 2011).

Los primeros casos de Tularemia confirmados en Francia se remontan a los años 1946/1947 en las regiones de Turena, Franco Condado, Côte-d'Or y Gironde; aunque se sospecha que entre 1930 y 1932 se pudieron dar casos en humanos.

En 2004, 44 análisis positivos de los que 25 pacientes desarrollaron la enfermedad de forma esporádica en las siguientes departamentos de Francia: Charente, Gers, Indre, Indre y Loira, Loir y Cher, Maine y Loira, Deux-Sèvres, Vendée, Norte-Paso de Calais, Alto Garona, Loira, Lot, Tarn, Tarn y Garona y Valle del Oise (Vaissaire et al. 2005).

La vigilancia epidemiológica de la tularemia es obligatoria en Francia desde 2002 por motivos de seguridad ante la posibilidad de un ataque biológico terrorista.

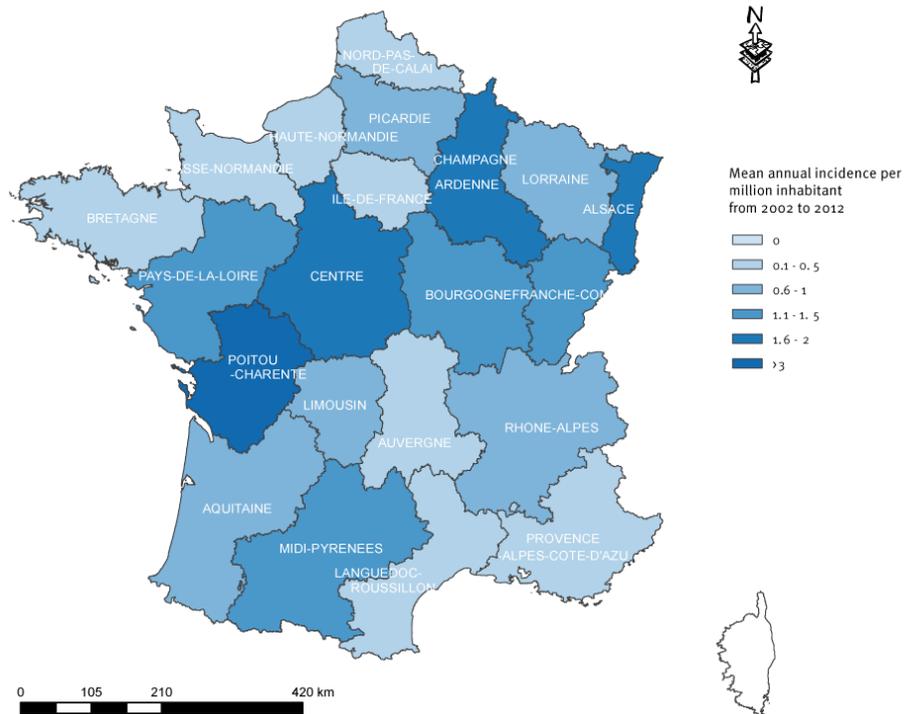
Entre el 1 de octubre de 2002 y el 31 de diciembre de 2012 se registraron en Francia un total de 433 casos, con una incidencia anual de 0,07 casos por cada 100.000 habitantes (con un rango anual entre 0,01-0,16 casos / 100.000 habitantes). 395 fueron casos aislados y 39 fueron parte de 10 brotes (Mailles et al. 2014).

La forma de presentación siguió la siguiente distribución:

- 46% glandular
- 26% ulceroglandular
- 10% tifoidea
- 10% neumónica
- 6% orofaríngea
- 2% otras formas

Representando sobre el mapa (Mailles et al. 2014) la incidencia de tularemia por cada millón de habitantes desde 2002 hasta 2012, los resultados son los siguientes.

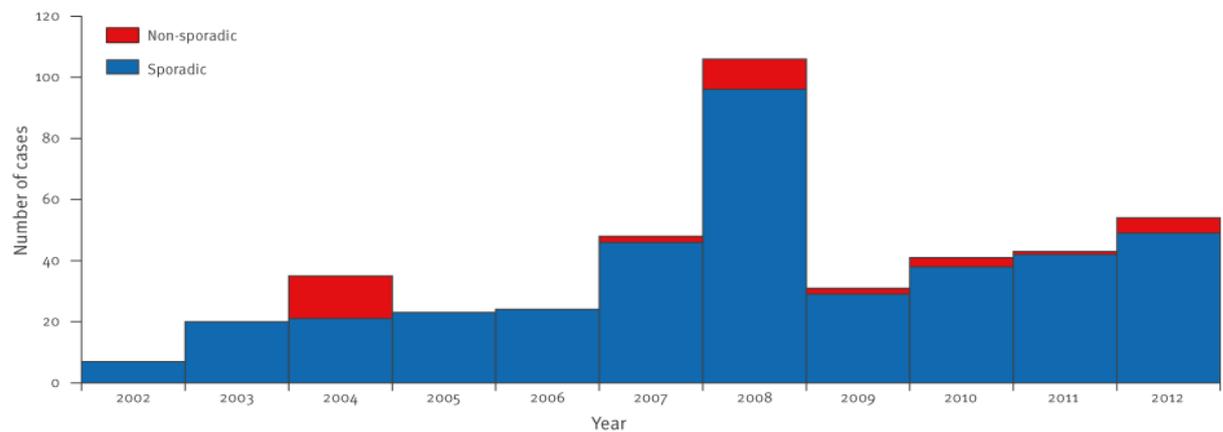
**FIGURE 3**  
Incidence of tularaemia by region of residence of the cases, France 2002-2012



En otro trabajo se especifica que el número de casos registrados entre enero del 2007 y diciembre del 2008 es de 154, dándose 10 casos en un par de brotes y los 144 restantes de forma esporádica (Mailles et al. 2010).

Todos estos datos pueden apreciarse en la siguiente gráfica:

**FIGURE 2**  
Number of sporadic and non-sporadic cases of tularaemia notified in France by year of notification, 2002–2012 (n=433)



## **Georgia**

El Centro Nacional para el Control de Enfermedades y Salud Pública de la República de Georgia (NCDCPH) se encarga de estudiar los casos de tularemia que suceden en el país desde que en 1946 se detectase el primer caso.

El brote más importante se produjo en enero de 1984 en la ciudad de Gandza, y en la que se notificaron 265 casos. En el siglo XXI cabe destacar el brote de ocurrido en la región Este del país durante el mes de noviembre de 2006 con 26 casos confirmados (21 de forma orofaríngea y 5 de forma glandular). En ambos casos la transmisión se produjo a través del agua (Christova et al. 2004).

## **Hungría**

En Hungría los datos que reflejan los estudios son contradictorios para la situación de la enfermedad en el ser humano, se desprende en cierto modo que en el país hay ciertas zonas endémicas de la enfermedad pero no se aclaran adecuadamente cuáles son (Gyuranecz et al. 2012).

Según un estudio el número de casos registrados en el país es de entre 20-25 al año (Kreizinger et al. 2013).

## **Italia**

La situación en Italia es extraña, pues pese a que según se indica en varios artículos de otros países la incidencia de la enfermedad es de 0,19 casos/100.000 habitantes, mayor que en otras zonas como son Alemania (0,17 casos/100.000 habitantes) o Francia (0,07 casos / 100.000 habitantes), la literatura e investigación que existe es casi nula. Solo se ha podido encontrar un artículo (D'Alessandro et al. 2015) pero al que no se ha podido acceder, de los datos extraídos del resumen se aprecia que se han dado 474 casos en el país desde 1979 hasta 2010.

## **Kosovo**

Anteriormente a 1999 no se había detectado ningún caso de tularemia en Kosovo, y apareciendo de repente la enfermedad con dos grandes brotes en 1999/2000 y 2001/2002.

Durante el brote de 1999/2000 se dieron en total 247 casos, mientras que en el segundo brote se notificaron 327 casos en total. En ambos casos la forma de afectación fue orofaríngea; aunque su origen es similar, el primer brote afectó en mayor medida a las regiones del centro y oeste del país, mientras que en el segundo brote se trasladó al este y sureste de Kosovo (Gronov et al. 2012).

La proximidad de este brote al periodo de guerra vivido en el país, así como las características epidemiológicas que presentaba en este caso la enfermedad hicieron plantearse a los investigadores si su origen podía estar relacionado con un ataque biológico contra la población del país (Reintjes et al. 2002).

Pero la falta de evidencias claras, así como las extrañas circunstancias socio-políticas que envolvieron a la guerra de Kosovo han impedido llegar a conclusiones claras al respecto y han aceptado que la falta de medidas higiénicas derivadas del conflicto tenga gran parte de culpa en el origen del brote (Grunow et al. 2002).

No solo durante el periodo de guerra se ha desarrollado la enfermedad en Kosovo, entre 2006 y 2011 se han dado 504 casos de tularemia en el país distribuidos de la siguiente forma:

- 2006 → 85 casos (4,04 casos/100.000 habitantes)
- 2007 → 40 casos (1,9 casos/100.000 habitantes)
- 2008 → 46 casos (2,19 casos/100.000 habitantes)
- 2009 → 88 casos (4,18 casos/100.000 habitantes)
- 2010 → 237 casos (11,26 casos/100.000 habitantes)
- 2011 → 8 casos (0,38 casos/100.000 habitantes)

A pesar de que durante el año 2010 se produjeron un gran número de casos no se puede considerar como brote epidémico a consecuencia de que no existía un vínculo epidemiológico entre los casos (Zajmi et al. 2013).

## **Noruega**

En Noruega la tularemia es una enfermedad de declaración obligatoria desde el año 1975, la incidencia oscila entre 0 y 47 casos/año en el periodo de tiempo comprendido entre 1975 y 2004.

En un artículo se repasa el historial de contagios en humanos en los condados de Oppland y Hedmark (zona centro y este de Noruega), donde destaca un brote entre junio y octubre de 2003 en el que se registraron 6 casos y que aumenta a los 12 casos en esa región entre los años 2003 y 2004 (Hagen et al. 2005).

La forma orofaríngea es la más común en Noruega y donde los casos por mordedura de insecto son relativamente bajos, justamente al contrario que en otros países nórdicos como Suecia o Finlandia (donde la incidencia anual de la enfermedad puede llegar a ser hasta 10 veces mayor).

Sin embargo, el número de brotes transmitidos a través del agua es mucho más elevado en Noruega. En 2002 se produjo uno con 11 casos confirmados en la región de Midtre Gauldal (centro de Noruega) y entre los últimos meses de 2006 y los primeros de 2007 se han registrado 9 casos de tularemia en tres municipios del norte de país (Brantsaeter et al. 2007).

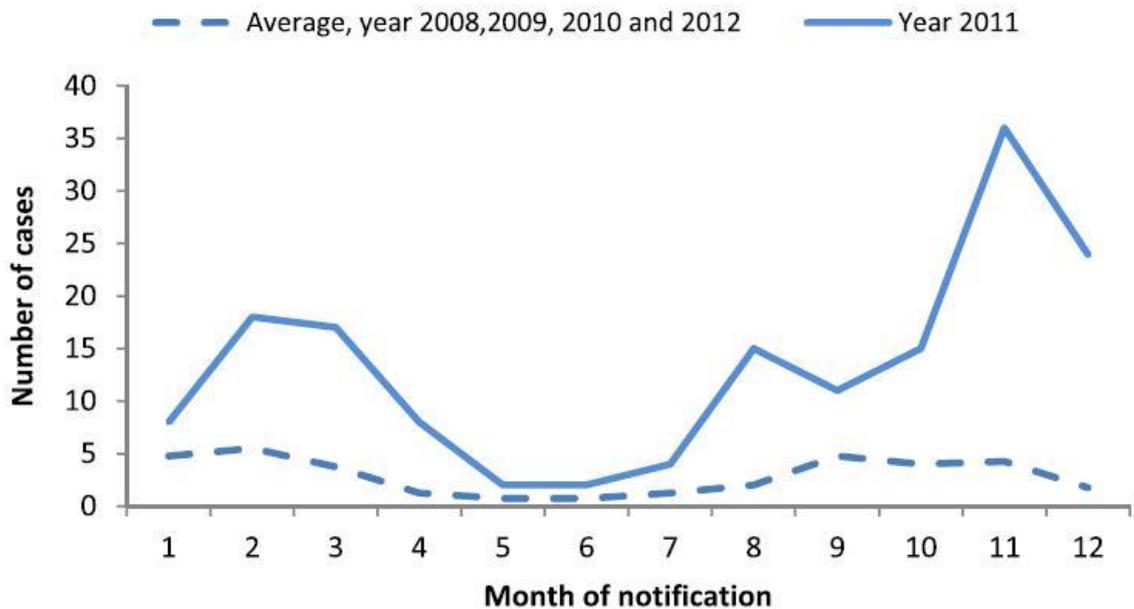
Se indica que el primer caso registrado en humanos se produjo en 1930 en la región de Thjøtta y que la incidencia se ha mantenido constante durante el último cuarto del siglo XX (0-12 casos/año), pero que a partir de 2002 la incidencia aumentó hasta situarse en valores de entre 13 y 66 casos / año (debido sobre todo a pequeños brotes en las zona central y norte del país). Destacando los 180 casos de 2011, y que en 2012 y 2013 fueron remitiendo con 50 y 28 casos respectivamente.

Se ha descrito en varios artículos el aumento de incidencia en el año 2011, en total 180 personas fueron diagnosticadas (3,7 casos/100.000 habitantes).

La distribución según la forma de presentación fue la siguiente:

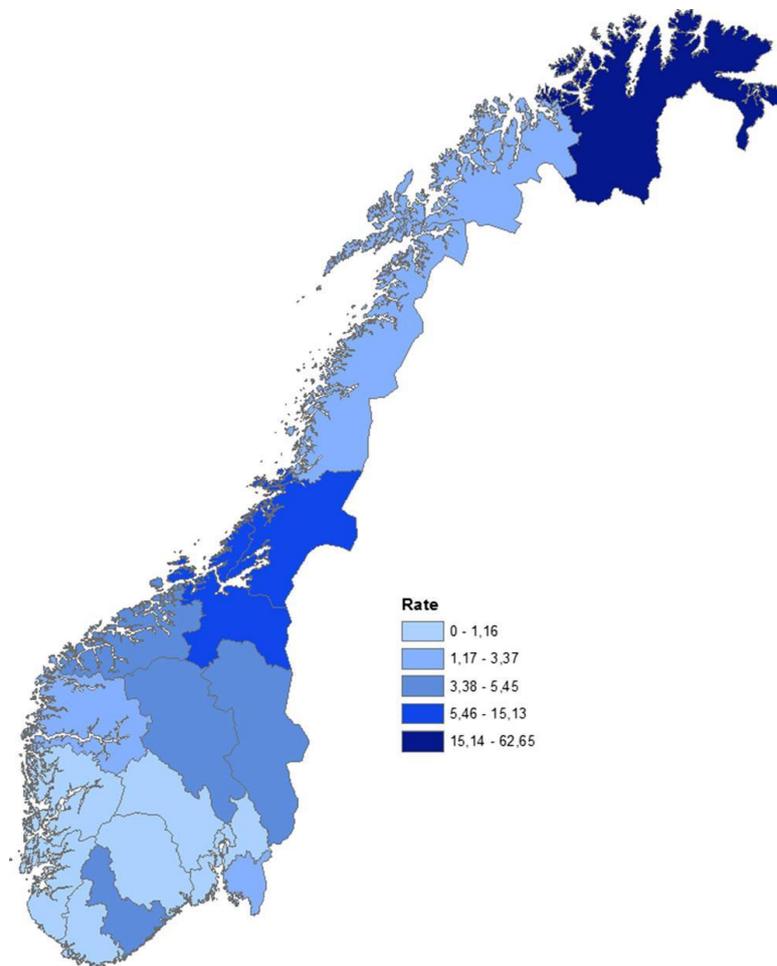
- Orofaringea: 41,1% de los casos
- Glandular: 14,4% de los casos
- Tifoidea: 14,4% de los casos
- Respiratoria: 13,3% de los casos
- Ulceroglandular: 12,8% de los casos

Entre enero y abril la forma más frecuente fue la orofaríngea, entre mayo y septiembre fue la forma ulceroglandular; y entre los meses de octubre y diciembre fue cuando el brote tuvo su mayor incidencia y aumentó mucho el número de casos de la enfermedad, dándose elevado número de todas las formas, como puede verse en esta gráfica (Larsen et al. 2014).



Esta epidemia tuvo repercusión a lo largo de todo el país, afectando a 18 de las 19 regiones en las que está dividida Noruega (85 de 430 municipios) con una incidencia variable de entre 0 y 62,7 casos/100.000 habitantes.

En este mapa (Larssen et al. 2014) se ve que las áreas con una mayor incidencia fueron: Finnmark (62,7 casos/100.000 habitantes) y Nord-Trøndelag (15,1 casos/100.000 habitantes).



## Países Bajos

Los Países Bajos se encontraban en la lista de países libres de casos de tularemia hasta el año 2012 (como puede verse en el mapa indicado al principio), pero en 2013 se encontró el primer caso registrado en liebres (*Lepus Europaeus*) como se detalla en el artículo (Rijks et al. 2013).

En el año 2013 también se declaró el primer caso en humanos desde 1953, la infección se realizó en el propio país pues el paciente no había viajado al extranjero desde hacía años, y el análisis de la secuencia genómica de la bacteria era el mismo que se había

encontrado anteriormente en España, Francia, Italia, Suiza y Alemania. Lo que confirma la teoría de que la tularemia se distribuye por Europa, incluso a países no endémicos como en este caso (Maraha et al. 2013).

### **Polonia**

El primer caso fue diagnosticado en 1949 y desde entonces se habrán identificado unos 600 casos en total, las zonas endémicas se encuentran en las regiones del noreste y noroeste del país (Yanushevych et al. 2013).

La incidencia de la tularemia en Polonia es de en torno a 6 casos al año, no se han encontrado datos exactos de las cifras producidas durante el siglo XXI pero en algún artículo se deja ver que en los últimos años se está produciendo un pequeño aumento en los casos observados (Switaj et al. 2009).

### **Portugal**

En 1997, después del primer brote ocurrido en España se temió que la enfermedad pudiese extenderse a Portugal (dado que el contagio sucedió en la limítrofe región de Castilla y León). Por lo que la Dirección General de Salud emitió un comunicado alertando de la posibilidad de que se diesen casos de tularemia en el país, además se realizaron múltiples estudios sobre humanos y animales transmisores de la enfermedad (Lopes de Carvalho et al. 2009) (de Carvalho et al. 2007).

Pero como puede verse en el mapa (visto al principio), a fecha de 2012 no se han localizado casos de tularemia en animales en el territorio de Portugal.

### **República Checa**

No se han podido encontrar datos publicados sobre la situación de la enfermedad durante el siglo XXI, que es el objetivo principal de este trabajo.

Aunque cabe destacar un par de artículos que presentan a la región de Moravia del Sur como zona endémica durante gran parte del siglo XX, viéndose incluso un brote

epidémico destacable en la segunda mitad de los años 90. A continuación se analizará la situación de esta región puesto que otro de los objetivos es el de determinar zonas endémicas de la enfermedad en la actualidad (Pikula et al. 2003).

El primer brote se produjo durante el otoño de 1936 y se dieron 290 contagios (todos ellos se desarrollaron de forma ulceroglandular); una de las peculiaridades de la región de Southern Moravia es que en ella se han desarrollado brotes de la enfermedad en varias presentaciones, destacando la situación durante la década de 1960 en la que la forma orofaríngea fue más común que las formas externas de la enfermedad (aunque también se dieron casos ulceroglandulares).

Entre 1959 y 1999 la Regional Hygienic Station (RHS) de Brno registro 2865 casos de Tularemia en Moravia del Sur, siendo el último brote registrado entre agosto de 1994 y junio de 1999 con 266 contagios de la forma ulceroglandular y destacando la temporada entre 1998 y 1999 con 115 casos (Cerny, 2000; Cerny, 2001).

## **Rusia**

La situación en Rusia ha mejorado enormemente a lo largo de la historia, pasándose de notificar 100.000 casos al año durante la II Guerra Mundial (Tärnvik et al. 2004) a unos pocos cientos en la actualidad, lo que dificulta enormemente encontrar información sobre el tema porque las investigaciones se han reducido notablemente con el paso de los años.

Destacando un par de artículos sobre la situación actual de la enfermedad en la zona ártica de Rusia donde la tularemia es endémica. En el primero de ellos (Dudarev et al. 2013) se indica que en el periodo de tiempo entre 2000 y 2011 se registraron 1.711 casos en toda Rusia, siendo su foco principal la zona de Siberia (sobre todo en la zona oeste con 171 casos entre 2000-2011) y destacando las regiones de: Arkhangelsk Oblast (102 casos), Khanty-Mansi (24 casos) y Taymir (22 casos, pero con una incidencia de 7,2 casos / 100.000 habitantes).

En el otro estudio (Revich et al. 2012) se buscaba conocer cómo había afectado el cambio climático en las regiones árticas a las infecciones zoonóticas, en el apartado correspondiente a tularemia se indica que desde el 2007 se había registrado un paulatino

incremento de la incidencia en la región de Arkhangelsk con un pico de 24 contagios durante 2009, lo que equivale a 2 casos / 100.000 habitantes.

## **Serbia**

La enfermedad está reconocida en Serbia desde 1999, cuando un brote en la región de Sokobanja (situada en el sureste del país) afectó a 35 personas principalmente de forma orofaríngea.

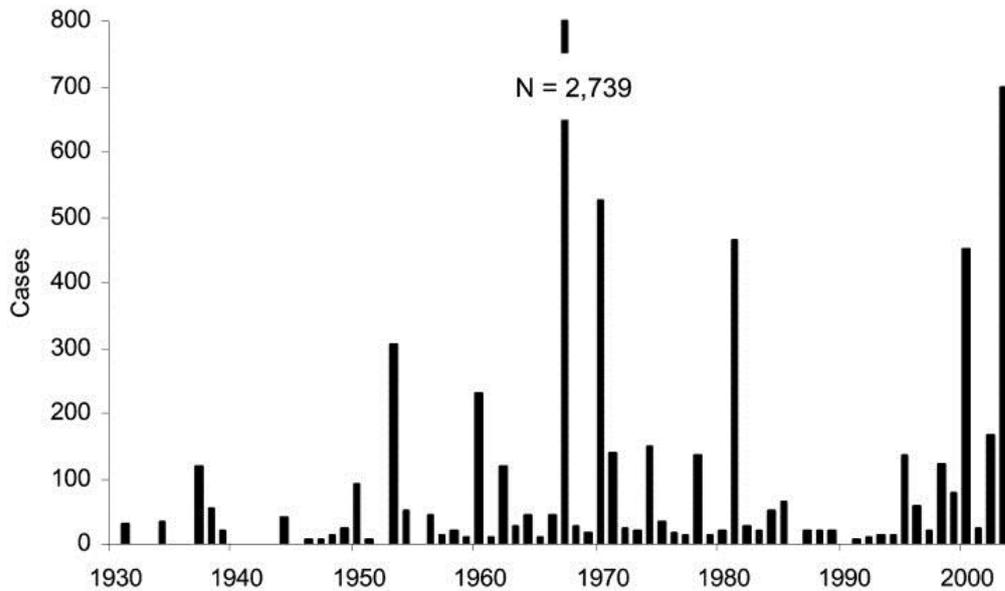
A partir de este episodio el Instituto de Salud Pública ha declarado varios brotes más en regiones adyacentes a donde se localizaron los primeros casos y que se encuentran muy cercanas a la frontera con Bulgaria.

Durante el año siguiente se produjeron 45 casos, y llegando al pico máximo del país durante el año 2003 con 58 casos registrados. En total durante el periodo entre 1999 y 2008 se confirmaron 253 casos; lo que confirma a Serbia como zona endémica de la enfermedad (Djordjevic-Spasic et al. 2011).

## **Suecia**

Más de 6.000 casos se han reportado desde que se descubrió la enfermedad en el país en el año 1931. El número de casos por año es muy variable, pudiéndose encontrar en un extremo años con apenas una decena de casos y en el otro extremo el brote de 1967 cuando más de 2700 casos se registraron en Suecia, siendo uno de los mayores brotes de tularemia de los que se tiene constancia en Europa y a raíz del cual se hizo de declaración obligatoria por el Instituto Sueco para el Control de Enfermedades Infecciosas (SMI).

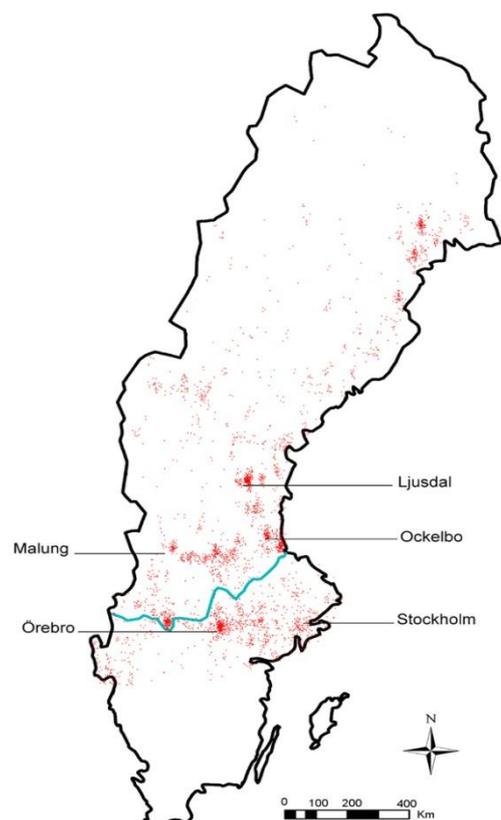
En la siguiente gráfica puede verse el número de caso que se han registrado en Suecia desde 1931 hasta el 2003, destacando muy claramente el año 1967.



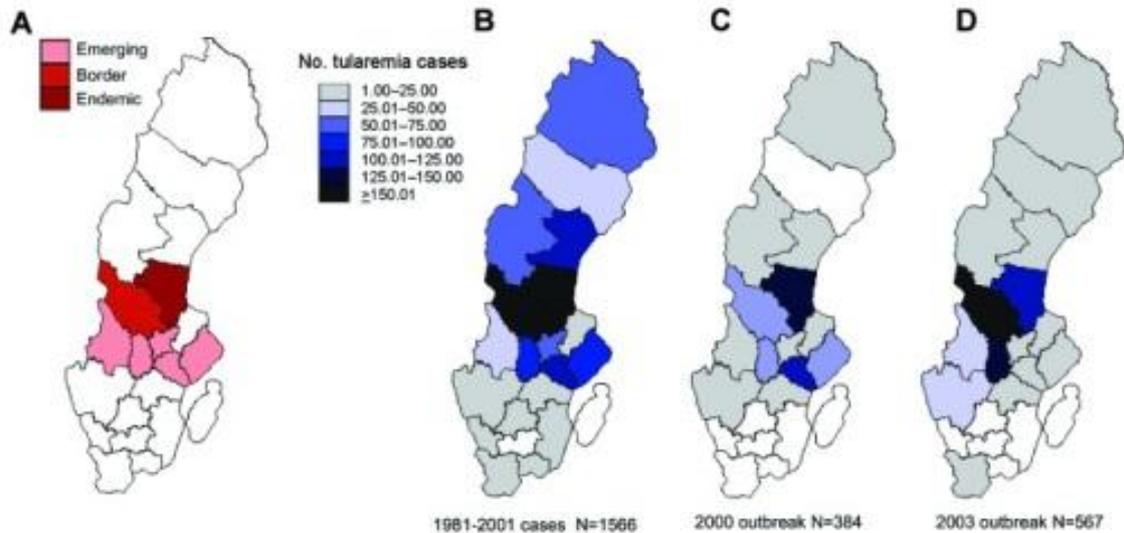
La forma de presentación de la enfermedad durante la epidemia de 1967 fue totalmente distinta a la que suele tener la tularemia en esa zona; pues normalmente la forma ulceroglandular es la más frecuente en Suecia, aunque durante el brote de 1967 lo fuera la forma pulmonar. También es llamativo que en aquel caso sucediese durante los meses de invierno cuando lo habitual es que ocurra en verano u otoño. Incluso los vectores de transmisión fueron diferentes, ya que Suecia se caracteriza por que la enfermedad sea transmitida por mosquitos y en 1967 fueron los topillos.

La mayor parte de los casos de todo el país tienen su foco en un pequeño área del centro del país, aunque durante los últimos años se ha observado una propagación de los brotes hacia las provincias al sur de la zona endémica (en el brote del año 2000, entre un 40 y un 61% de los casos se dio en las regiones no endémicas del sur) (Eliasson et al. 2002).

En el siguiente mapa puede verse la distribución de los 3.524 casos de tularemia en Suecia desde 1984 hasta 2012, la línea azul marca la frontera entre lo que se consideraría Norte y lo que se consideraría Sur.



En 2003 se detectaron 698 casos de la enfermedad, siendo más numerosa de lo que suele ser normalmente (entre 100 y 500 casos/año) lo que se puede deber al aumento de casos en zonas no endémicas de tularemia en el país, como sucedió en el brote del año 2000. En este caso fueron entre el 67 y el 78% de los casos los que se observaron en regiones no endémicas (Payne et al. 2003).



Generalmente, como puede verse en el mapa, los casos de tularemia se producen entre 13 y 15 de los 21 condados de Suecia.

Según otro artículo, los datos que encontramos en Suecia entre 1998 y 2007 nos indican que la incidencia de la infección en humanos en este periodo de tiempo estuvo en el rango de entre 27 y 698 casos al año, lo cual si se traslada a números de habitantes corresponde con entre 0,30 y 7,78 casos/100.000 habitantes (Svensson et al. 2009).

A raíz del aumento de incidencia que se ha producido durante los últimos años en territorios no endémicos de esta enfermedad, en 2009 se procedió a llevar a cabo un estudio para determinar si este avance de los contagios podía tener cierta relación con el cambio climático.

Tradicionalmente se había marcado como frontera natural de las regiones endémicas al río Dal, el cual cruza la región central de Suecia desde su origen en las montañas del oeste del país hasta su desembocadura en el mar de Botnia al este.

Para ello se realizó un modelo predictivo de la situación en 5 regiones (Dalarna, Gävleborg, Norrbotten, Värmland y Örebro), en las cuales se han registrado entre el 40,1 y 81,1% de los casos de tularemia pesa a contar solo con el 14,61% de la población total de Suecia, y se encontró una significativa relación entre el aumento de las temperaturas y el aumento del número de casos (Ryden et al. 2009).

Estos son los datos de esas 5 regiones entre 1997 y 2008:

**A**

	Dalarna	Gävleborg	Norrbotten	Värmland	Örebro	Total in Sweden	Percent of total endemic counties
1997	2	2	4	0	0	14	57.1
1998	3	93	1	1	1	121	81.8
1999	8	13	9	17	5	83	62.7
2000	53	185	4	14	32	464	62.1
2001	3	4	3	1	2	27	48.1
2002	10	11	18	0	40	160	49.4
2003	216	145	1	40	150	698	79.1
2004	18	9	2	36	54	233	51.1
2005	3	52	3	16	25	246	40.2
2006	11	11	2	68	34	241	52.3
2007	4	6	23	50	16	174	56.9
2008	40	121	52	14	9	382	61.8



En otro interesante artículo (Ryden et al. 2012) se investigó la relación entre el número de mosquitos (principal vector de la enfermedad en Suecia) con la incidencia de la tularemia en una zona boscosa de la región de Dalarna, llegando a la conclusión de que el aumento en el número de mosquitos se puede considerar como un factor de riesgo de sufrir la enfermedad.

El siguiente estudio (Desvars et al. 2015) es el más ambicioso en cuanto a la duración que tiene, se han recogido los datos durante 29 años (desde 1984 hasta 2012) con un total de 4.830 casos notificados y 3.524 confirmados, lo que supone una incidencia total de 1,86 casos/100.000 habitantes. Los datos de incidencia por región pueden verse en este mapa.

Con este estudio podremos comparar la diferencia en la evolución de la enfermedad entre los últimos años del siglo XX y los primeros años del siglo XXI.

En primer lugar vemos cómo la incidencia se multiplicó exponencialmente, pasando de 0,26 casos/100.000 habitantes hasta 1998 a 2,47 casos/100.000 habitantes en el segundo periodo.

También se puede deducir un cambio de zonas endémicas en el país, como ya se ha indicado anteriormente. A pesar de este cambio de los últimos años la incidencia de las zonas norte (tradicionalmente endémica) es mucho mayor que la de las zonas sur, 4,52 casos/100.000 habitantes frente a 0,56 casos/100.000 habitantes. Los municipios más afectados son: Ljusdal, Malung, Ockelbo y Örebro.

En este caso se analiza en concreto la situación de la ciudad de Örebro, situada en la zona sur del país y con 274.000 habitantes, ha pasado de tener una incidencia de 8 casos en la década de 1990 a 278 casos en el periodo entre 2000 y 2004 (Eliasson et al. 2002).

Similar a la situación de Örebro en este otro artículo se trata el caso de la ciudad de Värmland, que entre 1999 y 2005 notificó 22 casos y solo en el año 2006 se habían registrado 90 casos, sin haber concluido el año cuando se realizó el estudio (Wik et al. 2006).

Por último cabe destacar un interesante estudio filogeográfico (Karlsson et al. 2013) que muestra el origen escandinavo de la cepa de *Francisella tularensis* susp. *Holarctica*.

## Suiza

El número de casos notificados en el centro de Europa no es comparable con los resultados de países endémicos de esta enfermedad como puede ser el caso de los Países Nórdicos, España o Turquía. Pero aun así se siguen dando casos en humanos anualmente. (Pilo et al. 2009).

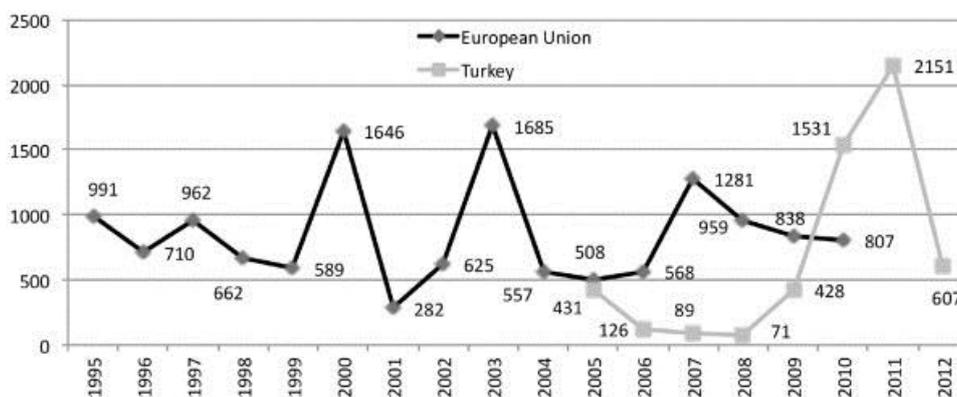
En Suiza la tularemia es una Enfermedad de Declaración Obligatoria desde el año 2004, notificándose 7 casos/año en el periodo entre 2004 y 2009, 13 casos en el año 2010, 15 casos en el año 2011 y 24 casos en el año 2012. Lo que demuestra que su incidencia va a mayores en territorios donde históricamente era menos habitual.

Analizando los casos encontrados puede verse que más de la mitad de los casos se producen en los cantones de Zurich y de Argovie. (Lyko et al. 2013).

## Turquía

Si hay un país en el que la llegada del siglo XXI ha acarreado un espectacular aumento del número de casos de tularemia ese es Turquía, así como el elevado número de publicaciones que se han hecho sobre la situación, especialmente en forma de casos clínicos por brotes.

Como se puede ver en esta gráfica (Gurcan, 2014) desde que en 2005 se dieron los primeros grandes brotes en Turquía la situación ha ido aumentando paulatinamente, hasta llegar en 2010 a doblar el número de casos que se dieron en toda Europa.



La historia de la enfermedad en el país comienza en 1936, detectándose cuatro brotes hasta 1956, después de no darse ningún caso en las tres décadas siguientes fue en 1988 en la región endémica de Bursa donde se produjo un nuevo despunte de la enfermedad, de la cual se han producido 205 casos en el periodo comprendido entre 1988-1999 (Helvaci et al. 2000).

A partir de este momento y durante todo el siglo XXI son numerosos los brotes que se han producido a lo largo de todo el país. La relación de artículos que se han encontrado a través de la búsqueda bibliográfica y los brotes que se han producido en el país es la siguiente:

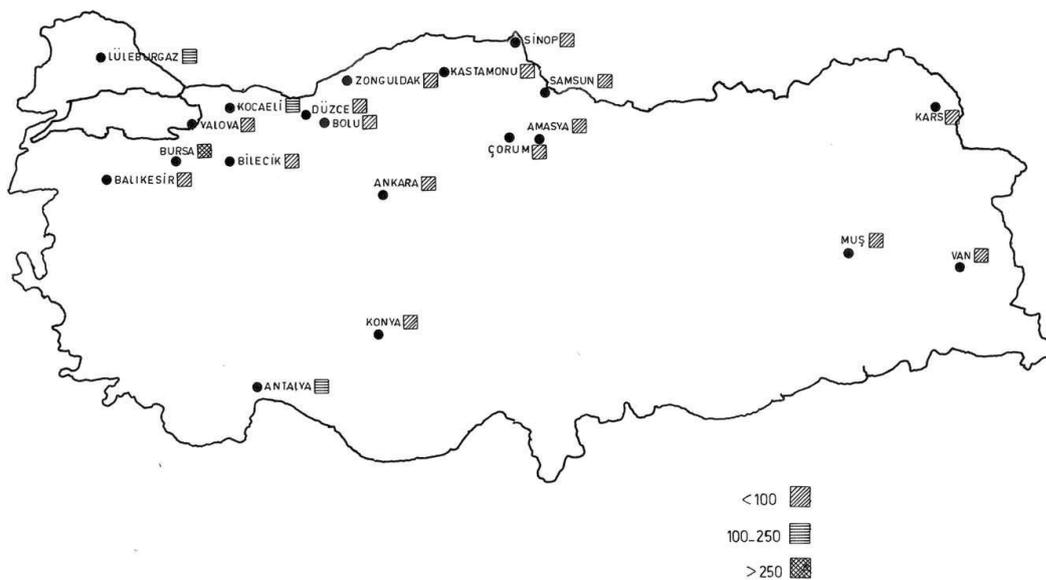
- Duzce 2000-2005: (Ozdemir et al. 2007) / (Sencan et al. 2009) → 33 casos
- Bolu 2001-2002: (Gurcan et al. 2004) → 21 casos  
Bolu 2006-2011: (Mengelolu et al. 2014) → 6 casos (año 2006)
- Amasya 2004: (Leblebicioglu et al. 2008) → 86 casos
- Kastamonu / Barton / Zonguldak 2004-2005: (Celebi et al. 2006) → 56 casos
- Kars 2004-2005: (Sahin et al. 2007) → 56 casos
- Tokat 2005: (Barut et al. 2009) → 23 casos
- Kocaeli 2005: (Meric et al. 2008) → 145 casos
- Thrace 2005: (Gurcan et al. 2006) / (Gutcan et al. 2008) / (Dedeoglu et al. 2007)  
→ 10 casos  
Thrace 2012: (Unal Yilmaz et al. 2014) → estudio ambiental
- Sakarya 2005-2006: (Meric et al. 2010) → 63 casos
- Canakkale 2009: (Tatman et al. 2011) → 36 casos

- Anatolia central 2009-2011: (Uyar et al. 2011) / (Ulu Kilic et al. 2011) → 139 casos (18 casos en 2009)
- Amasya 2009-2012: (Yanik et al. 2015) → 250 casos
- Erzurum 2010: (Yazgi et al. 2011) → estudio sobre voluntarios
- Kahramanmaras 2013-2014: (Bozkurt et al. 2014) → 10 casos

En esta lista faltaría añadir una serie de casos que han sido reportados en el país, pero de los que solo se ha encontrado información a través de varias revisiones sin tener acceso al artículo original. Estos brotes son:

- Ankara 2000 → 16 casos
- Samsun 2004 → 43 casos  
Samsun 2005-2007 → 75 casos
- Sivas 2008-2010 → 29 casos

En el siguiente mapa (Akalin et al. 2009) puede verse la distribución de algunas de las zonas afectadas en el país y la incidencia de la enfermedad en las mismas.



La forma más habitual de presentación de la enfermedad en el país es la orofaríngea, aunque durante las primeras epidemias de Bursa se dieron bastantes casos de las formas ulceroglandular y oculoglandular.

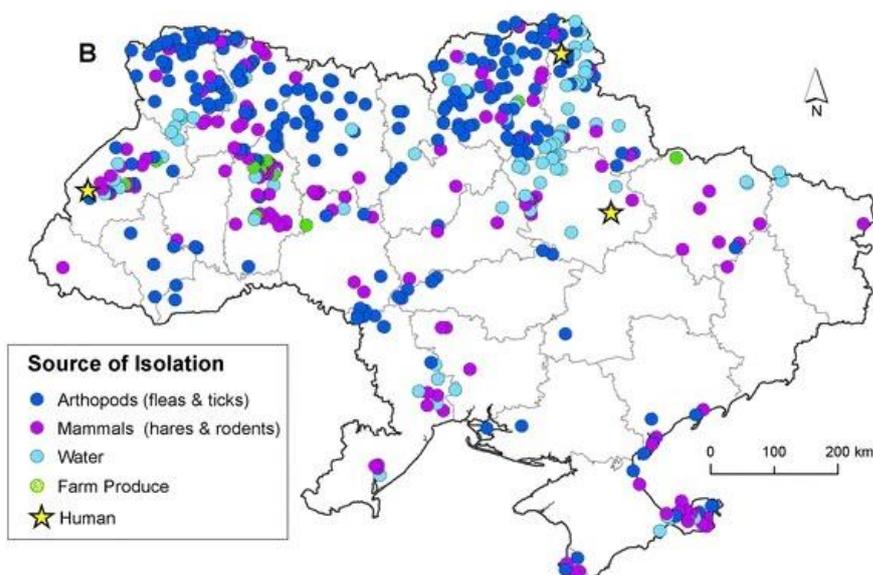
De carácter estacional, suele ocurrir principalmente durante los meses de invierno (con algunos casos durante el otoño), se cree que la epidemia de tularemia en el país se transmite a través del agua contaminada por roedores y liebres (Akalin et al. 2009).

A partir del 2005 el Ministerio de Salud Turco incluyó a la tularemia en la lista de enfermedades de declaración obligatoria, por lo que los datos a partir de esta fecha tienen una mayor validez (Gurcan, 2014).

## Ucrania

Existe poca y confusa información publicada sobre cuál es la situación de la enfermedad en humanos durante este momento, se ha localizado un artículo reciente (Hightower et al. 2014) en el que se habla sobre la distribución histórica de los focos de enfermedad en vectores.

Respecto a su incidencia en el hombre solo pueden verse tres regiones marcadas en el mapa y que se corresponden con: Lviv (al oeste del país, limítrofe con la frontera de Polonia), Sumy (al norte del país, limítrofe con Rusia) y Poltava (al sur de Sumy).



## **DISCUSIÓN**

Debemos comenzar aclarando que además de los países expuestos anteriormente en los resultados durante la búsqueda bibliográfica, se localizaron artículos con referencias de casos en humanos en las siguientes áreas: Azerbaiyán, Kazajistán, Rumania, y Abkhazia, pero que fue imposible acceder a los documentos.

Del resto de los países europeos que no figuran en los resultados no se localizó ninguna referencia de casos de tularemia.

Una vez conocido el mapa general de contagios que se ha producido en Europa durante los últimos años se pueden extraer múltiples conclusiones relacionadas con la dispersión de la enfermedad, las cuales hacen impredecible su futura progresión.

La aparición de brotes bruscos, y bastante importantes en número de casos, en regiones que hasta el momento no habían tenido presencia de la enfermedad, la dispersión geográfica en los territorios cercanos a las zonas endémicas y la facilidad contagiosa de la que hace gala la bacteria *Francisella tularensis* ya que solo 10 organismos son necesarios para causar la infección por vía respiratoria (Dennis et al. 2001).

Todos estos aspectos convierten a la *Francisella tularensis* en una posible arma biológica muy peligrosa, lo cual unido a la actual situación de inseguridad terrorista que existe especialmente en Europa y Estados Unidos desde los atentados del 11 de septiembre y el repunte de ataques de grupos del Estado Islámico en occidente, ha hecho que los casos de tularemia se investiguen más en profundidad y que sea obligatoria su notificación a las autoridades sanitarias competentes de cada país.

Para poder investigar si una epidemia de cualquier enfermedad es inusual es necesario tener toda la información posible sobre la ecología y las características biológicas del patógeno, sus rutas naturales de infección, su patogenia, así como conocer a la perfección la epidemiología y la situación epizootica del foco de infección (Lohmus et al. 2013).

Por todos estos motivos se justifica la realización del presente trabajo de investigación basado en la revisión bibliográfica de la materia y se deja la puerta abierta a futuros proyectos que relacionen los aspectos medioambientales de las zonas endémicas con su incidencia de la enfermedad, así como a la realización de más estudios genéticos que relacionen el origen de las distintas nuevas cepas que se vayan produciendo en Europa.

Dentro de las dificultades encontradas, cabe destacar especialmente dos problemas durante la realización de este trabajo, en primer lugar la imposibilidad de acceder a todos los artículos de investigación encontrados con relación al tema y que ha hecho que determinados territorios se queden sin analizar, en segundo lugar la diversidad de lenguas en las que estaban escritos los artículos encontrados. Es cierto que en la mayoría de los artículos de investigación científica el inglés es la lengua universal de redacción, pero determinados artículos con un menor factor de impacto y que únicamente han sido publicados en revistas científicas nacionales estaban redactados en otras lenguas (turco, ruso, serbocroata, eslovaco, etc.), lo que ha dificultado en cierto modo el trabajo.

## **CONCLUSIONES**

- La tularemia es una enfermedad en clara expansión durante los últimos años en Europa, apareciendo desde los últimos años del siglo XX brotes en países que hasta entonces habían estado libres de la infección; casos como los ocurridos en Turquía, Kosovo o España, entre otros, hacen que no se puedan limitar las medidas de seguridad a las regiones endémicas.
- El comportamiento de la enfermedad dentro de las regiones endémicas ha sufrido modificaciones debido a variaciones en el ecosistema, como el cambio climático, produciéndose brotes epidémicos en localizaciones diferentes a las esperadas. Ejemplo de ello son las epidemias de los últimos años en Suecia y Rusia, destacando la situación de la ciudad sueca de Örebro.
- A raíz de la globalización y la creación de un espacio económico y político común en la Unión Europea, se ha facilitado la movilidad entre los distintos países, lo que unido a los flujos migratorios, hace posible que la enfermedad viaje desde diferentes países.
- La tularemia se convirtió en una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) en la mayoría de los países de Europa por la posibilidad de un ataque bioterrorista, por lo que el control y registro de los casos producidos durante los últimos 15 años es más exhaustivo.

## **BIBLIOGRAFIA**

- (1) Akalin H, Helvaci S, Gedikoglu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis* 2009 Sep;13(5):547-551.
- (2) Aldea-Mansilla C, Nebreda T, Garcia de Cruz S, Dodero E, Escudero R, Anda P, et al. Tularemia: a decade in the province of Soria (Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010 Jan;28(1):21-26.
- (3) Allue M, Sopena CR, Gallardo MT, Mateos L, Vian E, Garcia MJ, et al. Tularaemia outbreak in Castilla y Leon, Spain, 2007: an update. *Euro Surveill* 2008 Aug 7;13(32):18948.
- (4) Anda P, Segura del Pozo J, Diaz Garcia JM, Escudero R, Garcia Pena FJ, Lopez Velasco MC, et al. Waterborne outbreak of tularemia associated with crayfish fishing. *Emerg Infect Dis* 2001;7(3 Suppl):575-582.
- (5) Ariza-Miguel J, Johansson A, Fernandez-Natal MI, Martinez-Nistal C, Orduna A, Rodriguez-Ferri EF, et al. Molecular investigation of tularemia outbreaks, Spain, 1997-2008. *Emerg Infect Dis* 2014 May;20(5):754-761.
- (6) Barut S, Cetin I. A tularemia outbreak in an extended family in Tokat Province, Turkey: observing the attack rate of tularemia. *Int J Infect Dis* 2009 Nov;13(6):745-748.
- (7) Bozkurt I, Kilic S. Tularemia is spreading from north to south side of Turkey: a small outbreak in Kahramanmaras, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2014 Jul;48(3):413-419.
- (8) Brantsaeter AB, Krogh T, Radtke A, Nygard K. Tularaemia outbreak in northern Norway. *Euro Surveill* 2007 Mar 29;12(3):E070329.2.
- (9) Bystrom M, Bocher S, Magnusson A, Prag J, Johansson A. Tularemia in Denmark: identification of a *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* strain by real-time PCR and high-resolution typing by multiple-locus variable-number tandem repeat analysis. *J Clin Microbiol* 2005 Oct;43(10):5355-5358.
- (10) Carvalho CL, Lopes de Carvalho I, Ze-Ze L, Nuncio MS, Duarte EL. Tularaemia: a challenging zoonosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2014 Mar;37(2):85-96.
- (11) Celebi G, Baronu F, Ayoglu F, Cinar F, Karadenizli A, Ugur MB, et al. Tularemia, a reemerging disease in northwest Turkey: epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. *Jpn J Infect Dis* 2006 Aug;59(4):229-234.
- (12) Cerny Z. Changes of the epidemiology and the clinical picture of tularemia in Southern Moravia (the Czech Republic) during the period 1936-1999. *Eur J Epidemiol* 2001;17(7):637-642.

- (13) Cerny Z. Tularemia--an old and a new problem in the South Moravia Region. *Bratisl Lek Listy* 2000;101(7):402-408.
- (14) Chitadze N, Kuchuloria T, Clark DV, Tsertsvadze E, Chokheli M, Tsertsvadze N, et al. Water-borne outbreak of oropharyngeal and glandular tularemia in Georgia: investigation and follow-up. *Infection* 2009 Dec;37(6):514-521.
- (15) Christova I, Velinov T, Kantardjiev T, Galev A. Tularaemia outbreak in Bulgaria. *Scand J Infect Dis* 2004;36(11-12):785-789.
- (16) D'Alessandro D, Napoli C, Nusca A, Bella A, Funari E. Human tularemia in Italy. Is it a re-emerging disease? *Epidemiol Infect* 2015 Jul;143(10):2161-2169.
- (17) de Carvalho IL, Escudero R, Garcia-Amil C, Falcao H, Anda P, Nuncio MS. *Francisella tularensis*, Portugal. *Emerg Infect Dis* 2007 Apr;13(4):666-667.
- (18) Dedeoglu Kilinc G, Gurcan S, Eskiocak M, Kilic H, Kunduracilar H. Investigation of tularemia seroprevalence in the rural area of Thrace region in Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2007 Jul;41(3):411-418.
- (19) Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001 Jun 6;285(21):2763-2773.
- (20) Desvars A, Furberg M, Hjertqvist M, Vidman L, Sjostedt A, Ryden P, et al. Epidemiology and ecology of tularemia in Sweden, 1984-2012. *Emerg Infect Dis* 2015 Jan;21(1):32-39.
- (21) Djordjevic-Spasic M, Potkonjak A, Kostic V, Lako B, Spasic Z. Oropharyngeal tularemia in father and son after consumption of under-cooked rabbit meat. *Scand J Infect Dis* 2011 Dec;43(11-12):977-981.
- (22) Dudarev AA, Dorofeyev VM, Dushkina EV, Alloyarov PR, Chupakhin VS, Sladkova YN, et al. Food and water security issues in Russia III: food- and waterborne diseases in the Russian Arctic, Siberia and the Far East, 2000-2011. *Int J Circumpolar Health* 2013 Dec 9;72:21856.
- (23) Ekdahl K, Twisselmann B. Epidemics of tularaemia in Sweden and Finland. *EuroSurveill*. 2001;5(2):pii=1825. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=1825>
- (24) Eliasson H, Back E. Tularaemia in an emergent area in Sweden: an analysis of 234 cases in five years. *Scand J Infect Dis* 2007;39(10):880-889.
- (25) Eliasson H, Lindback J, Nuorti JP, Arneborn M, Giesecke J, Tegnell A. The 2000 tularemia outbreak: a case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2002 Sep;8(9):956-960.
- (26) Grunow R, Finke EJ. A procedure for differentiating between the intentional release of biological warfare agents and natural outbreaks of disease: its use in

analyzing the tularemia outbreak in Kosovo in 1999 and 2000. *Clin Microbiol Infect* 2002 Aug;8(8):510-521.

(27) Grunow R, Kalaveshi A, Kuhn A, Mulliqi-Osmani G, Ramadani N. Surveillance of tularaemia in Kosovo, 2001 to 2010. *Euro Surveill* 2012 Jul 12;17(28):20217.

(28) Gurcan S. Epidemiology of tularemia. *Balkan Med J* 2014 Mar;31(1):3-10.

(29) Gurcan S, Eskiocak M, Varol G, Uzun C, Tatman-Otkun M, Sakru N, et al. Tularemia re-emerging in European part of Turkey after 60 years. *Jpn J Infect Dis* 2006 Dec;59(6):391-393.

(30) Gurcan S, Karabay O, Karadenizli A, Karagol C, Kantardjiev T, Ivanov IN. Characteristics of the Turkish isolates of *Francisella tularensis*. *Jpn J Infect Dis* 2008 May;61(3):223-225.

(31) Gurcan S, Otkun MT, Otkun M, Arikan OK, Ozer B. An outbreak of tularemia in Western Black Sea region of Turkey. *Yonsei Med J* 2004 Feb 29;45(1):17-22.

(32) Gurycova D. Epidemiologic characteristics of tularemia in Slovakia. *Bratisl Lek Listy* 2006;107(5):224.

(33) Gurycova D. First isolation of *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* in Europe. *Eur J Epidemiol* 1998 Dec;14(8):797-802.

(34) Gutierrez MP, Bratos MA, Garrote JI, Duenas A, Almaraz A, Alamo R, et al. Serologic evidence of human infection by *Francisella tularensis* in the population of Castilla y Leon (Spain) prior to 1997. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003 Mar 20;35(2):165-169.

(35) Gutierrez MP, Orduna A, Duenas A, Bratos MA, Almaraz A, Alamo R, et al. Prevalence of antibodies against *Francisella tularensis* in Castilla y Leon (Spain) before 1997. *Med Clin (Barc)* 2003 Feb 1;120(3):97-98.

(36) Gyuranecz M, Reiczigel J, Krisztalovics K, Monse L, Szabone GK, Szilagyi A, et al. Factors influencing emergence of tularemia, Hungary, 1984-2010. *Emerg Infect Dis* 2012 Aug;18(8):1379-1381.

(37) Hagen IJ, Aandahl E, Hasseltvedt V. Five case histories of tularaemia infection in Oppland and Hedmark Counties, Norway. *Euro Surveill* 2005 Mar 17;10(3):E050317.4.

(38) Helvacı S, Gedikoglu S, Akalin H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur J Epidemiol* 2000 Mar;16(3):271-276.

(39) Hightower J, Kracalik IT, Vydayko N, Goodin D, Glass G, Blackburn JK. Historical distribution and host-vector diversity of *Francisella tularensis*, the causative agent of tularemia, in Ukraine. *Parasit Vectors* 2014 Oct 16;7:453-014-0453-2.

- (40) Hukic M, Numanovic F, Sisirak M, Moro A, Dervovic E, Jakovec S, et al. Surveillance of wildlife zoonotic diseases in the Balkans Region. *Med Glas (Zenica)* 2010 Aug;7(2):96-105.
- (41) Informe de situación y evaluación del riesgo de la tularemia en España. Madrid, Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias; 2013.
- (42) Kantardjiev T, Ivanov I, Velinov T, Padeshki P, Popov B, Nenova R, et al. Tularemia outbreak, Bulgaria, 1997-2005. *Emerg Infect Dis* 2006 Apr;12(4):678-680.
- (43) Karlsson E, Svensson K, Lindgren P, Bystrom M, Sjodin A, Forsman M, et al. The phylogeographic pattern of *Francisella tularensis* in Sweden indicates a Scandinavian origin of Eurosiberian tularaemia. *Environ Microbiol* 2013 Feb;15(2):634-645.
- (44) Kaysser P, Seibold E, Matz-Rensing K, Pfeffer M, Essbauer S, Splettstoesser WD. Re-emergence of tularemia in Germany: presence of *Francisella tularensis* in different rodent species in endemic areas. *BMC Infect Dis* 2008 Nov 17;8:157-2334-8-157.
- (45) Komitova R, Nenova R, Padeshki P, Ivanov I, Popov V, Petrov P. Tularemia in Bulgaria 2003-2004. *J Infect Dev Ctries* 2010 Nov 24;4(11):689-694.
- (46) Kreizinger Z, Hornok S, Dan A, Hresko S, Makrai L, Magyar T, et al. Prevalence of *Francisella tularensis* and *Francisella*-like endosymbionts in the tick population of Hungary and the genetic variability of *Francisella*-like agents. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2013 Mar;13(3):160-163.
- (47) Lang S, Kleines M. Two at one blow: reemergence of tularemia in Upper Austria. *New Microbiol* 2012 Jul;35(3):349-352.
- (48) Larssen KW, Afset JE, Heier BT, Krogh T, Handeland K, Vikoren T, et al. Outbreak of tularaemia in central Norway, January to March 2011. *Euro Surveill* 2011 Mar 31;16(13):19828.
- (49) Larssen KW, Bergh K, Heier BT, Vold L, Afset JE. All-time high tularaemia incidence in Norway in 2011: report from the national surveillance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014 Nov;33(11):1919-1926.
- (50) Leblebicioglu H, Esen S, Turan D, Tanyeri Y, Karadenizli A, Ziyagil F, et al. Outbreak of tularemia: a case-control study and environmental investigation in Turkey. *Int J Infect Dis* 2008 May;12(3):265-269.
- (51) Lohmus M, Janse I, van de Goot F, van Rotterdam BJ. Rodents as potential couriers for bioterrorism agents. *Biosecur Bioterror* 2013 Sep;11 Suppl 1:S247-57.
- (52) Lopes de Carvalho I, Nuncio MS, David de Morais J. Tularemia. *Acta Med Port* 2009 May-Jun;22(3):281-290.
- (53) Lyko C, Chuard C. Tularemia, an emerging disease in Switzerland. *Rev Med Suisse* 2013 Oct 9;9(401):1816-8, 1820.

- (54) Mailles A, Madani N, Maurin M, Garin-Bastuji B, Vaillant V. Unexpected increase of human and animal tularemia cases during winter 2007/2008 in France: Emergence or short-lasting episode? *Med Mal Infect* 2010 May;40(5):279-284.
- (55) Mailles A, Vaillant V. 10 years of surveillance of human tularaemia in France. *Euro Surveill* 2014 Nov 13;19(45):20956.
- (56) Maraha B, Hajer G, Sjodin A, Forsman M, Paauw A, Roeselers G, et al. Indigenous Infection with *Francisella tularensis holarctica* in The Netherlands. *Case Rep Infect Dis* 2013;2013:916985.
- (57) Marinov KT, Georgieva ED, Ivanov IN, Kantardjiev TV. Characterization and genotyping of strains of *Francisella tularensis* isolated in Bulgaria. *J Med Microbiol* 2009 Jan;58(Pt 1):82-85.
- (58) Martin C, Gallardo MT, Mateos L, Vian E, Garcia MJ, Ramos J, et al. Outbreak of tularaemia in Castilla y Leon, Spain. *Euro Surveill* 2007 Nov 8;12(11):E071108.1.
- (59) Maurin M, Pelloux I, Brion JP, Del Bano JN, Picard A. Human tularemia in France, 2006-2010. *Clin Infect Dis* 2011 Nov;53(10):e133-41.
- (60) Meka-Mechenko T, Aikimbayev A, Kunitza T, Ospanov K, Temiralieva G, Dernovaya V, et al. Clinical and epidemiological characteristic of tularemia in Kazakhstan. *Przegl Epidemiol* 2003;57(4):587-591.
- (61) Mengeloglu Z, Duran A, Hakyemez IN, Ocak T, Kucukbayrak A, Karadag M, et al. Evaluation of patients with Tularemia in Bolu province in northwestern Anatolia, Turkey. *J Infect Dev Ctries* 2014 Mar 13;8(3):315-319.
- (62) MERIC M, Sayan M, Dundar D, Willke A. Tularaemia outbreaks in Sakarya, Turkey: case-control and environmental studies. *Singapore Med J* 2010 Aug;51(8):655-659.
- (63) MERIC M, Sayan M, Willke A, Gedikoglu S. A small water-borne tularemia outbreak. *Mikrobiyol Bul* 2008 Jan;42(1):49-59.
- (64) Muller W, Hotzel H, Otto P, Karger A, Bettin B, Bocklisch H, et al. German *Francisella tularensis* isolates from European brown hares (*Lepus europaeus*) reveal genetic and phenotypic diversity. *BMC Microbiol* 2013 Mar 21;13:61-2180-13-61.
- (65) Organización Mundial de la Salud. WHO Guidelines on Tularaemia; World Health Organization 2007.
- (66) Ozdemir D, Sencan I, Annakkaya AN, Karadenizli A, Guclu E, Sert E, et al. Comparison of the 2000 and 2005 outbreaks of tularemia in the Duzce region of Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2007 Feb;60(1):51-52.
- (67) Payne L, Arneborn M, Tegnell A, Giesecke J. Endemic tularemia, Sweden, 2003. *Emerg Infect Dis* 2005 Sep;11(9):1440-1442.

- (68) Perez-Castrillon JL, Bachiller-Luque P, Martin-Luquero M, Mena-Martin FJ, Herreros V. Tularemia epidemic in northwestern Spain: clinical description and therapeutic response. *Clin Infect Dis* 2001 Aug 15;33(4):573-576.
- (69) Pikula J, Treml F, Beklova M, Holesovska Z, Pikulova J. Ecological conditions of natural foci of tularaemia in the Czech Republic. *Eur J Epidemiol* 2003;18(11):1091-1095.
- (70) Pilo P, Johansson A, Frey J. Identification of *Francisella tularensis* cluster in central and western Europe. *Emerg Infect Dis* 2009 Dec;15(12):2049-2051.
- (71) Reintjes R, Dedushaj I, Gjini A, Jorgensen TR, Cotter B, Lieftucht A, et al. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. *Emerg Infect Dis* 2002 Jan;8(1):69-73.
- (72) Revich B, Tokarevich N, Parkinson AJ. Climate change and zoonotic infections in the Russian Arctic. *Int J Circumpolar Health* 2012 Jul 23;71:18792.
- (73) Rijks JM, Kik M, Koene MG, Engelsma MY, van Tulden P, Montizaan MG, et al. Tularaemia in a brown hare (*Lepus europaeus*) in 2013: first case in the Netherlands in 60 years. *Euro Surveill* 2013 Dec 5;18(49):20655.
- (74) Rossow H, Sissonen S, Koskela KA, Kinnunen PM, Hemmila H, Niemimaa J, et al. Detection of *Francisella tularensis* in voles in Finland. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2014 Mar;14(3):193-198.
- (75) Ryden P, Bjork R, Schafer ML, Lundstrom JO, Petersen B, Lindblom A, et al. Outbreaks of tularemia in a boreal forest region depends on mosquito prevalence. *J Infect Dis* 2012 Jan 15;205(2):297-304.
- (76) Ryden P, Sjostedt A, Johansson A. Effects of climate change on tularaemia disease activity in Sweden. *Glob Health Action* 2009 Nov 11;2:10.3402/gha.v2i0.2063.
- (77) Sahin M, Atabay HI, Bicakci Z, Unver A, Otlu S. Outbreaks of tularemia in Turkey. *Kobe J Med Sci* 2007;53(1-2):37-42.
- (78) Schatzle W, Schwenk R. Three cases of tularaemia in southern Baden-Wuerttemberg, Germany, November 2007. *Euro Surveill* 2008 Feb 14;13(7):8037.
- (79) Schubert A, Splettstoesser W, Batzing-Feigenbaum J. Tularaemia in Berlin - two independent cases in travellers returning from central Anatolia, Turkey, February 2011. *Euro Surveill* 2011 May 5;16(18):19860.
- (80) Sencan I, Sahin I, Kaya D, Oksuz S, Ozdemir D, Karabay O. An outbreak of oropharyngeal tularemia with cervical adenopathy predominantly in the left side. *Yonsei Med J* 2009 Feb 28;50(1):50-54.
- (81) Sjostedt A. Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Jun;1105:1-29.

- (82) Spletstoesser WD, Matz-Rensing K, Seibold E, Tomaso H, Al Dahouk S, Grunow R, et al. Re-emergence of *Francisella tularensis* in Germany: fatal tularaemia in a colony of semi-free-living marmosets (*Callithrix jacchus*). *Epidemiol Infect* 2007 Nov;135(8):1256-1265.
- (83) Svensson K, Back E, Eliasson H, Berglund L, Granberg M, Karlsson L, et al. Landscape epidemiology of tularemia outbreaks in Sweden. *Emerg Infect Dis* 2009 Dec;15(12):1937-1947.
- (84) Switaj K, Olszynska-Krowicka M, Zarnowska-Prymek H, Zaborowski P. Tularaemia after tick exposure - typical presentation of rare disease misdiagnosed as atypical presentation of common diseases: a case report. *Cases J* 2009 Jul 31;2:7954-1626-2-7954.
- (85) Tarnvik A, Priebe HS, Grunow R. Tularaemia in Europe: an epidemiological overview. *Scand J Infect Dis* 2004;36(5):350-355.
- (86) Tatman Otkun M, Akcali A, Karadenizli A, Ozbey N, Gazel D, Sener A, et al. Epidemiological evaluation of a rapidly-prevented tularemia outbreak in Canakkale province, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2011 Jan;45(1):48-57.
- (87) Ulu Kilic A, Kilic S, Sencan I, Cicek Senturk G, Gurbuz Y, Tutuncu EE, et al. A water-borne tularemia outbreak caused by *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* in Central Anatolia region. *Mikrobiyol Bul* 2011 Apr;45(2):234-247.
- (88) Unal Yilmaz G, Gurcan S, Ozkan B, Karadenizli A. Investigation of the presence of *Francisella tularensis* by culture, serology and molecular methods in mice of Thrace Region, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2014 Apr;48(2):213-222.
- (89) Uyar M, Cengiz B, Unlu M, Celebi B, Kilic S, Eryilmaz A. Evaluation of the oropharyngeal tularemia cases admitted to our hospital from the provinces of Central Anatolia. *Mikrobiyol Bul* 2011 Jan;45(1):58-66.
- (90) Vaissaire J, Mendy C, Le Doujet C, Le Coustumier A. Tularemia. The disease and its epidemiology in France. *Med Mal Infect* 2005 May;35(5):273-280.
- (91) Vogler AJ, Birdsall DN, Lee J, Vaissaire J, Doujet CL, Lapalus M, et al. Phylogeography of *Francisella tularensis* ssp. *holarctica* in France. *Lett Appl Microbiol* 2011 Feb;52(2):177-180.
- (92) Wik O. Large tularaemia outbreak in Varmland, central Sweden, 2006. *Euro Surveill* 2006 Sep 21;11(9):E060921.1.
- (93) Yanik K, Sariaydin M, Uzun MO, Coban AY, Secilmis H. Seasonal and regional distribution of tularemia cases in Amasya, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2015 Jan;49(1):139-141.
- (94) Yanushevych M, Komorowska-Piotrowska A, Feleszko W. Tularaemia - a forgotten disease? Own experience. *Med Wieku Rozwoj* 2013 Oct-Dec;17(4):355-359.

(95) Yazgi H, Uyanik MH, Ertek M, Kilic S, Kirecci E, Ozden K, et al. Tularemia seroprevalence in the risky population living in both rural and urban areas of Erzurum. Mikrobiyol Bul 2011 Jan;45(1):67-74.

(96) Zajmi D, Berisha M, Kalaveshi A, Begolli I, Ramadani N, Hoxha R. Epidemiological characteristics of tularemia in kosova in the period 2006-2011. Mater Sociomed 2013 Dec;25(4):220-222.