

## Tularemia: a propósito de un caso en Miranda de Ebro, Burgos

A.I. García-González<sup>a</sup> y M.A. Martínez-Gandolfi<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Médico Adjunto. Centro de Salud Miranda Oeste. Burgos. España.

<sup>b</sup>Residente de 4º año de Medicina Familiar y Comunitaria. Miranda de Ebro. Burgos. España.

La tularemia es una de las infecciones emergentes de nuestros días. *F. tularensis* es un patógeno muy virulento, capaz de iniciar la infección tan sólo con la inoculación de 10 microorganismos. A pesar de que no es una infección frecuente en las consultas de Atención Primaria, es importante su sospecha para realizar un diagnóstico precoz y así adelantarnos a la aparición de nuevos brotes y adoptar oportunas medidas de control.

*Palabras clave:* tularemia, *Francisella tularensis*, linfadenopatías.

Tularemia is one of the emerging infections of our times. *F. tularensis* is a highly virulent pathogen that is capable of initiating the infection with only the inoculation of 10 microorganisms. Although it is not a frequent infection seen in Primary Care consultations, it is important to diagnosis it early and thus anticipate the emergence of new outbreaks and adopt appropriate measures to control it.

*Key words:* tularemia, *Francisella tularensis*, lymphadenopathy.

### INTRODUCCIÓN

La tularemia es una zoonosis causada por *Francisella tularensis*, coco bacilo aerobio, gramnegativo, pleomórfico e inmóvil. A esta enfermedad se la conoce con el nombre de “fiebre de conejo”, el mecanismo de transmisión más frecuente al hombre es a través de la piel, por el contacto con productos animales contaminados (incluidos el perro y el gato) o por picaduras de artrópodos. Los vectores más importantes en la transmisión son las garrapatas, los mosquitos y las moscas hematofagas del venado<sup>1-4</sup>. *F. tularensis*, por sus propiedades altamente infectivas, ha sido estudiada por los *Centers for Disease Control* como una posible arma biológica terrorista junto con la viruela, el ántrax y el virus de la gripe. Si la tularemia se quisiera liberar de forma intencional, como en el caso de un ataque bioterrorista, lo más probable es que se liberase la bacteria en el aire para su inhalación<sup>3-6</sup>.

*F. tularensis* se considera una potencial arma biológica desde 1932 y un comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud en el año 1969 estimó que la dispersión de 50 kilos de partículas infectivas en un área de 5 millones de habitantes podría causar 250.000 casos de patología respiratoria e incluso 19.000 muertes<sup>7</sup>.

Correspondencia: A.I. García González.  
Correo electrónico: jlyana@terra.es

Recibido el 14-07-08; aceptado para su publicación el 13-03-09.

### CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente varón de 36 años, residente en Miranda de Ebro, trabajador en un matadero industrial de aves. Entre sus aficiones destaca la caza de liebres, conejos y jabalíes, además de su *hobby* como taxidermista (su última pieza disecada fue un zorro). No tiene perros ni gatos y niega haber recibido transfusiones o tener otras enfermedades en curso.

El paciente acudió al médico por presentar fiebre de 40 grados, sudoración, quebrantamiento general, mialgias, odinofagia y cefalea. Se interpretó el cuadro clínico como un síndrome gripal y se trató con paracetamol. La fiebre persistió durante los siguientes 3 días, y por ello acudió al Servicio de Urgencias del hospital. Tras una exploración física y una radiografía de tórax normal, continuó con el mismo diagnóstico y tratamiento.

Aproximadamente una semana después del comienzo de los síntomas, presentó una tumoración dolorosa en la axila derecha que aumentó de tamaño progresivamente hasta alcanzar los 5 cm de diámetro, por lo que se decide remitir al paciente al Servicio de Urgencias.

De las pruebas complementarias que allí se le realizan destacamos las siguientes: la radiografía de tórax es normal, la analítica presenta neutrofilia con desviación a la izquierda y la ecografía axilar derecha revela un conglomerado de adenopatías de 5 x 3 cm. El diagnóstico ecográfico es de absceso axilar derecho y en el hospital se inició un tratamiento con cloxacilina.

El paciente, a pesar del tratamiento antibiótico, no presentó mejoría clínica, por lo que acudió nuevamente a la consulta. Tras profundizar en la anamnesis, el paciente recordó que se había pinchado con una especie de espina o astilla en un dedo de la mano, pero sin relacionarlo con alguna actividad.

En la mano no se observó ni úlcera ni pápulas ni tumefacción ni herida ni erosión. Este nuevo dato que aportó el paciente, junto a sus aficiones a la taxidermia y la caza, así como la aparición de nuevos casos de tularemia en la región de Castilla y León hacen sospechar un posible caso de tularemia en Miranda de Ebro.

Se solicita una analítica general con serología para tularemia. Simultáneamente se realizó una interconsulta con el Servicio de Medicina Interna para completar el estudio de forma ambulatoria.

El médico internista decidió adoptar una actitud conservadora a la espera de la serología. Al mes del inicio del cuadro llegó el resultado de la primera serología (título > 1/80) que confirmó la sospecha de tularemia. El internista comenzó el tratamiento con estreptomycinina en dosis de 1 gramo cada 12 horas durante 12 días, vía intramuscular. A los 20 días se realizó la seroconversión con un título de 1/1.280, lo que confirmó el diagnóstico de tularemia.

Se continuó el tratamiento con estreptomycinina, y tras la segunda dosis cedieron la odinofagia y la cefalea, disminuyó el tamaño de las adenopatías y se volvieron indoloras. El paciente se encontró asintomático antes de finalizar el tratamiento.

## EPIDEMIOLOGÍA

En España, hasta 1996, la tularemia era una enfermedad excepcional, habiéndose descrito sólo casos esporádicos. Desde octubre de 1997 hasta abril de 1998 fueron declarados 585 casos en un brote epidémico, de los cuales el 88% se dieron en Castilla y León, Cantabria, Asturias y País Vasco. Estos casos aparecieron en brotes, sobre todo en cazadores y en personas que habían manipulado liebres infectadas<sup>5,8,9</sup>. Hubo otro brote de 19 casos de tularemia originado en la provincia de Cuenca durante el período de julio a agosto de 1998. En verano, los casos descritos se asociaron a la pesca del cangrejo de río (fuente de infección), como reservorio estaba el agua contaminada y como mecanismo de transmisión, las heridas producidas en las manos en el momento de su pesca o preparación culinaria<sup>1,2</sup>. En junio, 2007 en Palencia (Castilla y León) se describe otro caso de tularemia en un área rural de dicha localidad<sup>10,11</sup>.

En Alabama, área no endémica de los EE. UU., en 2007 se describió un caso de *F. tularensis* con la forma ulceroglandular en dos pacientes pediátricos que estuvieron en contacto con animales domésticos como perros, gatos, vacas y cabras<sup>8</sup>.

Aunque en Alemania es rara la tularemia, entre los años 2002-2006 se declararon 5 casos anuales, y en 2005 la cifra ascendió a un total de 15 casos. En 2007 se diagnosticaron un total de 19 casos, los últimos 3 casos del año se declararon en noviembre de 2007 y correspondieron a

3 miembros de una familia que estuvieron en contacto con un conejo muerto<sup>12</sup>.

En Portugal, la incidencia de la tularemia es baja, y según estudios realizados con donantes durante el período 2001-2002 hubo un índice de seroprevalencia del 8,9% en personas asintomáticas<sup>13</sup>. En Martha's Vineyard, Massachusetts, comenzaron los brotes de tularemia bajo la forma neumónica en el año 2000 y se han prolongado hasta el año 2006, llegando a 59 casos en total. Cerca de la mitad de los casos comunicados de tularemia en Martha's Vineyard fueron hombres mayores de 40 años, y la mitad de ellos tuvieron que ser hospitalizados por la enfermedad<sup>14</sup>.

En Turquía se describieron 61 casos de tularemia entre los años 2004-2006, 54 de los cuales se presentaron como la forma orofaríngea, el agua y la comida contaminada fueron la causa de los brotes en este país<sup>15,16</sup>.

## MICROBIOLOGÍA

Existen 4 subespecies de *F. tularensis*, la subespecie *tularensis* es la más virulenta, con una distribución restringida a América del Norte, aunque recientemente se ha descrito en artrópodos de Europa Central. Se destruye con los desinfectantes habituales y con el calor (30 minutos a 56° C). Por el contrario, tiene resistencia al frío y a las soluciones alcalinas, la congelación no la inactiva y puede mantener viabilidad en el agua. Se conocen hasta el momento cuatro subespecies: *F. tularensis tularensis* o tipo A, (propia de Norteamérica, más virulenta), la tipo B o *F. tularensis palearctica* (menos virulenta, aislada en Europa central, Asia y en menor medida en América del Norte); *holarctica*, *mediasiatca* y *novicida*<sup>1,9,10,16,17</sup>.

## PATOGENIA

*F. tularensis* puede transmitirse entre garrapatas por vía transovárica y persistir en la naturaleza sin necesidad de un reservorio animal infectado, lo que favorece la posibilidad de su transformación en agente endémico<sup>2</sup>. El punto de entrada al hombre más frecuente es a través de la piel o las mucosas, de forma directa o por abrasiones. La ingestión o inhalación de *F. tularensis* puede dar lugar a infección, pero se necesitan más de 10<sup>8</sup> para la vía digestiva y 10<sup>50</sup> para la vía inhalatoria. Tras la inoculación se multiplica localmente y produce una pápula en 2-5 días y la posterior formación de úlcera a los 2-4 días. Se propaga a los ganglios linfáticos regionales y por bacteriemia a otros órganos<sup>18,19</sup>.

## CLÍNICA

Las formas de presentación clínica son variables y se reconocen hasta la fecha seis: úlcero-glandular, glandular, oro-faríngea, oculofaríngea, oculoglandular, tifoidea y pulmonar<sup>1,2,5</sup>.

Hasta el año 2007 en Castilla y León las formas en que se presenta esta enfermedad son: tifoidea (56,6%), úlcero glandular (16%), glandular (12,1%), pulmonar (7,7%), intestinal (2,4%), orofaríngea (2,4%) y oculoglandular (1,1%)<sup>7,11</sup>.

El período de incubación de la tularemia es de 3 a 5 días. Inicialmente los síntomas son inespecíficos: fiebre, malestar, escalofríos y cefaleas. La fiebre (habitualmente superior a 38,3° C) suele durar varios días, remitiendo durante un lapso breve para luego recurrir junto con otros síntomas. En ausencia de tratamiento suele durar aproximadamente 32 días, mientras que el síndrome constitucional y las adenopatías pueden persistir durante varios meses más. Es frecuente la hepato-esplenomegalia dolorosa y hasta en un 20% de los casos aparece un exantema máculo-papuloso, a veces pustuloso, y algunos describen un eritema nudoso<sup>1,5,18-20</sup>.

## FORMAS CLÍNICAS DE LA TULAREMIA (TABLA 1)

### Forma úlcero glandular

En el sitio de la infección en la piel se desarrolla una úlcera que puede progresar a pápula y luego pústula con una zona inflamatoria perilesional. El punto de entrada al hombre más frecuente es a través de la piel o las mucosas, de forma directa o a través de abrasiones no evidentes. En los estadios posteriores, la lesión inicial se cubre de una cicatriz eritematoescamosa de 1 cm aproximadamente. Al cabo de unos días comienzan a aparecer las adenopatías regionales que son el motivo de consulta en Atención Primaria. Las adenopatías son blandas a la palpación y de bordes visibles. El diagnóstico diferencial se debe hacer con infecciones estreptocócica, estafilocócica, incluyendo forunculosis y erisipela micobacterianas, y ántrax cutáneo<sup>1,2,5,20</sup>.

### Forma glandular

Las adenopatías son blandas y se resuelven con la rapidez con que se instaure el tratamiento apropiado. Cuando la terapia se inicia dentro de la semana, la inflamación se resuelve sin complicaciones. Cuando el tratamiento se demora más de dos semanas, los nódulos linfáticos pueden comenzar a supurar en un 30-40% de los casos. En esta forma de presentación es importante realizar el diagnóstico diferencial con una masa cervical y la linfadenitis tuberculosa<sup>16</sup>. Debe evitarse la incisión del ganglio en las primeras semanas de infección por el riesgo de propagación de la infección. Las adenopatías de esta forma son similares a las de la forma úlcero glandular, pero no existe lesión en la piel por donde entra la bacteria<sup>4,20</sup>.

### Forma oculoglandular

Es una forma poco frecuente, la bacteria se transmite tocando la conjuntiva con las manos contaminadas, se manifiesta con fotofobia, secreción purulenta, dolor ocular, excesiva secreción lagrimal, conjuntivitis unilateral y edema palpebral<sup>5,20</sup>. La pérdida de visión es rara, y las complicaciones son ulceraciones corneanas con/sin perforación, dacriocistitis y ganglios linfáticos supurados<sup>18</sup>.

### Forma faríngea

Tiene un 0-12% de frecuencia, se produce tras la ingestión de *F. tularensis* a través de la carne poco cocida o agua contaminada. Los síntomas son odinofagia, faringitis o amigdalitis purulenta y adenopatías en la región preauricular, cervical o retrofaríngea<sup>18,19</sup>.

### Forma tifoidea

Se sabe poco sobre la forma gastrointestinal. La bacteria ingresa en el huésped a través del agua o los alimentos contaminados<sup>21</sup>. La sintomatología es variada: fiebre con escalofrío, cefalea, artromialgia, odinofagia, vómitos, diarrea (rara vez sanguinolenta), anorexia, dolor abdominal y tos. Es frecuente la afectación pleuropulmonar secundaria con aparición de infiltrados pulmonares parenquimatosos o derrames pleurales<sup>18</sup>.

### Forma pulmonar

Se contrae mediante la inhalación de *F. tularensis*, en especial en los trabajadores rurales por la inhalación de aerosoles provenientes de los animales muertos o de las excreciones de los animales infectados. Esta forma se reconoce en el paciente por tos, dolor torácico, fiebre alta, náuseas y vómitos. Existe una forma fulminante de la enfermedad causada por el tipo A de la *F. tularensis*, el cuadro pulmonar progresa con rapidez. Mediante radiografía se observan imágenes que pueden ser compatibles con cáncer broncopulmonar, tuberculosis, linfoma o neumonía neumocócica<sup>5,20,22</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El aislamiento de *F. tularensis* es difícil y requiere el empleo de medios de cultivo enriquecidos específicos. Ante la sospecha de tularemia debe comunicarse al laboratorio de

**Tabla 1. Formas clínicas de la tularemia**

Presentación	Características clínicas	Frecuencia
Úlcero-glandular	Lesión cutánea tras la picadura de la garrapata (mácula, pápula, úlcera) asociada a adenopatías regionales únicas o múltiples dolorosas	21-87 %
Glandular	Adenopatías de gran tamaño, regional, dolorosas de localización axilar, epitroclear. Las adenopatías fluctúan, se fistulizan y drenan un material sero-sanguinolento	15-20%
Oculoglandular	La conjuntiva es la puerta de entrada, se acompaña de adenopatías preauricular, submandibular o cervical dolorosa	0-5%
Faríngea	La orofaríngea es la puerta de entrada y se manifiesta como una simple faringoamigdalitis purulenta 0-12% con adenopatías regionales dolorosas	
Tifoidea	La más difícil de diagnosticar por su sintomatología inespecífica con vómitos, fiebre, diarrea, exantema, hepatoesplenomegalia. No se aprecia el sitio de entrada de la bacteria	8-18%
Pulmonar	La vía aérea es la puerta de entrada y se presenta como una neumonía atípica	20%

microbiología, ya que se trata de un microorganismo que exige nivel 3 para su manipulación. Para el diagnóstico serológico pueden utilizarse técnicas de aglutinación, considerándose positiva la existencia de seroconversión o un título aislado superior o igual 160.

Las técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa tienen una alta sensibilidad y ofrecen resultados rápidos, lo que puede ser de vital importancia para la inmediata instauración de un tratamiento antibiótico específico<sup>4,8</sup>. Es importante resaltar la importancia de incluir *F. tularensis* en el diagnóstico diferencial de los procesos transmitidos por garrapatas<sup>2,20</sup>. Los anticuerpos IgM, IgG e IgA frente a *F. tularensis* aparecen casi simultáneos, a las 2 semanas del comienzo de la clínica, y alcanzan su pico alrededor de las 6 semanas, pudiendo permanecer elevados durante años<sup>18</sup>.

## TRATAMIENTO

El fármaco de elección es la estreptomycin (7,5 mg/10 mg/kg cada 12 horas) durante 7-14 días, con una tasa de curación del 97%. Como alternativa aceptable se encuentra la gentamicina (3-5 mg/kg al día) por vía endovenosa de 7 a 14 días, pero con una tasa de curación del 86% y recidiva del 6%<sup>1,23</sup>. El tratamiento de la tularemia con fluorquinolonas está siendo estudiado con gran interés tras obtener resultados favorables pero la experiencia con este grupo de fármacos es limitada<sup>19</sup>.

## PREVENCIÓN

Se debe usar repelente para insectos que contenga DEET sobre la piel, o aplicar a la ropa un repelente que contenga permetrina para prevenir picaduras de insectos. Lavado de manos con frecuencia, usando jabón y agua tibia, especialmente después de haber manejado cuerpos de animales muertos. La población, en general, debe asegurarse de consumir comida cocinada cuidadosamente y agua proveniente de una fuente segura. Se debe observar cualquier cambio en el comportamiento de las mascotas (especialmente roedores, conejos y liebres) o en el ganado, y consultar a un veterinario si estos animales desarrollan síntomas anormales<sup>24</sup>.

## VACUNACIÓN

Desde el año 1930, la Unión Soviética utilizó vacunas atenuadas para inmunizar a millones de personas que vivían en áreas endémicas. Actualmente se recomienda la vacunación en personal de laboratorio que rutinariamente trabaja con cepas de *F. tularensis*<sup>7,25</sup>. El modelo murino para la inmunización oral será útil para estudiar posibles vacunas que eviten las infecciones respiratorias. Los resultados demuestran que la vacunación intranasal induce inmunidad frente a la *F. tularensis* biovar A<sup>21,26-28</sup>.

## CONCLUSIONES

La tularemia es una zoonosis causada por la bacteria *F. tularensis*. La principal puerta de entrada al organismo es la piel o las mucosas, de forma directa o por abrasiones en la piel. Todas las formas de la enfermedad están

acompañadas por síntomas similares a los de la gripe, como fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, dolor de cuerpo y decaimiento que generalmente aparecen tres o cinco días después de la exposición a la bacteria. La población, en general, debe asegurarse de consumir comida cocinada cuidadosamente y agua proveniente de una fuente segura. Es una enfermedad que tiene que ser sospechada para facilitar su rápido diagnóstico e iniciar su adecuado tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Geijo Martínez MP, Rosa Herranz C, Meiling Díaz de Tuesta Chow-Quan A. Tularemia. *Medicine*. 2002;8(65):3449-54.
- Teijo Núñez C, Escudero Nieto R, Fernández-Natal MI, Anda-Fernández P. Nuevo caso de tularemia autóctona transmitido por picadura de garrapata. *Enferm Infecc Microbio Clin*. 2006;24:533.
- Guffey MB, Dalzell A, Kelly D, Cassady K. Ulceroglandular tularemia in a nonendemic area. *Southern Medical Journal*. 2007;100(3):304-8.
- Gentry M, Taormina J, Pyles R, Yeager L, Kirtley M, Popov V, et al. Role of primary human alveolar epithelial cells in host defense against *Francisella tularensis* infection. *Infection and Immunity*. 2007;75(8):3969-78.
- Sjöstedt A. Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and Clinical Manifestations. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:1-29.
- Lu Z, Roche MI, Hui JH, Unal B, Felgner PL, Gulati S, et al. Generation and characterization of hybridoma antibodies for immunotherapy of tularemia. *Immunol Lett*. 2007;112(2):92-103.
- Wu TH, Hutt J, Garrison K, Berliba L, Zhou Y, Lyons CR. Intranasal vaccination induces protective immunity against intranasal infection with virulent *Francisella tularensis* Biovar A. *Infect Immun*. 2005;73(5):2644-54.
- Soriano García F, Fernández Roblas R, Farrera-Rozman. Infecciones causadas por *Bordetella*, *Pasteurella* y *Francisella*. En: Farreras P, Rozman C, Cardellach F, editores. *Medicina Intensiva*. Vol II. Elsevier; 2004. p. 2282-6.
- Tularemia fact sheet in spanish, Department of Community Health. Departamento de Salud de Michigan.
- Fernández Jorge MA, Ramos Casado L. Afectación pulmonar en la tularemia. *An Med Interna*. 2001;18:32-4.
- Martín C, Gallardo MT, Mateos L, Vián E, García MJ, Ramos J, et al. Outbreak of tularemia in Castilla y León, Spain. *Euro Surveill*. 2007;12(11):E071108.1.
- Schätzle W, Schwenk R. Three cases of tularemia in southern Baden-Wuerttemberg, Germany, November 2007. *Euro Surveill*. 2008;13(7). pii:8037.
- Lopes de Carvalho I. *Francisella tularensis*, Portugal. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(4):666-7.
- Matyas B, Nieder H, Telford S. Pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:351-77.
- Sahim M, Ibrahim H, Bicakci Z, Unver A, Otlu S. Outbreak of tularemia in Turkey. *Kobe. J Med Sci*. 2007;53(1):37-42.
- Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España-Centro Nacional de Epidemiología. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 1997;5(26):249-56.
- Meric M, Willke A, Jurgen Finke E, Grunow R, Sayan M, Erdogan S, et al. Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS*. 2008;116(1):66-73.
- Boletín Epidemiológico Semanal, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Centro Nacional de Epidemiología. 1997;5(26):249-56.
- Pérez Castrillón JL, Bachiller Luque P, Martín Luquero M, Mena Martín FJ, Herreros V. Tularemia epidemic in Northwestern Spain: clinical description and therapeutic response. *Clinic Infectious Disease*. 2001;33:573-6.
- Tärnvik A, Chu MC. New approaches to Diagnosis and Therapy of Tularemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:378-404.

21. Çelebi G, Baruoñü F, Ayoglu F, Çinar F, Karadenizli A, Uğur M, et al. Tularemia, a reemerging disease in northwest Turkey: epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. *Jpn J Infect Dis.* 2006;59:229-34.
22. Kuo Lee R, Zhao X, Austin J, Harris G, Conlan JW, Chen W. Mouse model of oral infection with virulent type A *Francisella tularensis*. *Infect Immun.* 2007;75(4):1651-60.
23. Hassoun A, Spera R, Dunkel J. Tularemia and once-daily gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(2):824.
24. Kuolee R, Harris G, Wayne J, Chen W. Oral immunization of mice with the live vaccine strain of *Francisella tularensis* protects mice against respiratory challenge with virulent type A *F tularensis*. *Vaccine.* 2007;25(199):3781-91.
25. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson D, Barlett J, Ascher M, Eitzen E, et al. Tularemia as a biological weapon. *Medical and Public Health Management.* *JAMA.* 2001;285:2763-73.
26. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) [consultado 7/10/2003]. Disponible en: [www.bt.cdc.gov/agent/tularemia](http://www.bt.cdc.gov/agent/tularemia).
27. Tärnvik A, Berglund L. Tularaemia. *Eur Respir J.* 2003;21:361-73.
28. Geijo Martínez MP, Rosa Herranz C, Pérez Pinar M, García Imbroda AJ. Tularemia. Infecciones por *Haemophilus*. *Medicine.* 2006;9:3456-64.