

Protocolo de vigilancia epidemiológica de Tularemia.

1. 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 *holarctica* 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 ó 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.

2. 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

úlceras cutáneas,
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.

2. Modo de vigilancia.

La tularemia es una enfermedad de declaración individualizada.

Todos los casos que cumplan los criterios de “probable” o “confirmados”, han de ser notificados de manera sistemática, por el procedimiento habitual, en el momento de su conocimiento (de la sospecha, sin esperar al diagnóstico de confirmación), a la Dirección de Salud de Área, por el profesional que lo conozca.

Ante la existencia de **brotes**, la comunicación ha de ser inmediata **a la Dirección de Salud de Área por la vía más rápida** (teléfono, fax) y en todo caso **dentro de las 24 horas siguientes** a su detección. Si la notificación se hiciera fuera del horario laboral habitual, se realizará a través **del teléfono único de urgencias y emergencias de Extremadura 1-1-2**.

En los supuestos anteriores, la Dirección de Salud del Área comunicará a la mayor brevedad posible a la Subdirección de Epidemiología la situación declarada, con la información disponible en ese momento, por correo-e, o por fax o teléfono si la situación lo precisa, sin perjuicio de su comunicación por escrito en cualquier caso

La **Dirección de Salud de Área investigará** todos los casos detectados, recogiendo la información de forma individualizada según el conjunto de variables especificadas en la correspondiente encuesta epidemiológica (anexo I), así como cualquier otra información de interés relativa al caso, procediendo a la carga de todos los datos en el aplicativo informático de gestión del Sistema EDO; así mismo **establecerá las medidas de control** que proceda, realizando las actividades indicadas más adelante.

Todos los profesionales, centros, servicios y unidades del Sistema Sanitario Público, prestarán a la Dirección de Salud la colaboración necesaria que esta les solicite a tales fines.

La información del caso puede ser actualizada después de la declaración inicial y se hará una consolidación anual de la información.

La Subdirección de Epidemiología será la encargada de notificar los casos a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

3. Medidas de salud pública.

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°C.
- 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.

- 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>
- Anda P, Segura del Pozo J, Díaz Garcia JM, Escudero R, Garcia Pena FJ, Lopez Velasco MC, Sellek RE, Jimenez Chillaron MR, Sanchez Serrano LP, Martinez Navarro JF. Waterborne outbreak of tularemia associated with crayfish fishing. *Emerg Infect Dis* 2001;7(3 Suppl):575-82.
- 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.
- 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>
- 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).
- 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 nº 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo.
- Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E et al. Tularemia as a Biological Weapon. Medical and Public Health Management. *JAMA*, June 6 2001; 285 (21): 2763-73.
- Heymann DL (Editor). Control of Communicable Diseases Manual. 19 Edición. Washington: *American Public Health Association*, 2008. 661-664.
- 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.
- 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. Modelo de encuesta.

Encuesta epidemiológica de Tularemia.

Identificación del caso y de la declaración: A cumplimentar por la Subdirección de Epidemiología:

Comunidad Autónoma declarante: EXTREMADURA **Nº Identificador del caso:**

Fecha de la primera declaración del caso¹: __-__-__

DATOS DEL PACIENTE:

Nombre: _____

Primer Apellido: _____ Segundo Apellido: _____

Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)_____

Edad actual en años: ____ Edad actual en meses en menores de 2 años: ____

Sexo: Hombre Mujer Desconocido

Lugar de residencia: País: _____ C. Autónoma: _____

Provincia: _____ Municipio: _____

DATOS DE LA ENFERMEDAD

Fecha del caso²: __-__-__

Fecha de inicio de síntomas: __-__-__

Manifestación clínica (marcar todas las opciones que correspondan):

Tularemia glandular Tularemia intestinal Tularemia oculoglandular

Tularemia orofaríngea Tularemia pulmonar Tularemia tifoidea

Tularemia ulceroglandular

Hospitalizado³: Sí No Fecha de ingreso: __-__-__

Defunción: Sí No Fecha de defunción: __-__-__

Lugar del caso⁴: País: _____ C. Autónoma: _____

Provincia: _____ Municipio: _____

Importado⁵: Sí No

DATOS DE LABORATORIO

Fecha de diagnóstico de laboratorio: __-__-__

Agente causal⁶: *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: _____

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.

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 ambiental⁷

Animal sospechoso (marcar una de las siguientes opciones):

- Animal de caza mayor Animal de caza menor Animal de granja Crustáceos
 Roedor Perro Zorro
 Garrapata Pulga 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 Rio
 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 <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Criterio epidemiológico	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Criterio de laboratorio	Sí <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>

Asociado: A brote: Sí No Identificador del brote: _____

C. Autónoma de declaración del brote⁹: _____

OBSERVACIONES ¹⁰

Fecha de cumplimentación: ____/____/____.

Firma: _____

Persona que cumplimenta la ficha: _____

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.