



Universidad de Valladolid

**REVISIÓN DE LA SITUACIÓN
EPIDEMIOLÓGICA ACTUAL Y
CONTEXTO HISTÓRICO DE LA
TULAREMIA EN ESPAÑA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

Valladolid, Junio 2016

Autores: David López Salas y Víctor Mato Jimeno

Tutor: Antonio Orduña Domingo

ÍNDICE

Introducción.....	1
Objetivos.....	1
Material y métodos.....	1
Justificación.....	2
1. Aspectos etiológicos: microbiología.....	2
2. Epidemiología.....	3
• Reservorios de <i>F. tularensis</i>	3
• Mecanismos de transmisión.....	5
• Distribución geográfica mundial.....	6
3. La tularemia en España.....	8
• Brote de 1997-98 (Castilla y León).....	8
• Brote de 1998 (Cuenca).....	9
• Brote de 2007-08 (Castilla y León).....	10
4. Patogenia e inmunidad.....	13
5. Manifestaciones clínicas.....	14
6. Diagnóstico.....	15
7. Tratamiento.....	16
8. Prevención.....	17
Discusión.....	18
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	21

- ANEXO I: TABLAS.

- ANEXO II: FIGURAS

INTRODUCCIÓN

La tularemia es una antropozoonosis causada por *Francisella tularensis*, cuyos principales reservorios en España son los lagomorfos y los roedores. En nuestro país la subespecie *holarctica* (también conocida como *paleartica* o tipo B) es el agente responsable. Es una enfermedad emergente en España, especialmente ligada a la comunidad autónoma de Castilla y León, donde han tenido lugar la mayoría de los casos. Aunque con posterioridad se descubrió que la infección en humanos ya existía en la península ibérica, fue en 1997, tras una epizoonosis de liebres, cuando tuvo lugar el primer brote epidémico con 559 casos confirmados (513 en Castilla y León). En 1998 se notificaron 19 casos en la provincia de Cuenca en relación a la manipulación de cangrejos de río. En 2007, coincidiendo con una plaga de topillos, tuvo lugar el último brote epidémico hasta la fecha, de 507 casos, y que afectó exclusivamente a Castilla y León. Aunque su letalidad y complicaciones son mínimas (ningún fallecido en España), el índice de ingresos ha sido alto debido a la poca experiencia en relación al manejo de esta enfermedad y a la alarma social que siempre se genera en el contexto de una epidemia de estas características.

OBJETIVOS

- 1) Conocer la evolución y distribución de la tularemia humana en España.
- 2) Contextualizar la situación en España con el resto del mundo.
- 3) Revisar de forma actualizada los aspectos relevantes de la enfermedad: microbiología, patogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento.
- 4) Describir los distintos métodos para el control de las poblaciones de reservorios, de cara a prevenir futuros brotes epidémicos en España.

MATERIAL Y MÉTODOS

1) Documentación a través de la bibliografía, a partir de bases de datos, revistas especializadas y manuales de microbiología. La base de datos utilizada principalmente fue *PubMed* con las palabras clave “tularemia” AND “Spain”. El manual de referencia ha sido *Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades infecciosas: principios y práctica, 8ª edición.*

2) Documentación a través de la información existente en los registros del Ministerio de Sanidad, Consejería de Sanidad de Castilla y León, Instituto Nacional de Estadística y artículos de prensa. Búsqueda en WEB oficiales.

JUSTIFICACIÓN

La elección de la tularemia como tema para el Trabajo de Fin de Grado se basa en la relevancia que ha adquirido en nuestra comunidad autónoma en las dos últimas décadas, donde se han registrado dos de los brotes epidémicos más importantes a nivel mundial. Entre las dos epidemias de tularemia que han tenido lugar en nuestro país, más del 95% de las notificaciones se han registrado en Castilla y León, con especial afectación en la comarca de Tierra de Campos. Por otro lado, en España no se había declarado ningún caso confirmado de tularemia hasta 1997, circunstancia que favorece la escasez de estudios de investigación de la enfermedad.

Se espera que en un futuro próximo puedan tener lugar situaciones similares a las vividas en el pasado, y cobra especial importancia el conocimiento de la enfermedad, su epidemiología y la prevención de la misma.

1. ASPECTOS ETIOLÓGICOS: MICROBIOLOGÍA

El microorganismo causal de la tularemia es la bacteria de la especie *Francisella tularensis*. Esta especie se caracteriza por ser un cocobacilo gramnegativo pequeño, aerobio, catalasa positivo y pleomorfo. Pertenece a la familia *Francisellaceae*, la cual está constituida por tres especies dentro del género *Francisella* (*F. hispaniensis*, *F. philomiragia* y *F. tularensis*). De ellas, la principal causante de enfermedad en el hombre es *F. tularensis*, que incluye cuatro subespecies (*tularensis*, *holarctica*, *novicida* y *mediasiatica*), capaces todas ellas de causar enfermedad en humanos, siendo las subespecies *tularensis* y *holarctica* las únicas frecuentes.

F. tularensis subespecie *tularensis* (tipo A de Jellison) es la causante de la mayor parte de los casos a nivel global. Se distribuye principalmente por Norteamérica pero también se ha aislado en Europa. Es la especie con mayor virulencia y sin tratamiento origina una letalidad del 30%.

F. tularensis subespecie *holarctica* (tipo B de Jellison) tiene una localización más extensa, sobre todo en Asia y Europa. Su virulencia es menor, tanto en los animales reservorios como en humanos, con una tasa de letalidad próxima a cero. Hasta el momento es la única que se ha aislado en España.

Es una bacteria muy resistente en el medio ambiente (puede sobrevivir durante largos períodos de tiempo en el agua, barro y cadáveres de animales), y se caracteriza por ser muy exigente para su aislamiento y crecimiento en medios artificiales. Para ello precisa cisteína o cistina (u otra fuente de sulfhidrilo) y en consecuencia no crece en los medios sólidos habituales o en medios selectivos para gramnegativos. La temperatura óptima de incubación es de 35°C. Se sospecha el aislamiento de una bacteria del género *Francisella* ante la presencia de un cocobacilo gramnegativo de crecimiento lento (48-72 horas), que no se tiñe bien y que se aísla en agar chocolate y crece mal, o no crece, en agar sangre¹ (**figura 1**). Se puede aislar con dificultad en las úlceras y mediante hemocultivo en las fases precoces de la enfermedad, antes de la aparición de anticuerpos.

2. EPIDEMIOLOGÍA

• Los reservorios de *F. tularensis*

Es una zoonosis que puede infectar a un elevado número de animales vertebrados e invertebrados, pero en cada región geográfica no más de una docena¹ de especies son necesarias para su ecología. Típicamente sus reservorios son los lagomorfos (liebres y conejos) y los roedores. En Europa tienen mayor importancia las liebres, los ratones de campo y hámsteres. En América, además de las liebres y los ratones, destacan las ardillas, los castores y las ratas almizcleras. Estas especies se infectan fácilmente y presentan un alto porcentaje de letalidad, permaneciendo los cadáveres como fuente de infección durante varios meses. La densidad de población de lagomorfos y roedores fluctúa a lo largo del año de forma estacional, incrementándose en los meses cálidos y disminuyendo durante el invierno. En ocasiones el crecimiento estival de los reservorios (liebres o múridos) es desmedido y da lugar a plagas, favoreciendo epizoonosis, que en muchas ocasiones son la antesala de un brote en humanos². Las variaciones poblacionales de los reservorios son de

vital importancia en la aparición de brotes epidémicos humanos, por lo que su control constituye una parte indispensable en la prevención de nuevos brotes.

En zonas endémicas pueden aparecer brotes periódicos en ciclos anuales o de mayor duración. En España el principal factor que favorece la aparición de brotes son las explosiones demográficas de animales hospedadores.

Tanto herbívoros como carnívoros pueden infectarse con *F. tularensis*. Los animales herbívoros pueden actuar como reservorio de la bacteria, debido fundamentalmente a que presentan una baja letalidad. Por el contrario los carnívoros como perros y gatos necesitan inóculos mayores para desarrollar la tularemia y no es frecuente que desarrollen bacteriemia o clínica.

En nuestro país únicamente se ha aislado la subespecie *holarctica*³, de menor morbilidad que la subespecie *tularensis*, tanto en humanos como en animales. Esto implica una mayor prevalencia de la enfermedad en los reservorios, dado que la tasa de letalidad es baja. Los lagomorfos y los topillos son los principales implicados en la perpetuación de la enfermedad en nuestro área geográfica, las liebres como reservorio primordial y los topillos como detonante de las epidemias. Así, en Castilla y León la epidemia de 1997-98 fue originada por liebres (*Lepus europaeus*), y en 2007-08 fue precedida por una plaga de topillos (*Microtus arvalis*) (**figura 2**). Mientras que las poblaciones de lagomorfos sufren variaciones sutiles, las de topillos sufren explosiones demográficas de gran repercusión, llegando a constituir verdaderas plagas. Desde la década de 1980 se vienen observando estas plagas con un patrón de entre 3 y 5 años⁴, motivado por el aumento de explotaciones agrícolas de regadío en detrimento de los cereales, históricamente más cuantiosos en la meseta castellana⁵. En condiciones normales los topillos no superan los 5-10 por hectárea, pero en estas ocasiones pueden superar los 1.000 por hectárea, lo que contribuye a aumentar las posibilidades de contagio a humanos.

• **Mecanismos de transmisión**

La tularemia se puede transmitir al ser humano por contacto directo, por vía aérea, por vía digestiva o mediante vectores. A nivel global, el ser humano adquiere la infección la mayoría de las veces a través de vectores (garrapatas y tábanos son más comunes en Norteamérica y mosquitos en Europa) o mediante contacto con animales o con sus productos contaminados. En nuestro medio la transmisión por vía aérea constituye un mecanismo de contagio importante. Hay que destacar que la transmisión entre humano no ha sido descrita y por ello los pacientes de tularemia no requieren medidas de aislamiento especial.

La enfermedad ha afectado característicamente a cazadores de lagomorfos, a las personas que se encargan de desollar al animal y a las que ingirieron la carne poco cocinada, incluso a pesar de estar previamente congelada. Desde el punto de vista epidemiológico, cuando la fuente de infección es la liebre se presenta habitualmente como casos esporádicos, causantes de la casuística interepidémica, si bien como sucedió en Castilla y León en 1997-98 puede aparecer como brote epidémico.

La transmisión a partir de roedores infectados constituye un importante mecanismo de infección humana. El hombre se puede infectar por contacto directo con los roedores o mediante vegetales o utensilios contaminados. Por otra parte, las heces y los cadáveres de animales muertos de tularemia pueden provocar la infección humana en forma de aerosoles, principalmente en situaciones de cosecha de cultivos cuando hay grandes poblaciones de reservorios. Este tipo de transmisión origina la mayor parte de casos de tularemia neumónica, que en algunas epidemias ha representado hasta el 20% del total de notificaciones.

La infección al ser humano a partir de otros animales es posible, incluso animales domésticos, pero actualmente en nuestro país carece de relevancia.

El agua puede contaminarse a partir de las heces y cadáveres de los reservorios infectados, y posteriormente contagiar al ser humano. Un claro ejemplo es el brote de Cuenca en 1998, asociado a la manipulación de

cangrejos de río. Esto se debe fundamentalmente a la capacidad de supervivencia de *Francisella* en el interior de las amebas de vida libre, las cuales pueden vivir en los caparazones de los cangrejos.

Los insectos juegan un papel muy importante en la transmisión de la tularemia al hombre. El vector más importante es la garrapata, por encima de los mosquitos, tábanos, pulgas o piojos. Diferentes tipos de garrapata (*Dermacentor*, *Ixodes*, *Amblyomma* etc.) son capaces de vehicular la bacteria hasta el ser humano. La principal característica que hace de la garrapata el vector primordial de *Francisella tularensis* es su elevado tiempo de vida (alrededor de 2 años) y la capacidad de transmitir la infección a su descendencia, lo que le convierte en un auténtico reservorio³. Su reproducción aumenta en los meses cálidos, coincidiendo con el mayor número de salidas al campo. A pesar de ello, en España no es uno de los principales medios de transmisión. Si bien no es una muestra muy representativa, en un estudio realizado en el brote de 2007 se capturaron 51 garrapatas en Castilla y León resultando todas ellas negativas para *F. tularensis*³.

• Distribución geográfica mundial

La tularemia se extiende de forma característica en el hemisferio norte, con predominio entre los 30° y 71° latitud norte¹ (**figura 3**). Destaca su ausencia en África, Sudamérica, Australia y Reino Unido. En 2003 se notifica el primer caso en Australia, por un microorganismo similar a *F. tularensis* subesp. *novocida*⁶.

En Estados Unidos la incidencia es baja y estable, y predomina en los estados de Arkansas, Missouri, Oklahoma y en menor medida Kansas, Dakota del Sur o California. En dos tercios de los casos la subespecie implicada es *tularensis*, y el mecanismo de transmisión más común es la picadura de garrapatas u otros artrópodos. Llama la atención el caso de Martha's Vineyard⁷ (isla perteneciente al estado de Massachusetts), donde entre 2000 y 2009 se notificaron 90 casos, la mayor parte neumónicos. Tras estudiar las garrapatas se observó que un 3,4% estaban infectadas. Se concluyó que actuaban como reservorio, inoculando la bacteria a diversos animales que diseminaban el agente en sus heces y que posteriormente era inhalado por los humanos.

En Europa, en los países escandinavos⁸ despuntan las tasas de incidencia de tularemia, siendo el mosquito el vector fundamental y la ulceroganglionar su forma de presentación más común en Suecia⁹ y Finlandia¹⁰. En cambio, en Noruega¹¹ la forma clínica principal es la orofaríngea, debido a la ingesta de agua contaminada. Además en el año 2000 tuvo lugar en Suecia un brote epidémico de gran magnitud (270 casos)¹². Los países del este de Europa (sobre todo República Checa, Hungría, Bulgaria y Serbia) también tienen unas incidencias superiores al resto de países europeos⁸. En República Checa y Hungría los casos se asocian a contacto directo con liebres y a picaduras de garrapatas, por ello la forma clínica más habitual es la ulceroganglionar. Por el contrario, en Bulgaria y Serbia la infección se transmite al hombre a partir de aguas contaminadas, dando lugar a una forma clínica orofaríngea. En estos países, donde la tularemia se considera una enfermedad endémica, han tenido lugar brotes epidémicos además de los casos notificados de forma esporádica. En la **TABLA 1** se sintetizan las características de tularemia en los países europeos más afectados por la enfermedad.

Por otra parte destacan epidemias que han afectado a naciones hasta ese momento libres de la enfermedad, como Kosovo en el año 2000 (327 casos en relación a las malas condiciones higiénicas y aumento de población de roedores consecuencia de la posguerra)¹³, España (Castilla y León 1997 y 2007 y Cuenca 1998) o Turquía¹⁴, donde actualmente se considera una enfermedad emergente asociada a la ingesta de agua contaminada. En Rusia han disminuido enormemente las notificaciones en comparación con el pasado (100.000 anuales en la U.R.S.S²).

En el continente asiático, *F. tularensis* subespecie *holarctica* es la causante de la mayor parte de los casos. Turkmenistán y Kazajistán son focos endémicos importantes y son los únicos lugares donde se ha aislado *F. tularensis* subespecie *mediasiatica*². La virulencia de la subespecie *mediasiatica* es moderada, similar a *holarctica*. La parte oriental de Rusia también es una zona endémica de tularemia. Además, se reportan casos regularmente en las regiones del norte de China y en Japón².

3. LA TULAREMIA EN ESPAÑA

• Brote de 1997-98 (Castilla y León)

La tularemia era una enfermedad desconocida en nuestro país hasta 1997. Estudios retrospectivos posteriores probaron la existencia de sujetos con títulos elevados de anticuerpos frente a *F. tularensis* anteriores al primer caso oficial. Gutiérrez et al.¹⁵ demostraron, mediante un estudio de prevalencia de anticuerpos frente a *F. tularensis*, la existencia de 9 sueros positivos de los 4.825 recogidos de una muestra de población representativa de Castilla y León, entre abril de 1996 y abril de 1997. Asimismo, Campos et al.¹⁶ certificaron la serología positiva en una muestra tomada en 1998 de una mujer con síntomas y antecedentes epidemiológicos compatibles con tularemia en enero de 1996, sin diagnóstico preciso en esa fecha. También se ha descrito un caso sospechoso transmitido por garrapatas en 1994¹⁷.

El primer caso oficial en humanos data de noviembre de 1997. La epidemia que sobrevino tras este primer paciente contabilizó 559 casos (a fecha del 2 de abril de 1998) y afectó a 10 Comunidades Autónomas, aunque sin lugar a dudas Castilla y León, con 513 casos, fue la principal afectada. La incidencia durante el brote fue de 20,6 por cada 100.000 habitantes (**figura 4**). El resto de notificaciones se repartieron entre País Vasco (25), Asturias (6), Cantabria (4), Navarra y Madrid (3), Galicia (2) y Cataluña, Comunidad Valenciana y La Rioja (1)¹⁸. La **TABLA 2** refleja el número de casos por Comunidad Autónoma y la incidencia el año del brote. Por otro lado, el origen de dicho brote se inició en nuestra comunidad, en el contexto de una epizoonosis que afectó a las liebres y que dejó entre 15.000 y 20.000 animales muertos en Tierra de Campos³ (comarca que engloba territorios de Palencia, Valladolid, Zamora y León).

Los criterios diagnósticos de laboratorio que se utilizaron durante la epidemia son los siguientes¹⁸:

♦ Presunción: títulos elevados de anticuerpos séricos frente a *F. tularensis* (título de microaglutinación ≥ 128) o detección del cocobacilo en una muestra por inmunofluorescencia.

◆ Confirmación: aislamiento de *F. tularensis* en una muestra clínica o seroconversión de título de anticuerpos.

Se definió como caso probable aquel con clínica compatible y criterios diagnósticos de laboratorio de presunción, y como caso confirmado aquel con clínica compatible y criterios de laboratorio de confirmación. Los 559 casos oficiales se desglosan en 101 sospechosos (únicamente criterios clínicos y/o epidemiológicos) de los cuales 92 fueron en Castilla y León, 390 casos probables (368 en Castilla y León) y 66 confirmados (53 en Castilla y León).

La información que podemos obtener es muy reducida si la comparamos con el brote de 2007, debido entre otras cosas a que la tularemia no constaba en los protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Los datos oficiales del brote de 1997 provienen de 46 encuestas realizadas a pacientes por el Servicio de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León¹⁸. Enfermaron el mismo número de hombres y mujeres (23), con un rango de edad comprendido entre los 31 y 64 años. La forma clínica principal fue la ulceroganglionar (71%), lo que se explica por el hecho de que todos los encuestados presentaban antecedentes de manipulación de liebres procedentes de la caza en territorio castellanoleonés. Por el contrario, ninguno de ellos refirió picaduras de garrapatas. A pesar de que en la mayor parte de los casos la enfermedad fue de escasa gravedad y las complicaciones fueron excepcionales, el índice de hospitalización fue alto, consecuencia del desconocimiento de la tularemia y la alarma social generada. Entre todos los casos no hubo ningún fallecimiento.

• Brote de 1998 (Cuenca)

Un año después del brote de Castilla y León asociado a las liebres, en 1998 se produce un nuevo brote de infección por *F. tularensis* subespecie *holarctica*. Esta vez se asocia a la pesca de cangrejos de río en Moncalvillo de Huete (Cuenca), a orillas del Río Mayor¹⁹.

Se consideró como caso confirmado aquel que presentase una clínica compatible (todas las formas fueron ulceroganglionares²⁰), con un resultado de laboratorio positivo (seroconversión o título único de anticuerpos $\geq 1:128$ determinado por microaglutinación o mediante una PCR positiva). 19 pacientes

fueron diagnosticados, 11 hombres y 8 mujeres, con una media de edad de 59,1 años (rango 38-75). Todos habían tenido contacto con cangrejos de río pescados entre el 13 y el 31 de julio. Un estudio de casos y controles¹⁹ relacionó las lesiones durante la manipulación de los cangrejos con una mayor incidencia de tularemia. Estamos ante un caso curioso, ya que en estas situaciones la forma clínica de presentación suele ser la orofaríngea, por la ingesta de agua contaminada, sin embargo fue la ulceroganglionar.

Se tomaron distintas muestras para analizar: de cangrejos pescados por uno de los enfermos, de cangrejos recogidos de nuevo del río, de agua de una depuradora a 15 km río arriba de la zona de pesca, de agua en distintas zonas del río y de distintas especies animales de la zona, como liebres, musarañas, ratones, topillos y ovejas. La presencia de *F. tularensis* sólo se demostró en los cangrejos que conservaba el enfermo y en la depuradora. Esto, sumado a que la única forma clínica fue la ulceroganglionar, nos lleva a pensar que la contaminación ocurrió en el agua y barro del río, y que la transmisión a humanos se debió al contacto de lesiones cutáneas con los caparzones contaminados del cangrejo. Esto se debe a que *F. tularensis* se comporta como intracelular facultativo y sobrevive y multiplica en el interior de las amebas de vida libre. Éstas se desarrollan y viven en los caparzones de los cangrejos. El hecho de que el resto de muestras resultaran negativas sugiere que la contaminación del río fue limitada en el tiempo y en un tramo corto.

• Brote de 2007-08 (Castilla y León)

A pesar de que la tularemia no se incluyó en la lista de Enfermedades de Declaración Obligatoria hasta 2011²¹, la información que podemos encontrar del brote que tuvo lugar este año es mucho más detallada que en el caso de su predecesor. En la última semana de junio de 2007 se notificaron nueve casos clínicos catalogados como “fiebre de origen desconocido” en la Zona Básica de Salud de Paredes de Nava (Palencia). Llamó la atención que todos ellos tenían contacto con el medio rural. Casos similares estaban teniendo lugar en otros puntos de la Comunidad, tales como León y Zamora. Tras los estudios pertinentes se reveló que se trataba de casos de tularemia.

En base al “*Manual de Notificación. Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria*”, elaborado por la Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León se define caso confirmado aquel compatible con la definición clínica de caso (cualquiera de las formas clínicas) y al menos uno de los criterios diagnósticos de laboratorio. Estos criterios incluyen el aislamiento de *F. tularensis* en la muestra clínica, su detección mediante PCR o la seroconversión de los títulos de anticuerpos (elevación cuatro veces, o más, entre las muestras obtenidas en la fase aguda y convalecencia²²).

En 2007 se contabilizaron en total 507 casos confirmados, de los cuales el 90% ocurrieron entre la semana 25 (18 de junio) y la semana 43 (22 de octubre), con un pico de incidencia entre las semanas 26 (25 de junio) y 33 (18 de agosto), período en el que se comunicaron el 59,5% de los casos²³. La provincia más afectada fue Palencia, con un total de 278 casos confirmados, seguida de Zamora (69), Valladolid (61), León (49), Burgos (30), Soria (9), Salamanca (8), Ávila (2) y Segovia (1) (**figura 5**). El noroeste de la Comunidad fue el área con mayor número de casos, mientras que Ávila, Segovia y Salamanca fueron las provincias menos afectadas. La **TABLA 3** refleja el número de casos por provincia y la incidencia de tularemia el año del brote. En cuanto a las características de los pacientes, el 80,08% de los enfermos fueron varones, con una media de edad de 51,55 años (**figura 6**). El 87,5% de los contagiados eran mayores de 35 años. El ingreso hospitalario únicamente fue necesario en un 30,2% de los pacientes, siendo el resto tratados de forma ambulatoria. La respuesta fue satisfactoria en la mayoría de los casos, apareciendo en muy pocas ocasiones complicaciones tales como astenia, abscesificación de adenopatías, artralgias o adenopatías permanentes. Los antibióticos más utilizados²³ fueron ciprofloxacino 750 mg cada 12 horas y doxiciclina 100 mg cada 12 horas, ambos durante 10-14 días.

Al contrario que en 1997, la forma clínica más frecuente fue la tifoídica (58,97%), claro indicio de que el mecanismo más común de adquisición fue la inhalación de aerosoles contaminados. Si sumamos los casos de forma neumónica (7,89%), el 66,86% de los enfermos habrían contraído la infección mediante esta vía. La forma ulceroganglionar y ganglionar, indicativas de una

vía de transmisión por contacto, sumaron el 27,22%, siendo las restantes formas clínicas prácticamente desestimables^{22,23} (**figura 7**).

Si atendemos a los antecedentes epidemiológicos, el principal factor que se asocia a la infección es la profesión relacionada con el medio ambiente (agricultores, jardineros, limpieza de cunetas etc.) con un 34,91%. Le siguen el contacto con roedores (24,26%) y la exposición frecuente a otros animales vivos (19,72%). Otros antecedentes de menor importancia son la manipulación de cangrejos de río, las salidas al campo y las picaduras de garrapata. En este brote cabe destacar que la manipulación de liebres se registró en un 6,51% de los infectados^{22,23} (**figura 8**).

Como se ha comentado anteriormente, esta epidemia está íntimamente ligada a una plaga de topillos que tuvo lugar ese mismo verano. Las condiciones climáticas (un invierno suave), sumadas a una progresiva sustitución de las tierras de secano tradicionales por cultivos de regadío, favorecieron una desmesurada proliferación del topillo. Se contabilizaron 1.350 topillos por hectárea, de los cuales el 2% se hallaba infectado por *F. tularensis*, cuando la densidad habitual no supera los 5-10 por hectárea y su prevalencia de infección es prácticamente cero (CyL 2011)³. Durante este brote se registró una prevalencia de liebres afectadas del 34% (IC 95% 24-45), cifras superiores a las medidas otros años. A pesar de ello, su implicación en la transmisión fue de menor importancia. Se estudiaron también muestras de cangrejos de río, agua y garrapatas, resultando negativas³.

En esta epidemia la forma de transmisión aérea constituyó el principal mecanismo de contagio. En diversas tareas agrícolas (como la cosecha) se liberan productos animales contaminados (a partir de heces y cadáveres de topillos) en forma de aerosoles, pudiendo infectar a los seres humanos por inhalación. Por ello, las personas cuya profesión se relaciona con estas tareas tienen una probabilidad mucho mayor de contraer la enfermedad, pero cualquier persona en contacto con el medio ambiente está expuesta.

En 2008 se mantuvo la tendencia del brote iniciado en 2007. Se notificaron 109 casos en Castilla y León²⁴, la mayoría en la primera mitad del año.

Palencia fue la provincia con mayor número de casos registrados (36), seguida de Zamora (24), Burgos (17), León (14), Valladolid (8), Salamanca (7), Soria (2) y Ávila (1). En Segovia no tuvo lugar ningún caso. El sexo predominante fue el masculino (66 casos, 60,55%), y la media de edad se situó en 49,8 años, con el 47,7% de los casos comprendidos en el intervalo 41-60 años y el 75,22% entre 31-70 años. De la misma forma que en 2007, predominó la transmisión por vía aérea frente al contacto directo, y la forma tifoídica fue la más frecuente (27,52%). Le siguieron la forma clínica ganglionar (19,27%), ulceroganglionar (11,93%) y neumónica (11,93%). La excepción fue la provincia de León, donde la mayor parte de los casos fueron ganglionares y ulceroganglionares. En cuanto a los factores de exposición, el más destacado, al igual que en 2007, fue realizar labores de agricultura y jardinería (31,58%), seguido de la manipulación y/o despellejamiento de liebres (30,53%).

Un dato importante a señalar es el origen de la cepa que causó este segundo brote en Castilla y León. Ariza-Miguel et al.²⁵ demostraron que las muestras de bacteria tomadas durante el segundo brote tenían el mismo genotipo que las muestras recogidas durante el primero. Esto significa que la reaparición de la tularemia en España no fue por reintroducción de nuevas cepas, sino por la persistencia de los reservorios locales.

4. PATOGENIA E INMUNIDAD

F. tularensis es una de las bacterias con mayor capacidad infectante, siendo considerada por ello una potencial arma biológica. Su dosis infectiva depende de la vía de entrada. Por vía intradérmica o inhalada son necesarios 10-50 microorganismos, mientras que si se ingiere la dosis infectante asciende a 10^8 . La subespecie *tularensis* es la más patógena, y provoca una enfermedad más grave que las subespecies *holarctica*, *novicida* y *mediasiatica*¹.

Tras la inoculación se produce una respuesta inflamatoria aguda, con necrosis y degeneración celular en la puerta de entrada, y si avanza, venas y arterias adyacentes pueden trombosarse. Los microorganismos suelen estar presentes dentro de este tejido necrótico²⁶. Se llegan a formar granulomas que pueden caseificarse y confundirse con lesiones de tuberculosis.

F. tularensis es un parásito intracelular facultativo, por lo que puede permanecer latente en los tejidos durante largo tiempo, siendo los macrófagos el lugar principal de supervivencia y replicación. Puede permanecer en el interior de células del hígado u otros órganos, protegiéndose de las defensas del huésped y garantizando su crecimiento. El microorganismo circulante puede ser captado por leucocitos. De esta forma es capaz de evadirse de los mecanismos defensivos intracelulares de los fagocitos y elude las defensas humorales innatas y específicas y los antibióticos. Esta supervivencia intracelular puede dar lugar a un nuevo ciclo de reinfección. Además utiliza diversos mecanismos para sortear las defensas humorales y celulares. En el medio extracelular resiste la lisis por el complemento. Intracelularmente tiene múltiples vías de escape de los mecanismos bactericidas, como la fuga del fagosoma, la inactivación del inflamosoma, la activación alternativa de macrófagos y la resistencia a la destrucción por péptidos antimicrobianos celulares. También tiene la capacidad de inhibir el IFN gamma.

En cuanto a la inmunidad generada por *F. tularensis*, la respuesta inmunitaria humoral se establece entre la 2ª y 3ª semana con la aparición casi simultánea de IgM, IgG e IgA. La inmunidad celular es necesaria para superar completamente la infección y se inicia una semana antes de la aparición de anticuerpos. La infección natural en humanos provoca una memoria duradera en linfocitos CD4 y CD8, de modo que la reinfección es muy poco común²⁷.

5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clínica de la infección por *F. tularensis* depende de la virulencia del microorganismo, la puerta de entrada, la extensión sistémica y la inmunidad del huésped. El período de incubación medio es de 3-5 días¹. La clínica se inicia de forma abrupta con un síndrome pseudogripal. La fiebre suele durar varios días, remite un intervalo corto de tiempo y después recidiva. En la **TABLA 4** se sintetizan las principales formas clínicas de la tularemia.

Las complicaciones más frecuentes son la supuración de ganglios linfáticos y la astenia persistente, que pueden aparecer incluso tras el tratamiento antibiótico correcto. Otras complicaciones en situaciones de enfermedad grave

pueden ser: coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, rhabdomiólisis, ictericia y hepatitis. Aun así, desde que se dispone del tratamiento con antibióticos estas complicaciones son muy infrecuentes.

Las características que se asocian a peor pronóstico²⁸ son: edad elevada, enfermedades coexistentes graves, síntomas de duración mayor o igual a un mes previo al tratamiento antibiótico, enfermedad pleuropulmonar importante, forma tifoídica, subespecie *tularensis*, insuficiencia renal, diagnóstico tardío y tratamiento inapropiado. Las tasas de mortalidad en la era antibiótica son del 4% o menos, pero previamente llegaron a ser hasta del 60%²⁹.

6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de tularemia se basa en último término en la sospecha clínica y las pruebas microbiológicas, dado que las pruebas de rutina de laboratorio suelen aportar datos inespecíficos. Por su peligro potencial, el personal de laboratorio debe ser notificado ante la sospecha de tularemia.

El microorganismo rara vez se visualiza en preparaciones teñidas con Gram o en muestras de biopsia tisular, y no crece en los medios de cultivo de rutina. Precisa medios enriquecidos como agar chocolate con cisteína o cistina (radicales S) y otros factores de crecimiento, en los cuales tarda en crecer aproximadamente 48 horas. Puede aislarse en muestras de distintos fluidos corporales cuando se cultivan en medios que sustenten su crecimiento. Una buena herramienta para aislar *Francisella* es el hemocultivo, ya que en transcurso de la enfermedad, en particular en las formas neumónicas y tifoídicas, existe un período bacteriémico. Una vez que aparecen los anticuerpos específicos en circulación no es posible aislar *Francisella*.

Dentro de los métodos de diagnóstico rápido se dispone de la prueba de anticuerpos fluorescentes directos (AFD) y el análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El empleo de análisis por PCR es interesante porque los cultivos suelen ser negativos, el aislamiento microbiológico estándar es peligroso para los trabajadores de laboratorio y la confirmación de diagnóstico por serología tiene lugar entre 7 y 15 días después de la aparición de los síntomas.

Los estudios serológicos siguen siendo el método más empleado para confirmar la enfermedad¹ (**figura 9**). Los métodos más usados son la aglutinación en tubo y la microaglutinación (el método de mayor sensibilidad es la microagultinación). Los títulos de aglutinación en tubo estándar son negativos la primera semana, suelen positivizarse tras 2 semanas y alcanzan el máximo en 4-5 semanas. Los títulos pueden persistir incluso pasados 10 años desde la infección, razón por la cual el diagnóstico serológico definitivo requiere un aumento del título de 4 veces o más entre las muestras tomadas al inicio de la clínica y 10-15 días después.

7. TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico de elección, en todas las formas clínicas de tularemia excepto la meningitis, es la estreptomicina¹, siendo la gentamicina una alternativa eficaz. La dosis eficaz de estreptomicina es de 10 mg/kg i.m. cada 12 horas, durante 7-14 días. Dosis superiores a 2 g/día no son aconsejables. La gentamicina se pauta a razón de 5 mg/kg/día i.m. o i.v., en tomas cada 8 horas y durante 7-10 días. En niños se sigue la misma pauta con estreptomicina pero con 15 mg/kg, y en cuanto a la gentamicina, 2,5 mg/kg cada 8-12 horas. Ninguno de los dos antibióticos atraviesa bien la barrera hematoencefálica. A pesar de que los aminoglucósidos han sido históricamente el tratamiento de elección, en la actualidad se reservan para los casos graves³⁰ debido a sus efectos secundarios (ototoxicidad y nefrotoxicidad).

En caso de enfermedad leve a moderada, tanto en adultos como niños, se prefiere el tratamiento por vía oral; ciprofloxacino 500 mg o doxiclina 100 mg, ambos cada 12 horas durante 14 días. Algunos autores han considerado las quinolonas de elección en adultos con enfermedad leve a moderada causada por el subtipo *holarctica*³¹, la única subespecie aislada en España y la más habitual en el resto de Europa. En edad pediátrica, en casos de enfermedad leve, se usa doxiciclina 2-4 mg/kg/día 14 días.

Existen ligeras diferencias en cuanto al tratamiento en los tres brotes ocurridos en nuestro país. En 1997-98 el antibiótico más utilizado fue la estreptomicina intramuscular 1 g cada 24 horas o 500 mg cada 12 horas

durante 7-10 días (Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid)³². También se usaron, en menor número de pacientes, ciprofloxacino v.o. 750 mg cada 12 horas durante 14-28 días y doxiciclina v.o. 100 mg cada 12 horas durante 14 días. El ciprofloxacino fue el antibiótico con mayor tasa de éxito (95.5%). En el brote de Cuenca (1998) la mayor parte de pacientes recibieron doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante 45 días, con un solo caso de recidiva tras el tratamiento²⁰. En el brote de 2007-08, los tratamientos más usados fueron ciprofloxacino v.o. 750 mg cada 12 horas y doxiciclina v.o. 100 mg cada 12 horas durante 10-14 días²³.

8. PREVENCIÓN

Es de capital importancia el control de los reservorios para prevenir epidemias en el futuro, ya que los brotes están íntimamente ligados a las fluctuaciones en las poblaciones de dichos reservorios (lagomorfos, roedores, otros mamíferos o cangrejos de río). Además, el agente patógeno se adapta con facilidad a distintos medios e infecta al humano de formas diversas, complicando su control. Para lograrlo se necesita un trabajo coordinado de las instituciones sanitarias, veterinarias, agrícolas y de los cazadores, haciendo necesario un plan de acción integral y multisectorial³ que involucre a los sectores citados. Igualmente son necesarios nuevos estudios de investigación que ahonden en las características de la bacteria y sus reservorios, los mecanismos de transmisión y la epidemiología de la enfermedad.

El topillo es el principal reservorio sobre el que hay que actuar, ya que en España las epidemias en humanos están íntimamente ligadas a las explosiones demográficas de *Microtus arvalis*, que vienen ocurriendo en ciclos de 3-5 años. En respuesta a la plaga de topillos de 2007, la Junta de Castilla y León tomó distintas medidas, entre las que destacan el uso de rodenticidas (clorfacinona), control del hábitat del topillo mediante limpieza de cunetas y quema de rastrojos y destrucción de las huras mediante arado profundo (>20 cm). Además tienen un papel esencial en el control de las poblaciones del topillo las bajas temperaturas y la intervención de depredadores naturales como aves de presa o carnívoros salvajes. El 9 de abril de 2008, el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación publicó en el Boletín Oficial del Estado³³

un programa nacional para el control de plagas del topillo de campo que incluía medidas similares a las utilizadas en Castilla y León en la plaga de 2007.

Respecto a la prevención del contagio a la población general, y en especial a los grupos de riesgo (cazadores, agricultores, jardineros etc.), se recomiendan diversas medidas. Es esencial evitar el contacto con animales salvajes, en nuestro ambiente principalmente liebres y topillos, especialmente si presentan comportamientos atípicos, y no manipularlos o desollarlos sin guantes, mascarilla o protección ocular. Además, cuando se trate de piezas de caza deberán cocinarse adecuadamente. Durante la cosecha los agricultores también deberían usar medidas de protección para evitar la exposición a nubes de polvo que puedan estar contaminadas. Las aguas no potabilizadas deben evitarse, de la misma forma que es fundamental el tratamiento de las aguas comunitarias. La ropa ajustada y los repelentes químicos son de ayuda para impedir las picaduras de garrapatas, aunque en nuestro medio no es frecuente la transmisión al ser humano a través de vectores³⁴.

Actualmente existe una vacuna frente a la tularemia, basada en una cepa atenuada de *F. tularensis* subsp. *holarctica* (LVS – Live Vaccine Strain). Esta vacuna no está aprobada debido a su baja eficacia y a las dudas sobre su estabilidad. En el pasado, la vacunación se planteaba en personas que trabajaban con *F. tularensis* y en aquellas en contacto laboral reiterado con el microorganismo¹. En estos momentos existen numerosos estudios abiertos en búsqueda de una vacuna eficaz, especialmente frente a *F. tularensis* subsp. *tularensis*, ya que es la subespecie que más se relaciona con el riesgo bioterrorista. Aunque a día de hoy no haya ninguna aprobada, es probable que próximamente se consiga desarrollar una vacuna eficaz³⁵.

DISCUSIÓN

La tularemia era una enfermedad desconocida en España hasta 1997, en contraposición a otras zonas de Europa y del resto del mundo donde es una enfermedad endémica. En España se ha presentado fundamentalmente en forma de brotes epidémicos, con casos esporádicos entre ellos, y vinculada a dos reservorios principales, la liebre y el topillo. En el resto del mundo la

mayoría de los casos se deben a la transmisión a través de picaduras de vectores y contacto con productos animales contaminados. Por el contrario, en España, los vectores no constituyen una forma importante de infección, si bien han sido los animales infectados y sus productos la principal fuente de contagio en las epidemias. A nivel global, la forma clínica de presentación más importante es por tanto la ulceroganglionar, consecuencia de las picaduras de insectos y el contacto directo con los reservorios. El brote de 2007 en España constituyó un caso atípico ya que la forma clínica predominante fue neumónica, debido a la inhalación de productos animales contaminados como aerosoles.

En el caso particular de nuestro país, el control de poblaciones de reservorios es fundamental como medida de prevención de la tularemia. Como respuesta, en vista de los brotes ocurridos en el pasado, se ha establecido un programa de control de plagas a nivel nacional para intentar detener la proliferación del topillo de campo en nuestro área geográfica. Es necesario un plan de acción integral y multisectorial en el que se incluya a los principales sectores involucrados en los diferentes aspectos de la enfermedad (sanidad, agricultura, caza y veterinaria).

CONCLUSIONES

- *Francisella tularensis* se distribuye preferentemente en el hemisferio norte. *F. tularensis* subesp. *holarctica* es más habitual en Eurasia, mientras que la subespecie *tularensis* se encuentra principalmente en Norteamérica.
- La única subespecie implicada en los casos de tularemia en España es *F. tularensis* subespecie *holarctica*, menos virulenta que la subespecie *tularensis*.
- El primer caso oficial de tularemia en España se notificó en 1997, y desde ese momento se han registrado tres brotes de la enfermedad. El primero, en 1997-98, con 559 casos (513 en Castilla y León), asociado al contacto directo con liebres infectadas y en el contexto de una epizoonosis de liebres. En 1998, en Cuenca, se notifican 19 casos relacionados con la manipulación de cangrejos de río y, por último, en 2007 en Castilla y León, de 507 casos confirmados y vinculado a una plaga de topillos de campo.

- Los principales reservorios a nivel global son los lagomorfos y roedores. En España las especies implicadas son *Lepus europaeus* y *Microtus arvalis*.
- Los mecanismos de transmisión más comunes en el mundo son la picadura de vectores y el contacto con productos animales contaminados. En nuestro país la transmisión por vectores es poco relevante y la mayoría de casos se deben a contacto directo o inhalación de productos de los reservorios.
- La tularemia se puede manifestar en siete formas clínicas, lo que depende de la vía de adquisición. Las formas clínicas son: ulceroganglionar, ganglionar, oculoganglionar, orofaríngea, intestinal, neumónica y tifoídica. La presentación ulceroganglionar es la más frecuente a nivel mundial. En cuanto a los brotes ocurridos en España, en 1997-98 la forma ulceroganglionar fue la principal y en 1998 la única. Por el contrario, en 2007 predominó la forma tifoídica.
- El diagnóstico de tularemia se basa en la sospecha clínica y en estudios microbiológicos. El método más empleado en la actualidad es la serología por las técnicas de aglutinación en tubo y microaglutinación.
- El tratamiento de elección en todas las formas clínicas excepto la meningitis lo constituyen los aminoglucósidos (estreptomina), pero a día de hoy se reservan para los casos graves por sus efectos secundarios y la administración intramuscular. El antibiótico que más se utiliza, de elección actualmente en casos leves-moderados, es el ciprofloxacino.
- El control de las poblaciones de los reservorios es la medida fundamental de prevención en España. Se ha puesto en marcha un programa nacional para el control de plagas del topillo de campo. Entre las principales medidas destacan el uso de rodenticidas, control del hábitat del topillo (limpieza de cunetas y quema de rastrojos) y destrucción de las huras mediante arado profundo. Además, los principales grupos de riesgo (agricultura, caza, jardinería etc.) deben tomar medidas preventivas en caso de posible exposición.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Penn RL. *Francisella tularensis* (tularemia). En: Mandell GS, Bennett JE, Dolin R, editores. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª ed. Madrid, España: Elsevier SA; 2016: 2730-2743.
- 2) World Health Organization. WHO guidelines on tularemia. WHO; 2007.
- 3) Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe de situación y evaluación del riesgo de la tularemia en España. Abril 2013.
- 4) Delibes de Castro J. Plagas de topillos en España. Rev Quercus 1989; 35: 17-20.
- 5) Luque-Larena J, Viñuela J, Baglione V, Chiarati E, Vera R. Consideraciones científico-técnicas en relación a la campaña de control de la actual explosión demográfica de topillo campesino (*Microtus arvalis*) en zonas agrícolas de Castilla y León. Febrero 2017.
- 6) Whipp M, Davis JM, Lum G, de Boer J, Yan Zhou, Bearden SW et al. Characterization of a novicida-like subspecies of *Francisella tularensis* isolated in Australia. Journal of Medical Microbiology 2003; 52: 839–842.
- 7) Goethert HK, Telford III SR. Nonrandom Distribution of Vector Ticks (*Dermacentor variabilis*) Infected by *Francisella tularensis*. PLoS Pathog 2009 Feb; 5(2): e1000319.
- 8) Maurin M, Gyuranecz M. Tularemia: clinical aspects in Europe. Lancet Infect Dis 2016; 16: 113–24.
- 9) Desvars A, Furberg M, Hjertqvist M, et al. Epidemiology and ecology of tularemia in Sweden, 1984–2012. Emerg Infect Dis 2015; 21: 32–39.
- 10) Jounio U, Renko M, Uhari M. An outbreak of holarctica-type tularemia in pediatric patients. Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 160–62.
- 11) Larssen KW, Afset JE, Heier BT, et al. Outbreak of tularaemia in central Norway, January to March 2011. Euro Surveill 2011; 16: 19828.
- 12) Eliasson H, Lindbäck J, Pekka J, Arneborn M, Gieseke J y Tegnell A. The 2000 tularemia outbreak: a case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden. Emerging Infectious Diseases 2002 Sep; 8(9): 956-960.
- 13) Reintjes R, Dedushaj I, Gjini A, Rikke T, Cotter B, Lieftucht A, et al. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case-control and environmental studies. Emerging Infectious Diseases 2002 Jan; 8(1): 69-73.
- 14) Gürçan S. Epidemiology of tularemia. Balkan Med J 2014; 31: 3–10.
- 15) Gutiérrez MP, Bratos MA, Garrote JI, Dueñas A, Almaraz A, Álamo R, et al. Serologic evidence of human infection by *Francisella tularensis* in the population of Castilla y León (Spain) prior to 1997. FEMS Immunology and Medical Microbiology 2003; 35: 165-169.
- 16) Campos A, Merino FJ, Nebreda T, García-Peña FJ y Sanz-Moncasi P. Diagnóstico retrospectivo del primer caso de tularemia asociado a contacto con liebre en España. Enferm Infecc Microbiol Clin 1999; 17: 417-418.
- 17) Oteo JA, Martínez de Artola V, Casa JM. Tick borne diseases in Spain. 6th International Congress for Infective Diseases. Praga, abril de 1994. Libro de resúmenes nº 660.
- 18) Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Brote de tularemia en Castilla y León. Boletín Epidemiológico Semanal 1997; Vol. 5, nº 26: 249-252.
- 19) Anda P, Segura J, Díaz JM, Escudero R, García-Peña FJ, López MC, et al. Waterborne outbreak of tularemia associated with crayfish fishing. Emerging Infectious Diseases 2001; Vol.7, nº3: 575-582.
- 20) Díaz de Tuesta AM, Chow-Quan, Geijo Martínez MP, Dimas Núñez J, Díaz de Tuesta FJ, Herranz CR y Val Pérez E. Brote epidémico de tularemia en la provincia de Cuenca en relación con la manipulación de cangrejos. Revista Clínica Española 2001; 201: 385-89.

- 21)** Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Enfermedades de Declaración Obligatoria. Informe Epidemiológico. Año 2011; 2012.
- 22)** Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Informe sobre la situación epidemiológica de los casos confirmados de tularemia en Castilla y León. Año 2007. Servicio de vigilancia epidemiológica y enfermedades transmisibles 2008.
- 23)** Allue M, Sopeña CR, Gallardo MT, Mateos L, Vian E, García MJ, et al. Tularemia outbreak in Castilla y León, Spain, 2007: an update. *Eurosurveillance* 2008; 13 (7-9).
- 24)** Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Informe sobre la situación epidemiológica de la tularemia en Castilla y León (casos con fecha en inicio en 2008). Servicio de vigilancia epidemiológica y enfermedades transmisibles 2009.
- 25)** Ariza J, Johansson A, Fernández MI, Martínez C, Orduña A, Rodríguez E, et al. Molecular Investigation of Tularemia Outbreaks, Spain, 1997-2008. *Emerging Infectious Diseases* 2014; 20(5): 754-761.
- 26)** Geyer SJ, Burkey A, Chandler FW. Tularemia in: Connor DH, ed. *Pathology of Infectious Diseases*: Stamford, CT: Appleton and Lange; 1997: 869-873.
- 27)** Rodríguez E. Tularemia. Brote nuevo en Castilla y León en 2007. *Zoonosis* 2008. Universidad de León (Departamento de Sanidad Animal).
- 28)** Penn RL, Kinasewitz GT. Factors associated with a poor outcome in tularemia. *Arch Inter Med* 1987; 147: 265-268.
- 29)** Tarnvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1105: 378-404.
- 30)** Carvalho CL, Lopes de Carvalho I, Zé-Zé L, Nuncio MS, y Duarte EL. Tularemia: a challenging zoonosis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 2014; 37: 85-96.
- 31)** Meric M, Willke A, Finke EJ, et al. Evaluation of clinical, laboratory and therapeutic features of 145 tularemia cases: The role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS* 2008; 116: 66-73.
- 32)** Pérez-Castrillón JL, Bachiller P, Martín-Luquero M, Mena-Martín FJ y Herreros V. Tularemia Epidemic in Northwestern Spain: Clinical Description and Therapeutic Response. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:573–6
- 33)** Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. RD 409/2008, del 28/3 “Programa nacional de control de las plagas del topillo de campo (*Microtus arvalis*) y otros micotinos. BOE 9/4/2008; 86: 19217-19.
- 34)** Portal de Salud Castilla y León. Medidas preventivas para la población (tularemia). <http://www.saludcastillayleon.es/ciudadanos/es/enfermedades-problemas-salud/tularemia>
- 35)** Sunagar R, Kumar S, Franz B, Gosselin E. Tularemia vaccine development: paralysis or progress? *Vaccine (Auckl)* 2016; 6: 9-23.

ANEXO I. TABLAS.

TABLA 1. LA TULAREMIA EN EUROPA⁸.

País	Mecanismo de transmisión	Formas clínicas	Brotos recientes
AUSTRIA	Contacto directo con reservorios y picadura de garrapatas	Ulceroglandular y glandular	1998
BULGARIA	Consumo de agua contaminada	Orofaringea	1998, 2003
REP. CHECA	Contacto directo con reservorios y picadura de garrapatas	Ulceroglandular y glandular	1999, 2008
FINLANDIA	Picaduras de mosquito	Ulceroglandular, glandular y orofaringea	2000, 2003
FRANCIA	Contacto directo con reservorios y picadura de garrapatas	Ulceroglandular y glandular	2008
ALEMANIA	Contacto directo con reservorios y picadura de garrapatas	Ulceroglandular y glandular	-
HUNGRÍA	Contacto directo con reservorios y picadura de garrapatas	Ulceroglandular y glandular	1997, 2006, 2010
ITALIA	Contacto directo con reservorios y picadura de garrapatas	Ulceroglandular y glandular	2008
KOSOVO	Consumo de agua contaminada	Orofaringea	2000
NORUEGA	Consumo de agua contaminada	Orofaringea	2011
SERBIA	Consumo de agua contaminada	Orofaringea	1999, 2003
ESLOVAQUIA	Contacto directo con reservorios y picadura de garrapatas	Ulceroglandular y glandular	2002
ESPAÑA	Contacto directo con reservorios y pesca de cangrejos	Ulceroglandular, glandular y tifoídica	1997, 1998, 2007
SUECIA	Picaduras de mosquito	Ulceroglandular y glandular	2000, 2003, 2010
TURQUÍA	Consumo de agua contaminada	Orofaringea	2005, 2009

TABLA 2. BROTE CYL 1997-98¹⁸.

Comunidad Autónoma	Nº casos	Incidencia (por 100.000 hab)
Asturias	6	0,554
Cantabria	4	0,759
Castilla y León	513	20,647
Cataluña	1	0,016
C. Valenciana	1	0,025
Galicia	2	0,073
Madrid	3	0,059
Navarra	3	0,565
País Vasco	25	1,191
La Rioja	1	0,379
TOTAL	559	-

TABLA 3. BROTE CYL 2007²².

Provincia	Nº casos	Incidencia (por 100.000 hab)
Ávila	2	1,16
Burgos	30	8,03
León	49	9,79
Palencia	278	160,27
Salamanca	8	2,26
Segovia	1	0,61
Soria	9	9,51
Valladolid	61	11,53
Zamora	69	34,98
TOTAL	507	19,82

TABLA 4. FORMAS CLÍNICAS DE LA TULAREMIA.

Forma Clínica	Manifestaciones	Vía de Adquisición	Diagnóstico Diferencial
Ulceroganglionar	Lesión cutánea que se ulcera, junto a linfadenopatía regional dolorosa	Picaduras de garrapata y contacto con animales	Sífilis, chancroide, linfogranuloma venéreo, carbunco, toxoplasmosis, esporotricosis, infección por VHS
Ganglionar	Linfadenopatía regional dolorosa sin lesión cutánea evidente	No conocida, pero se cree que igual que la ulceroglandular	El mismo que la ulceroglandular
Oculoganglionar	Conjuntivitis dolorosa con linfadenopatía regional asociada	Contacto con dedos contaminados o por salpicaduras o aerosoles contaminados	Infecciones bacterianas piógenas, infección adenoviral, sífilis, enfermedad por arañazo de gato, infección VHS
Orofaringea	Estomatitis, faringitis o tonsilitis con adenopatías regionales	Ingesta de alimentos o agua contaminada	Faringitis estreptocócica, mononucleosis infecciosa, infección adenoviral, difteria
Intestinal	Dolor abdominal, vómitos y diarrea	Ingesta de alimentos o agua contaminada	Salmonelosis, gastroenteritis víricas, parasitosis
Pulmonar	Enfermedad pleuropulmonar primaria. Neumonía extrahospitalaria refractaria a tratamiento habitual	Inhalación de material contaminado. Riesgo en ciertas profesiones	Neumonía por Mycoplasma, Legionella, Chlamydia pneumoniae, fiebre Q, tuberculosis, micosis
Tifoídica	Enfermedad febril sin foco localizado y septicemia	Cualquier forma de adquisición	Fiebre tifoidea, brucelosis, Legionella, fiebre Q, micosis, reckettsiosis, paludismo, endocarditis

Información de la tabla obtenida de:

Penn RL. *Francisella tularensis* (tularemia). En: Mandell GS, Bennett JE, Dolin R, editores. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª ed. Madrid, España: Elsevier SA; 2016: 2730-2743.

ANEXO II. FIGURAS.

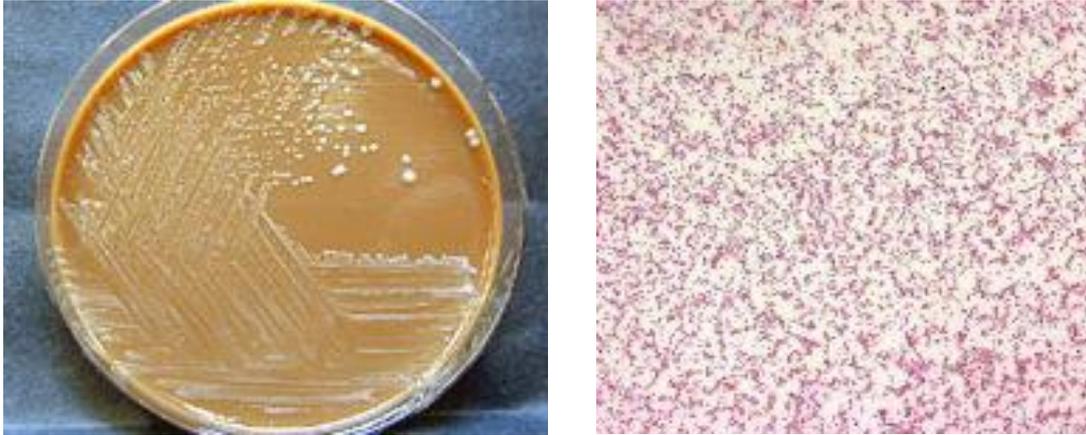


Figura 1. Cultivo de 48 horas de *Francisella tularensis* en agar chocolate enriquecido (izquierda) y tinción de gram (derecha).



Figura 2. *Lepus europaeus* (izquierda) y *Microtus arvalis* (derecha).



Figura 3. Distribución mundial de las áreas endémicas de la tularemia.

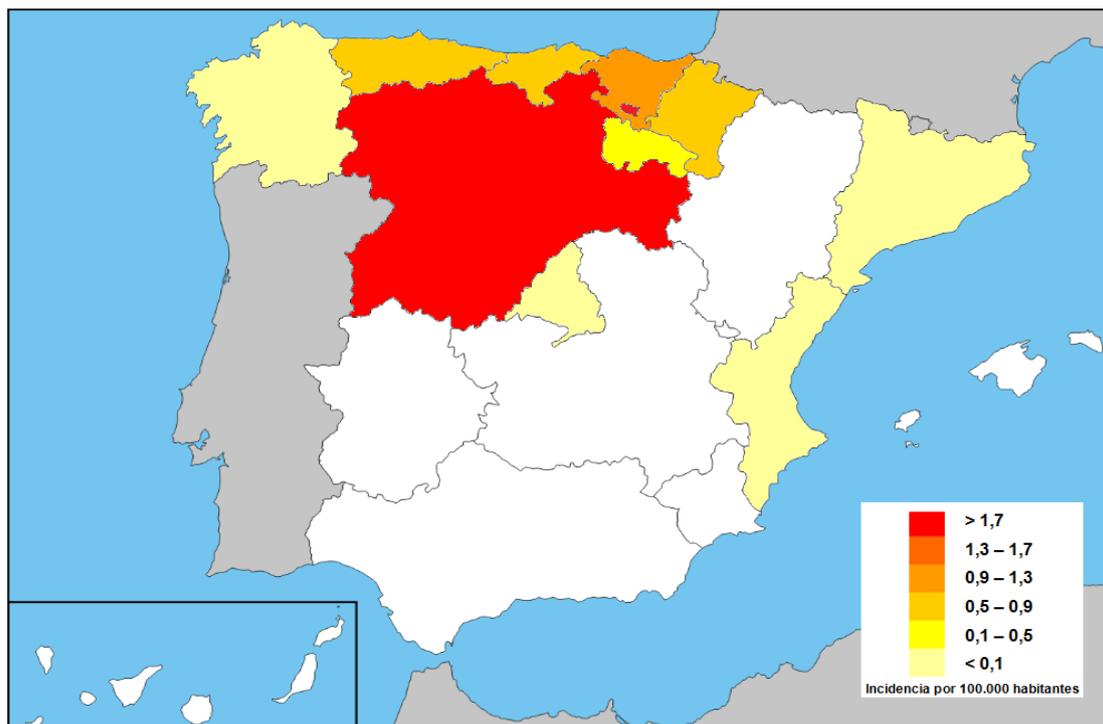


Figura 4. Incidencia de tularemia en España durante el brote epidémico de 1997.

Incidenca calculada a partir del número de casos oficiales por Comunidad Autónoma¹⁸ y la población oficial de las CCAA a 1 de enero de 1998 por el Padrón municipal (INE).
Elaboración propia.

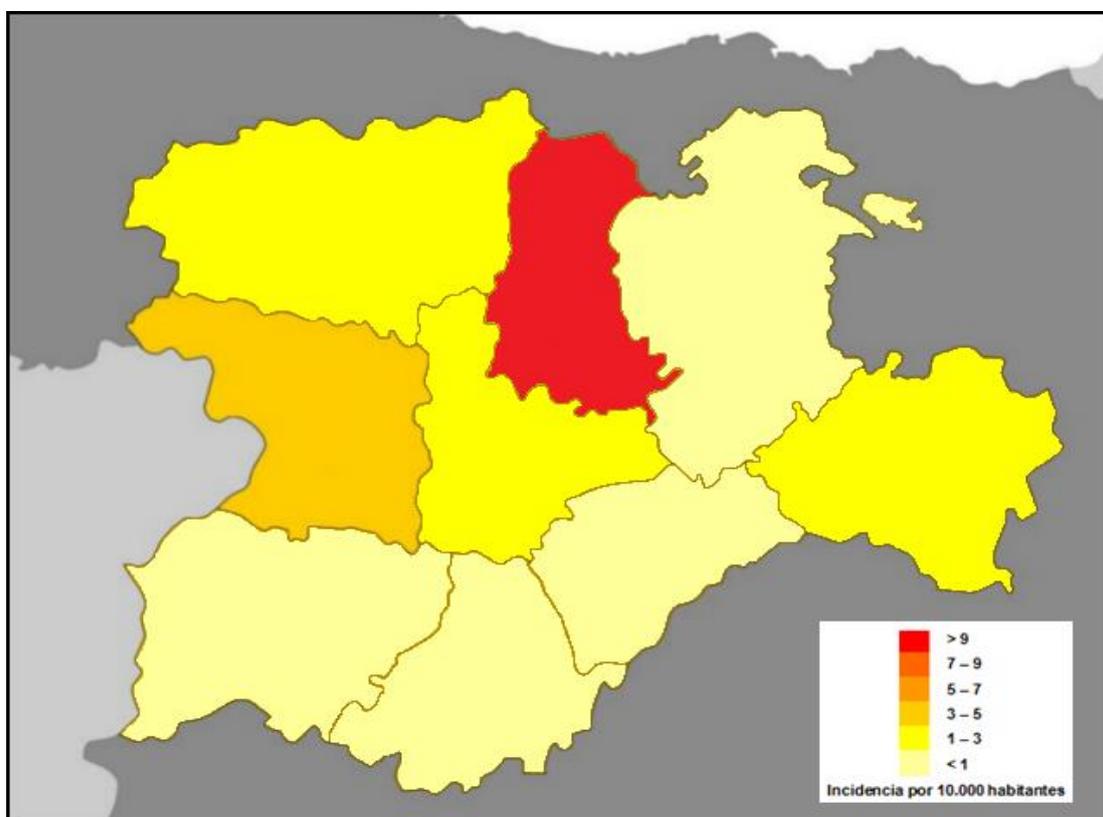


Figura 5. Incidenca de tularemia por provincias en Castilla y León (brote de 2007).

Incidenca calculada a partir del número de casos oficiales por provincias²² y la población oficial de las provincias a 1 de enero de 1998 por el Padrón municipal (INE).
Elaboración propia.

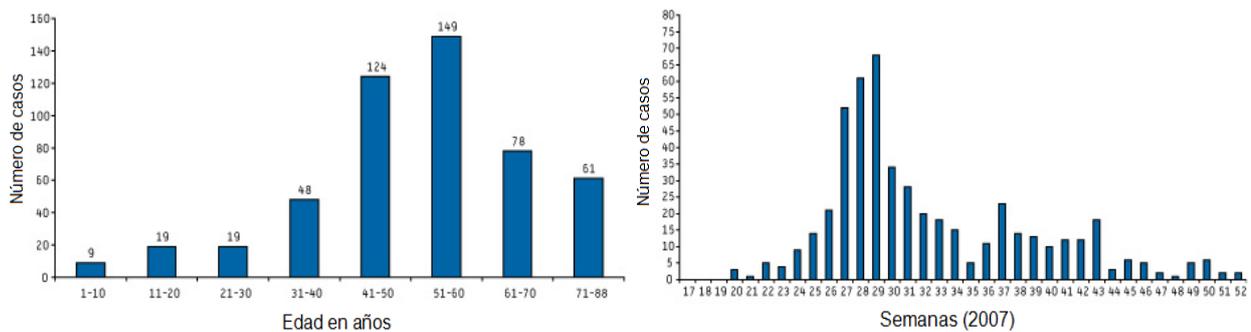


Figura 6. Distribución por grupos de edad y por semana de aparición de los síntomas de casos confirmados de tularemia en el brote de Castilla y León 2007²³.

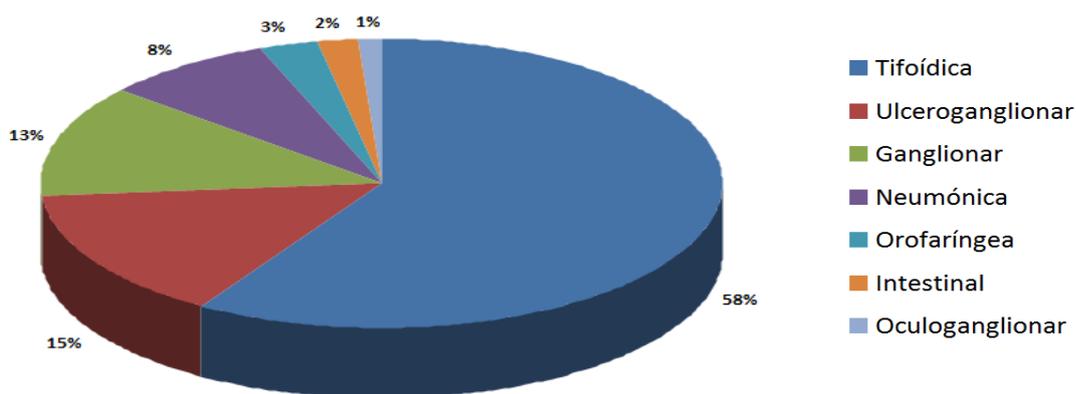


Figura 7. Distribución por formas clínicas de tularemia de los casos confirmados en el brote de Castilla y León 2007.

Elaboración propia, con datos obtenidos de: Allue et al. Tularemia outbreak in Castilla y León, Spain, 2007: an update. Eurosurveillance 2008; 13 (7-9).

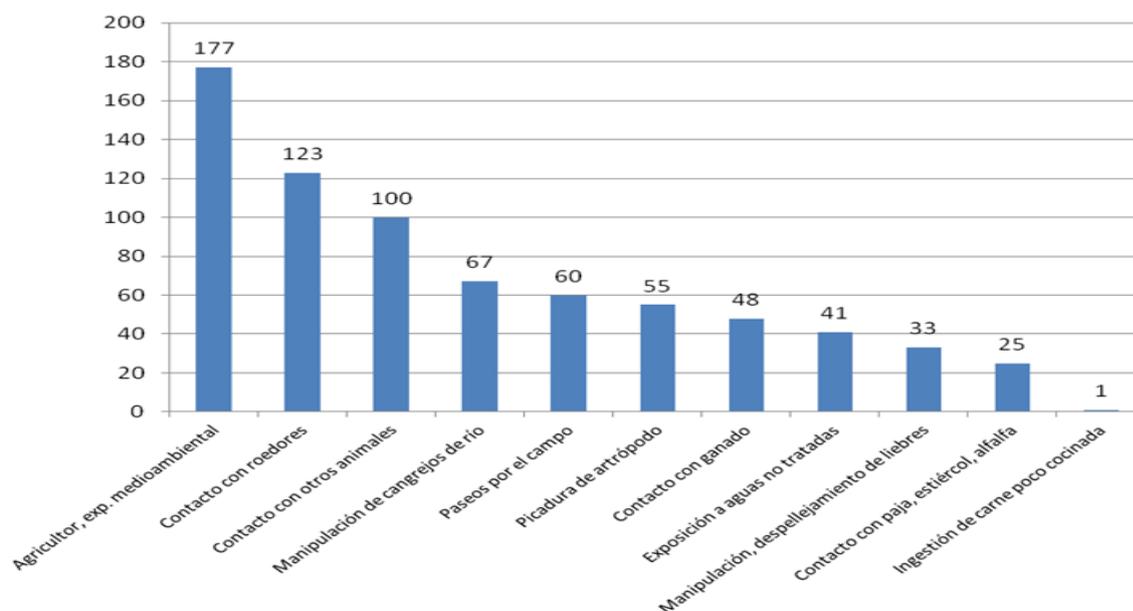


Figura 8. Distribución por antecedentes de exposición en los casos confirmados en el brote de Castilla y León 2007. Puede haber más de una exposición por caso.

Elaboración propia, con datos obtenidos de: Allue et al. Tularemia outbreak in Castilla y León, Spain, 2007: an update. Eurosurveillance 2008; 13 (7-9).

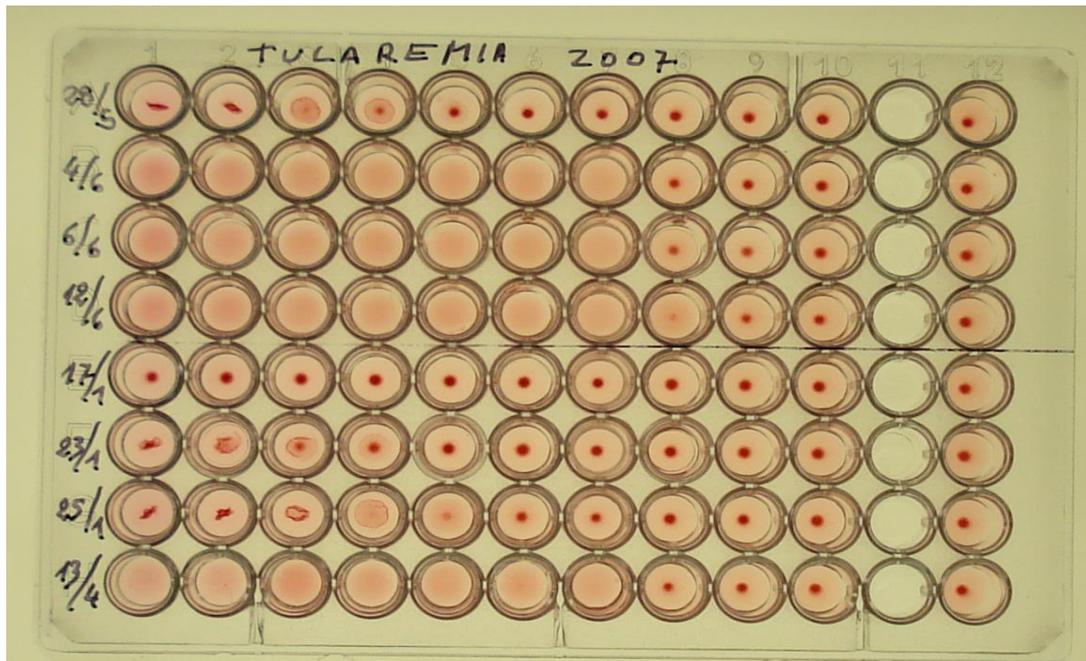


Figura 9. Evolución serológica de dos pacientes. Caso 1, toma de muestra de sangre 28/5/07 (positivo 1/160). Caso 2 toma de sangre 17/1/07 (negativo).

