PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE TULAREMIA

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Introducción

La tularemia es una zoonosis bacteriana producida por *Francisella tularensis*, que presenta diversas manifestaciones clínicas que varían según la vía de entrada y la virulencia del agente patógeno. Es una zoonosis propia de lagomorfos y pequeños roedores. La enfermedad afecta también a las personas, animales domésticos (herbívoros y pequeños carnívoros) y otros mamíferos. Puede causar epidemias y epizootías.

La tularemia es una enfermedad fundamentalmente del hemisferio norte, pero existen variaciones geográficas y en el tiempo. En algunos países hay regiones endémicas con brotes frecuentes que están próximas a regiones completamente libres de tularemia. En general, la *F tularensis* subespecie *tularensis* es propia de América del Norte, mientras que *F. tularensis* subespecie *holarctica* se ha descrito en el Norte de Europa (incluyendo Escandinavia), Rusia y Japón. Hasta finales de 1997, fecha de aparición de un brote, causado por la subespecie *holarctica*, en algunas provincias de Castilla y León, no existía constancia de la presencia de la enfermedad en nuestro país. También existe una amplia variación en la distribución temporal de la enfermedad. En áreas endémicas pueden producirse brotes de tularemia incluso durante 5 años consecutivos, seguidos de ausencias de la enfermedad durante períodos que pueden llegar a abarcar una década completa. Las razones de esta variación temporal en la presentación de los brotes no están todavía bien determinadas.

En muchos países donde la tularemia es endémica, la enfermedad es estacional; su incidencia parece que es mayor durante el final de la primavera, los meses de verano y los primeros meses de otoño. A menudo el número de casos muestra amplias variaciones de un año a otro, y probablemente está relacionado con factores climáticos como la temperatura y las precipitaciones. Sin embargo, no hay datos que relacionen las condiciones climáticas específicas con los brotes de tularemia.

En España la tularemia se consideró una enfermedad emergente en 1997 cuando se identificó un brote epidémico con más de 500 casos en la Comunidad Autónoma de Castilla y León debido, en su mayor parte, al contacto con liebres infectadas. En 1998, Castilla la Mancha notificó la afectación de 19 personas con tularemia que manipularon cangrejos de río. En 2007, se produjo otro brote en Castilla y León con 507 casos confirmados, en el que el 59% de formas tifoideas y el 7,9% de formas neumónicas, sugerían que la vía inhalatoria podría ser el principal mecanismo de transmisión.

La consideración de enfermedad emergente en España se basó en su reciente identificación en zonas consideradas libres de la enfermedad, la aparición de nuevas formas de transmisión (manipulación de cangrejos), la gravedad de la enfermedad (25% de los casos en el brote de 2007 requirieron hospitalización) y su extensión (el número de personas afectadas en los brotes de 1997 y 2007 fue mucho mayor que el ocurrido en otros lugares del mundo en la misma década).

Los síntomas de la tularemia dependen de las vías de contagio. Sus síntomas más frecuentes consisten en la aparición brusca de fiebre alta, malestar general y lesiones en el lugar de inoculación y afectación de ganglios regionales.

La evolución de los casos de infección por *F. tularensis* subespecie *holarctic*a suele ser favorable y los pacientes se curan sin requerir ingreso hospitalario. Sólo excepcionalmente es necesario el ingreso, habitualmente relacionado con complicaciones de alguna enfermedad previa. Las complicaciones son raras (supuración ganglionar) y con tratamiento, la letalidad es menor del 4%. La enfermedad debida a *F. tularensis* subespecie *tularensis* presenta una tasa de letalidad de 5% a 15%, principalmente debido a las formas respiratorias no tratadas. *F. tularensis* subespecie *holarctica* es menos virulenta y, aun sin tratamiento, ocasionan pocas defunciones.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica. Se confirma por cultivo de la bacteria o PCR en sangre, líquido pleural, ganglios linfáticos, heridas, esputo y aspirado gástrico. Los anticuerpos IgM e IgG aparecen juntos y ambos persisten durante más de 10 años. Los títulos de anticuerpos, mediante aglutinación estándar en tubo, suelen ser negativos en la primera semana de enfermedad y positivos a partir de la segunda mostrando picos máximos a las 4 o 5 semanas. Los anticuerpos pueden presentar reacción cruzada con *Brucella* spp., *Proteus* OX19 y *Yersinia* spp.

Los cultivos suelen ser negativos si no se hace una búsqueda específica, ya que esta bacteria es considerada "fastidiosa" por sus requerimientos nutricionales. Se requiere el nivel 2 de bioseguridad para la manipulación de muestras en el laboratorio, y se recomienda el nivel 3 para procesar los cultivos sospechosos.

Agente

El agente etiológico es una bacteria *Francisella tularensis*, cocobacilo Gram negativo, no móvil, intracelular facultativo, aerobio estricto, resistente al frío y soluciones alcalinas. La *Francisella* es capaz de resistir en agua más de tres meses (a temperaturas de 13-15 °C) y de persistir en cadáveres de animales hasta 4 meses dependiendo de la temperatura ambiente. Sin embargo, se trata de un microorganismo de baja resistencia a los desinfectantes comunes y a ciertos antibióticos de uso habitual.

Dos subespecies de *Francisella tularensis*, con diferente patogenicidad, causan tularemia en los seres humanos: *F. tularensis* subespecie *tularensis* (tipo A de Jellison) y *F. tularensis* subespecie *holarctica* (tipo B de Jellison). No son distinguibles serológicamente.

Es uno de los patógenos más infecciosos conocidos en la medicina humana. La dosis infectiva en humanos es extremadamente baja: 10 bacterias cuando se inyectan subcutáneamente y 25 cuando se administran como aerosoles, por eso es considerado como un agente biológico en amenazas bioterroristas.

Reservorio

F. tularensis puede infectar a más de 100 especies de animales, fundamentalmente mamíferos, aves e insectos de muy variada distribución geográfica. El reservorio natural de la infección se encuentra fundamentalmente en pequeños mamíferos, incluyendo topillos, ratones, ratas de agua, ardillas, conejos y liebres, que adquieren la bacteria mediante picaduras de garrapatas, pulgas y mosquitos, o por contacto con entornos contaminados, hecho que varía en función del ecosistema y la especie. En

liebres y roedores la letalidad es alta, dejando inmunidad por varios años. En animales domésticos a menudo la infección tiene un carácter subclínico.

Los artrópodos generalmente actúan como meros vectores, aunque algunas garrapatas pueden ser reservorios manteniendo una transmisión transestadial y transovárica. Las moscas pueden albergar el agente hasta 14 días.

Aunque los ciclos enzoóticos de *F. tularensis* ocurren típicamente sin aviso, las epizootías con un elevado número de muertes en animales hospedadores pueden anunciar brotes de tularemia en personas.

Modo de transmisión

— Por contacto directo con el animal infectado/enfermo o muerto (fundamentalmente a través de la piel y con menor frecuencia a través de la conjuntiva del ojo y de las mucosas de nariz y boca). Es la forma más frecuentemente descrita.
— Alimentario, por ingestión de agua contaminada por animales muertos o por su orina o heces. Ingestión de carne cruda o poco cocida de animal enfermo.
— Picadura de artrópodos.
— Inhalación de polvo de tierra, granos o heno que contienen aerosoles infectados/contaminado por animales enfermos.

Período de incubación

El período de incubación de la tularemia (tiempo transcurrido entre el contacto con la bacteria y la aparición de la enfermedad) suele ser de 2 a 5 días, pero puede llegar a oscilar entre 1 y 21 días.

Período de transmisibilidad

No hay transmisión directa de persona a persona, por lo que los enfermos de tularemia no requieren ningún tipo de aislamiento para prevenir un hipotético contagio de la enfermedad. *F. tularensis* puede ser encontrada en la sangre de personas infectadas durante las 2 primeras semanas de enfermedad.

Susceptibilidad

La susceptibilidad en las personas es universal, pudiéndose adquirir la enfermedad con inóculos muy pequeños (reducido número de bacterias) sobretodo en la forma clínica ulceroglandular. Después de la enfermedad la inmunidad permanece por largo tiempo.

Las reinfecciones son raras, solo se han descrito en personas reiteradamente expuestas, como el personal de laboratorio.

VIGILANCIA DE LA ENFERMEDAD

Objetivos

1. Conocer y describir el patrón de presentación de la tularemia en la población.
2. Prevenir, detectar precozmente y controlar la difusión de la enfermedad para evitar brotes.

Definición de caso

Criterio clínico

Persona que presenta, al menos, una de las siguientes formas clínicas:

Tularemia ulceroglandular

— Úlcera cutánea, y
— linfadenopatía regional.

Tularemia glandular

— Ganglios linfáticos agrandados y dolorosos sin úlcera evidente.

Tularemia óculoglandular

— Conjuntivitis, y
— linfadenopatía regional.

Tularemia orofaríngea

— Linfadenopatía cervical, con, al menos, uno de estos tres signos:
  - Estomatitis.
  - Faringitis.
  - Amigdalitis.

Tularemia intestinal

— Al menos, una de las tres manifestaciones siguientes:
  - Dolor abdominal.
  - Vómitos.
  - Diarrea.

Tularemia pulmonar

— Neumonía.

Tularemia tifoidea

— Al menos uno de los dos signos siguientes:
  - Fiebre sin signos ni síntomas tempranos de localización.
  - Septicemia.

Criterio de laboratorio

Al menos uno de los tres siguientes:

— Aislamiento de *F. tularensis* en una muestra clínica.
— Detección del ácido nucleico de *F. tularensis* en una muestra clínica por PCR.
— Respuesta específica de anticuerpos de *F. tularensis*.

Criterio epidemiológico

Al menos una de las cuatro relaciones epidemiológicas siguientes:

— Exposición a animales enfermos o muertos por tularemia.
— Exposición a alimentos o agua contaminados.
— Exposición a aerosoles o polvo, en ambientes contaminados por animales sospechosos o enfermos.
— Exposición a artrópodos vectores.

Clasificación de los casos

Caso sospechoso: No procede.

Caso probable: Persona con criterios clínicos y epidemiológicos.

Caso confirmado: Persona que cumple los criterios clínicos y de laboratorio.

Definición de brote

Dos o más casos de tularemia que tengan una relación epidemiológica.

MODO DE VIGILANCIA

La comunidad autónoma notificará de forma individualizada los casos probables y confirmados al CNE a través de la RENAVE y enviará la información del conjunto de variables del formulario de declaración que se anexa con una periodicidad semanal. La información del caso podrá actualizarse después de la declaración inicial y se hará una consolidación anual de la información.

En caso de brote el Servicio de Vigilancia de la comunidad autónoma enviará el informe final del brote al CNE en un periodo de tiempo no superior a tres meses después de que haya finalizado su investigación. Además, se enviarán las encuestas epidemiológicas de los casos implicados al CNE.

Si se sospecha un brote supracomunitario o cuando la magnitud del brote o el patrón de difusión requieran medidas de coordinación nacional, el Servicio de Vigilancia de la comunidad autónoma informará de forma urgente al CCAES y al CNE. El CCAES valorará junto con las CCAA afectadas las medidas a tomar y, si fuera necesario, su notificación al Sistema de Alerta y Respuesta Rápida de Unión Europea y a la OMS de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (2005).

El RD 1940/2004, transposición de la Directiva 2003/99/CE, sobre la vigilancia de las zoonosis y los agentes zoonóticos, contempla la vigilancia de esta zoonosis y la integración de la información de las distintas fuentes humanas, animales y alimentarias, disponiendo la realización de un informe anual sobre fuentes y tendencias de zoonosis. El informe será realizado por los órganos y organismos competentes de la Administración General del Estado, que realizarán conjuntamente el análisis de los datos e información recibida de las comunidades autónomas y cualesquiera otras fuentes. Asimismo, cuando se identifique la fuente de infección, por tratarse de una zoonosis, también se notificará a las autoridades correspondientes.

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

La Tularemia es una enfermedad relevante en términos de Salud Pública en todo el hemisferio norte donde se mantienen las zonas endémicas. Los reservorios locales, la forma de transmisión variada, que va desde la transmisión por contacto directo con animales de caza, al desollarles y/o eviscerarles, las heridas por manipulación de cangrejos, el consumo de agua contaminada o la picadura de mosquitos, pulgas o garrapatas, mantiene a *F. tularensis* en las poblaciones de reservorios o en el ambiente.

La trascendencia de la tularemia, en España, viene dada por su capacidad de producir periódicamente brotes de cierta magnitud, además de su gravedad. Las personas con actividades relacionadas con la vida al aire libre, como cazadores, senderistas, etc. o con actividades laborales en el campo, son las más afectadas. Por otra parte, *F. tularensis* es uno de los agentes idóneos para utilizar como amenaza biológica.

Para prevenir la enfermedad, actualmente se está utilizando una vacuna viva atenuada aplicada mediante escarificación en Rusia y en grupos de riesgo de otros países como Suecia y EEUU, pero no está por el momento disponible en otros países.

Además, del tratamiento específico del paciente, hay que investigar cuidadosamente cada caso para descubrir la fuente de la infección y prevenir nuevos casos.

Las **medidas preventivas** se orientarán a:

— Información a la población sobre las características, forma de transmisión y medidas de prevención de la enfermedad. En especial, a grupos de riesgo como cazadores, pescadores, carniceros, agricultores, ganaderos y personas que frecuentan el medio rural.

— Evitar el contacto con animales muertos, enfermos o con comportamientos no naturales.

— Recomendar utilizar guantes y mascarillas cuando se capturen animales, se manipulen o se retiren.

— Utilizar ropas protectoras y productos repelentes, para evitar picaduras de insectos o garrapatas.

— Evitar el consumo de aguas no controladas sanitariamente. El agua sospechosa de ser vehículo de la infección no debe ser bebida o deberá ser clorada previamente a su ingesta (0.1 ppm de cloro durante al menos 15 minutos).

— Protegerse de las nubes de polvo en aquellos lugares donde proliferen animales susceptibles de la transmisión de la tularemia.

— Cocinar adecuadamente la carne de los animales silvestres (la congelación no inactiva el agente responsable de la tularemia) durante al menos 5 minutos a 55 ºC.

— Acudir al médico en caso de aparición de síntomas sospechosos de esta enfermedad como fiebre, hinchazón de ganglios, úlceras cutáneas, etc.

Otras medidas incluyen la información a los servicios asistenciales ante la aparición de casos de tularemia para que la tengan presente en los diagnósticos, y la investigación medioambiental y la vigilancia epizootiológica sobre poblaciones de animales, fundamentalmente lagomorfos y roedores silvestres, estableciendo una estrecha colaboración con organismos de agricultura, ganadería y medio ambiente, así como con sociedades de cazadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allue M, Ruiz Sopeña C, Gallardo MT, Mateos L, E Vian, M J Garcia, J Ramos, A C Berjon, M C Viña, M P Garcia, J Yanez, L C Gonzalez, T Munoz, C Andres, S Tamames, C Ruiz, L A Gómez Iglesias, J Castrodeza. Tularaemia outbreak in Castilla y León, Spain, 2007: an update. *Eurosurveillance Weekly* 13 (32) 7 August 2008. Disponible en:

http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18948.

2. Anda P, Segura del Pozo J, Díaz García JM, Escudero R, García Pena FJ, López Velasco MC, Sellek RE, Jiménez Chillaron MR, Sánchez Serrano LP, Martínez Navarro JF. Waterborne outbreak of tularemia associated with crayfish fishing. *Emerg Infect D*is 2001;7(3 Suppl):575-82.

3. Andrés C, Mateos ML, Burón I, González MJ, Rebollo C, Sangrador LA. Brote epidémico de tularemia en Palencia. *Rev Clín Esp* 1999; 199: 711-715.

4. Bossi P, Tegnell A, Baka A, van Loock F, Werner A, Hendriks J, Maidhof H, Gouvras G. Guías BICHAT para el manejo clínico de la tularemia y de la tularemia relacionada con el bioterrorismo. *Euro Surveill*. 2004;9(12):pii=503. Available online:

   http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=503.

5. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Brote de Tularemia en Castilla y León. *Bol Epidemiol Semanal* 1997; 5:249-251 (impreso 20 abril de 1998).

6. Decisión de 28/IV/2008 que modifica la Decisión 2002/253/CE por la que se establecen las definiciones de los casos para comunicar las enfermedades transmisibles a la red comunitaria, de conformidad con la Decisión n.º 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.

7. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E et al. Tularemia as a Biological Weapon. Medical and Public Health Manegement. JAMA, June 6 2001; l 285 (21): 2763-73.

8. Heymann DL (Editor). Control of Communicable Diseases Manual. 19 Edición. Washington: *American Public Health Association*, 2008. 661-664.

9. Penn L. R. Francisella tularensis, Tularemia *en Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica*.Ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Capítulo 224.pag:2674-22686 sexta edición. MMV Elsevier Inc., 2006.

10. WHO Guidelines on Tularaemia. WHO/CDS/EPR/2007.7.Disponible en:

    http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_7.pdf.

ANEXO I. ENCUESTA EPIDEMIOLÓGICA DE TULAREMIA

DATOS DEL DECLARANTE Y DE LA DECLARACIÓN

Comunidad Autónoma declarante: .....

Identificador del caso para el declarante: .....

Fecha de la primera declaración del caso[1]: ..... / ..... / .....

DATOS DEL PACIENTE

Fecha de nacimiento: ..... / ..... / .....

Edad en años: ..... **Edad en meses en menores de 2 años:** .....

Sexo: Hombre ☐ Mujer ☐

Lugar de residencia:

País: ..... **C. Autónoma:** .....

Provincia: ..... **Municipio:** .....

DATOS DE LA ENFERMEDAD

Fecha del caso[2]: ..... / ..... / .....

Fecha de inicio de síntomas: ..... / ..... / .....

Manifestación clínica (marcar todas las opciones que correspondan):

☐ Tularemia glandular
☐ Tularemia oculoglandular
☐ Tularemia pulmonar
☐ Tularemia ulceroglandular
☐ Tularemia intestinal
☐ Tularemia orofaringea
☐ Tularemia tifoidea

Hospitalizado[3]: Sí ☐ No ☐

Defunción: Sí ☐ No ☐

Lugar del caso[4]:

País: ..... **C. Autónoma:** .....

Provincia: ..... **Municipio:** .....

Importado[5]: Sí ☐ No ☐

DATOS DE LABORATORIO

Fecha de diagnóstico de laboratorio: ..... / ..... / .....

Agente causal[6]: ☐ *Francisella tularensis*

Prueba (marcar las pruebas con resultado positivo):

☐ Ácido Nucleico, detección
☐ Aislamiento
☐ Anticuerpo, detección
☐ Anticuerpo, IgM
☐ Anticuerpo, seroconversión

Envío de muestra al Laboratorio Nacional de Referencia (LNR): Sí ☐ No ☐

Identificador de muestra del declarante al LNR: .....

Identificador de muestra en el LNR: .....

DATOS DEL RIESGO

Ocupación de riesgo (marcar una de las siguientes opciones)**:**

☐ Manipulador de animales

☐ Medioambiental: agua

☐ Medioambiental: animal

☐ Medioambiental: suelo

☐ Trabajador de laboratorio

Exposición (marcar las principales si no se ha identificado un único mecanismo de transmisión):

☐ Aerosol

☐ Aire (excepto aerosoles)

☐ Consumo de alimento sospechoso (excepto Agua de bebida)

☐ Consumo de agua de bebida

☐ Lesión ocupacional

☐ Lesión no ocupacional (pinchazo, acupuntura, herida, tatuaje, piercing)

☐ Contacto con animal, tejidos de animales, o derivados

☐ Contacto con vector/vehículo de transmisión

☐ Otra exposición ambiental[7]

Animal sospechoso (marcar una de las siguientes opciones):

☐ Animal de caza mayor

☐ Animal de caza menor

☐ Animal de granja

☐ Crustáceos

☐ Garrapata

☐ Pulga

☐ Roedor

☐ Perro

☐ Zorro

☐ Otro artrópodo

☐ Otro animal salvaje libre

☐ Otro animal

Animal más detalles (marcar una de las siguientes opciones):

☐ Contacto con animal alimentado de forma insegura

☐ Contacto con animal infectado

☐ Contacto con animal sin desparasitar

☐ Contacto con cadáver de animal

Tipo de confirmación del vehículo[8] (marcar una de las siguientes opciones):

☐ Por evidencia epidemiológica

☐ Por evidencia de laboratorio

☐ Por evidencia epidemiológica y de laboratorio

Lugar de exposición (marcar una de las siguientes opciones)**:**

☐ Aguas costeras	☐ Alcantarillado	☐ Boscoso
☐ Fosa séptica	☐ Fuente	☐ Humedal
☐ Inundación	☐ Lago	☐ Pozo
☐ Río	☐ Rural	☐ Selvático
☐ Terreno encharcado	☐ Urbano	

CATEGORIZACIÓN DEL CASO

Clasificación del caso (marcar una de las siguientes opciones)**:**

☐ Probable

☐ Confirmado

Criterios de clasificación de caso:

Criterio clínico Sí ☐ No ☐

Criterio epidemiológico Sí ☐ No ☐

Criterio de laboratorio Sí ☐ No ☐

Asociado:

A brote: Sí ☐ No ☐

Identificador del brote: .....

C. Autónoma de declaración del brote[9]: .....

OBSERVACIONES[10]

.....

.....

.....

1. Fecha de la primera declaración del caso: Fecha de la primera declaración al sistema de vigilancia (habitualmente realizada desde el nivel local).
2. Fecha del caso: Es la fecha de inicio de síntomas o la más cercana en caso de no conocerla (fecha de diagnóstico, fecha de hospitalización, etc.).
3. Hospitalizado: Estancia de al menos una noche en el hospital.
4. Lugar del caso (país, CA, prov., mun.): Es el lugar de exposición o de adquisición de la infección, en caso de enfermedad alimentaria se considerará el lugar origen del alimento y en el resto en general se considerará el lugar donde el paciente ha podido contraer la enfermedad. En caso de desconocerse se consignará el lugar de residencia del caso.
5. Importado: El caso es importado si el país del caso es diferente de España.
6. Agente causal: Marcar sólo si se ha confirmado por laboratorio en el paciente.
7. Otra exposición ambiental: como tareas de jardinería, agricultura,...; o contacto con objetos o suelo contaminados, establos, mataderos.
8. Tipo de confirmación: Evidencia por la que se ha llegado a la identificación del vehículo de la infección.
9. C. Autónoma de declaración del brote: aquella que ha asignado el identificador del brote.
10. Incluir toda la información relevante no indicada en el resto de la encuesta.