

Actualización de la tularemia en España

Jesús Vega, Alberto Miranda, Concepción Cuadrado, Elisa Samaniego y María Teresa Bordel

Servicio de Dermatología. Hospital Clínico. Facultad de Medicina de Valladolid. España.

Resumen.—La tularemia es una zoonosis bacteriana causada por la *Francisella tularensis*. En España era prácticamente desconocida, pero recientemente han aparecido dos brotes con un total de 576 casos registrados. A partir de ese momento, la tularemia se ha incluido entre las enfermedades de declaración obligatoria, debido a la alta probabilidad de que se haya establecido una enzootia de esta infección y, por lo tanto, de que exista el riesgo de aparición de nuevos casos. Otro aspecto de reciente interés es la importancia de esta bacteria como arma biológica, por su fácil diseminación y rápido desarrollo.

F. tularensis se ha aislado en numerosas especies animales y en aguas o terrenos contaminados, aunque el reservorio más importante y conocido son los lagomorfos (liebres y conejos). La vía de transmisión al hombre más importante es la cutaneomucosa, fundamentalmente por el contacto con animales infectados, aunque también es posible el contagio por inhalación o ingestión de animales infectados y por picaduras de artrópodos. Las formas de transmisión determinan distintas formas clínicas: ulceroglandular, glandular, oculoglandular, orofaríngea, intestinal, neumónica y tifoídica. La forma ulceroglandular es la más frecuente de todas, y cursa, en el contexto de un síndrome infeccioso general, con una úlcera cutánea en el punto de inoculación acompañada de adenopatías en los ganglios de drenaje. También es posible la presencia de otras lesiones cutáneas secundarias a esta infección, entre las que destacan el eritema nudoso y el eritema multiforme. Para todas las formas, la estreptomomicina se considera el tratamiento de elección.

Palabras clave: tularemia, *Francisella tularensis*.

Vega J, Miranda A, Cuadrado C, Samaniego E, Bordel MT. Actualización de la tularemia en España. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(4):236-42.

TULAREMIA UPDATE IN SPAIN

Abstract.—Tularemia is a bacterial zoonosis caused by *Francisella tularensis*. It was almost unknown in Spain but two outbreaks have recently appeared with a total of 576 recorded cases. Since then tularemia has been included among the notifiable diseases due to the high probability of an enzootic form of this infection and, accordingly, because of the risk of appearance of new cases. Another aspect of recent interest is the importance of this bacteria as a biological weapon due to its easy dissemination and fast development.

F. tularensis has been isolated in multiple animal species and in water or contaminated soil, although the most important and known reservoir are lagomorphs (hares and rabbits). The most important transmission route to man is by the skin and the mucous membranes, basically by the contact with infected animals although it is also possible the contagion by inhalation or ingestion of infected animals and by arthropod bites. The different ways of transmission determine the different clinical forms: ulceroglandular, glandular, oculoglandular, oropharyngeal, intestinal, pulmonary, and typhoidal. The ulceroglandular form is the most frequent of all and give rise to a general infectious syndrome with a cutaneous ulcer in the point of inoculation accompanied by adenopathies in the drainage nodes. The presence of other secondary cutaneous lesions to this infection is also possible, especially erythema nodosum and erythema multiforme. Streptomycin is considered the treatment of choice for all forms of tularemia.

Key words: tularemia, *Francisella tularensis*.

INTRODUCCIÓN

La tularemia es una zoonosis bacteriana causada por *Francisella tularensis*. El nombre del microorganismo fue dado en reconocimiento a los estudios realizados por Edward Francis y a que fue descrita por primera vez en roedores en el condado de Tulare de Utah (EE.UU.)^{1,4}. En 1914, Wherry y Lamb publicaron el primer caso en seres humanos⁵. Esta bacteria se ha aislado en numerosas especies animales y en aguas o terrenos contaminados, aunque el reservorio más importante y conocido son los lagomorfos (liebres y conejos)^{1,6,8}.

La vía de transmisión al hombre más importante es la cutaneomucosa, por contacto con animales infectados, aunque es posible el contagio por inhalación o ingestión de animales infectados y por picaduras de artrópodos. Estas formas de transmisión determinan distintas formas clínicas: ulceroglandular, glandular, oculoglandular, orofaríngea, intestinal, neumónica y tifoídica. La forma ulceroglandular es la más frecuente de todas, y cursa, en el contexto de un síndrome infeccioso general, con una úlcera cutánea en el punto de inoculación acompañada de adenopatías en los ganglios de drenaje^{1,6,9-12}.

En España era una enfermedad muy poco conocida hasta el año 1997. A finales de este año se inició un brote de tularemia en relación con la manipulación de liebres procedentes de Castilla y León, y en verano del año siguiente apareció otro brote, menos

Correspondencia:

Jesús Vega. Ferrari, 5, 1.º E. 47001 Valladolid. España.

Correo electrónico: jvegagu@medynet.com

Aceptado el 16 de enero de 2003.

TABLA 1. DESCRIPCIÓN DE LOS DOS BROTES DE TULAREMIA EN ESPAÑA

	<i>Brote 1</i> ^{11,13-15,26}	<i>Brote 2</i> ^{12,13}
Fechas	Diciembre de 1997-abril de 1998	22 de julio-3 de agosto de 1998
Número de casos	559	16
Procedencia	9 Comunidades autónomas (v. fig. 1)	Provincia de Cuenca
Antecedente	Manipulación de liebres procedentes de caza en Castilla y León, concretamente en las provincias de Valladolid, Palencia, León, Burgos y Zamora	Contacto con cangrejos en un río de Cuenca
Hipótesis	Introducción de liebres infectadas procedentes de países endémicos para la repoblación cinegética en ciertas zonas de Castilla y León	Contaminación del agua del río por animales muertos de tularemia junto a las heridas causadas en el manejo de los cangrejos como puerta de entrada
Formas clínicas	La forma clínica mayoritaria fue la ulceroglandular, aunque también aparecieron, en distintos porcentajes según las series analizadas, las otras formas de tularemia	La forma clínica ulceroglandular fue la forma de presentación en el 100% de los casos

importante, relacionado con el contacto de cangrejos de río en la provincia de Cuenca. A partir de ese momento, la tularemia se ha incluido entre las enfermedades de declaración obligatoria en España y se han establecido medidas especiales de vigilancia, debido a la alta probabilidad de que se haya establecido una enzootia de esta infección y, por lo tanto, de que exista el riesgo de aparición de nuevos casos^{8,12-16}. Hay que recordar, además, que esta bacteria ha adquirido recientemente especial importancia, al estar incluida entre los patógenos de interés en el bioterrorismo. Se considera un arma biológica con posibilidad de ocasionar un gran impacto en la salud pública debido a su fácil diseminación, rápido desarrollo, capacidad para producir alta mortalidad y dificultad diagnóstica por su inespecificidad clínica y por las dificultades en la identificación y cultivo de microorganismos^{9,17,18}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han revisado retrospectivamente los casos de tularemia acaecidos en España, mediante el estudio de la literatura médica al respecto y la información obtenida del Servicio de Vigilancia Epidemiológica del Centro Nacional de Epidemiología, que recogió los casos notificados por las distintas comunidades autónomas.

RESULTADOS

Tan sólo hemos encontrado 2 casos aislados de tularemia en nuestro país que hayan sido publicados, el primero de ellos en 1981^{19,20}. Se trataba, por lo tanto, de una enfermedad extremadamente

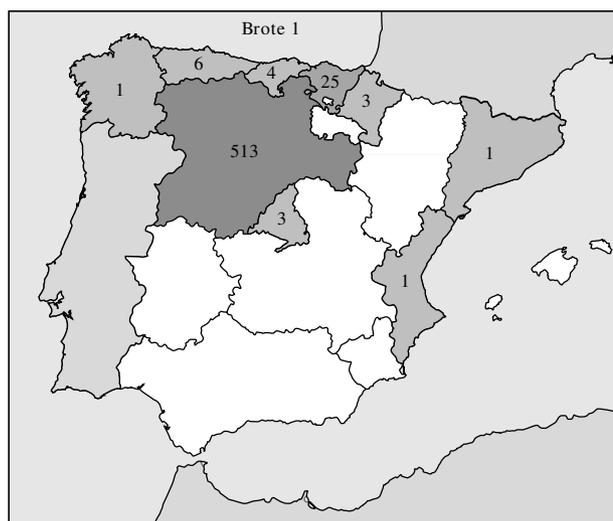


Fig. 1.—Número de casos notificados durante el brote 1 en las distintas comunidades autónomas.

infrecuente y poco conocida⁸. Sin embargo, desde finales de diciembre de 1997 hasta la actualidad, han aparecido dos brotes de tularemia en España, con 575 casos (tabla 1; fig. 1), a los que hay que añadir la notificación de un nuevo caso aislado en el año 2000^{12,13}. En todos los casos, el patógeno causante ha sido la subespecie *Francisella tularensis palearctica*.

DISCUSIÓN

Agente etiológico

F. tularensis es un cocobacilo gramnegativo que se comporta como un microorganismo aerobio estricto y



Fig. 2.—Lesión ulcerocrosta en el pulpejo del tercer dedo de la mano (zona de contacto con una liebre infectada).



Fig. 3.—Gran adenopatía dolorosa laterocervical.

que no crece en los medios de cultivo ordinarios^{8,9}. Es resistente al frío (no se inactiva por congelación) y puede persistir durante semanas o meses en el barro, agua o cadáveres de animales en descomposición. Sin embargo, sí que es destruido por los desinfectantes habituales y por el calor (30 min a 56 °C)^{6,8}.

Se han descrito diversos biogrupos de *F. tularensis*, que difieren en su dotación genómica, patogenicidad, características bioquímicas y epidemiología^{1,7,8}. Los más importantes para el hombre son dos: el tipo A (*F. tularensis tularensis*) y el tipo B (*F. tularensis palearctica*). El primero es el más virulento y se encuentra fundamentalmente en Norteamérica, aunque recientemente se ha aislado también en Europa²¹). El tipo B es menos virulento y es el que se aísla en Europa, Asia y, en menor medida, en Norteamérica^{1,6,8}.

Epidemiología

La tularemia está ampliamente distribuida en el hemisferio norte, aunque predomina en Estados Unidos (la media de casos notificados anualmente es

de 124)^{1,2,7}, Japón, Rusia, países escandinavos, Balcanes, Turquía y Grecia⁸. Su reservorio es muy amplio: *F. tularensis* se ha aislado en más de 100 especies animales, incluyendo mamíferos, aves, peces, anfibios e insectos¹¹. Los más importantes, para la subespecie europea, son los roedores, los lagomorfos (liebres) y ciertos artrópodos, fundamentalmente las garrapatas, que actúan como vectores y como un importante reservorio interepizoótico²²⁻²⁴. La prevalencia de la infección en los animales reservorio depende fundamentalmente de su densidad, que sufre variaciones cíclicas según las condiciones óptimas para su proliferación²⁵. En liebres y pequeños roedores la mortalidad es muy alta, y mueren por lo general a los pocos días de la infección. También es posible encontrar esta bacteria en aguas y terrenos contaminados por animales muertos o por sus excrementos^{7,8,11}.

La vía de transmisión más importante es el contacto directo con un animal infectado; como puerta de entrada actúan generalmente las pequeñas heridas o erosiones originadas al manipular el animal. Otras posibilidades de transmisión son la ingestión de carne mal cocinada o de agua contaminada, la inhalación de partículas (especialmente importante en el empleo de la *F. tularensis* como arma biológica) y la picadura de insectos, sobre todo de garrapatas^{2,7,8,26,27}.

Debido a estos patrones de transmisión, la tularemia suele presentar una distribución bimodal: los casos derivados del contacto con animales son más frecuentes en otoño e invierno, durante la temporada de caza, mientras que los ocasionados por picaduras de artrópodos son más frecuentes en primavera y verano, que es cuando las garrapatas muestran mayor actividad^{12,14,26}.

Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de esta zoonosis comprende desde formas asintomáticas hasta graves cuadros neumónicos o sepsis fatales, así como afectación cutánea y ganglionar, en las que nos detendremos con mayor detalle, y por la posible afectación orofaríngea y digestiva. Las distintas formas clínicas descritas, que suelen aparecer tras un período de incubación de 2 a 10 días, son las siguientes^{1,2,6,11,13}:

Ulceroglandular (úlcer a cutánea con linfadenopatía regional). Es la forma de presentación clínica más frecuente, con una incidencia que oscila según las series entre el 21 y el 87 % de los casos. Se inicia como una o varias lesiones eritematosas, sensibles a la palpación o pruriginosas, localizadas en las zonas de contacto con el animal (por lo general en los dedos de las manos). Estas lesiones evolucionan a lo largo de los días hacia la formación de una úlcera de bordes bien definidos con posterior formación de costra⁶ (fig. 2). Esta úlcera puede persistir durante varios meses si no se instaura un tratamiento eficaz. Es casi

constante la presencia de una o varias adenopatías acompañantes, en los territorios de drenaje de la zona afectada. Suelen ser dolorosas y a veces de gran tamaño (fig. 3), y en su evolución es frecuente la fluctuación con posterior fistulización al exterior, aunque en ocasiones persisten semanas o meses incluso con la instauración precoz del tratamiento^{4,6,11}.

Ante la presencia de esta sintomatología, es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otros síndromes linfocutáneos, entre los que destacarían la esporotricosis y otras micosis profundas inoculadas traumáticamente, infecciones por micobacterias, leishmaniasis, carbunco, nódulo de Orf y fiebre por arañazo de gato^{6,10}. Los antecedentes de riesgo, junto a la presencia de fiebre y adenopatías dolorosas en ocasiones muy llamativas, orientará el diagnóstico hacia la tularemia, que deberá confirmarse mediante estudio microbiológico.

Glandular (linfadenopatía regional sin úlcera). Entre el 5 y el 10 % de los casos no se encuentra la puerta de entrada, y se llega al diagnóstico tras el estudio de uno o varios ganglios linfáticos afectados^{6,11,13}.

Oculoglandular (conjuntivitis con linfadenopatía preauricular). Descrita en el 1 % de los casos, por penetración del microorganismo a través de la conjuntiva al frotarse con las manos o vía aerosol. Junto a una adenopatía dolorosa preauricular, submandibular o cervical, casi siempre presente, aparece una conjuntivitis purulenta dolorosa, con edema palpebral y, en ocasiones, úlceras corneales e incluso ceguera⁶.

Orofaringea (estomatitis, faringitis o amigdalitis y linfadenopatía cervical). Forma poco frecuente (0-12 %) relacionada con la ingesta de agua o alimentos contaminados. Cursa con odinofagia, faringitis o amigdalitis purulenta y adenopatías regionales¹¹.

Intestinal (cuadro de dolor abdominal, vómitos y diarrea). La inoculación por vía digestiva puede originar úlceras intestinales asociadas con diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos y hemorragia digestiva, junto a la presencia de adenopatías mesentéricas^{4,6}.

Neumónica (enfermedad pleuropulmonar primaria). Es una forma grave que aparece entre el 7 y el 20 % de los casos y que afecta fundamentalmente a personas con riesgo profesional (ganaderos, personal de laboratorio, etc.)¹¹. También se considera como la forma clínica de tularemia más importante en el bioterrorismo^{9,18,31}. Conviene tener en cuenta que, además de una forma primaria de tularemia neumónica, el resto de formas clínicas de tularemia pueden complicarse con una afectación pulmonar¹¹ (hasta en el 10-15 % de los casos de tularemia ulceroglandular existe una diseminación hematológica pulmonar)⁶. Los síntomas más frecuentes son la tos y el dolor torácico, aunque también son posibles el derrame pleural, las adenopatías hiliares y los nódulos pulmonares¹¹. En general, debe considerarse una tularemia pulmonar ante la presencia de toda neumonía atípica en un paciente con antecedentes de riesgo⁷.

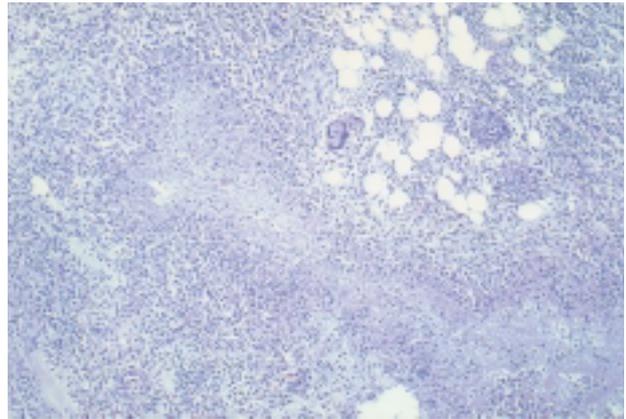


Fig. 4.—Granuloma necrosante en empalizada, con presencia de células gigantes en la periferia.

Tifoídica (enfermedad febril sin signos o síntomas localizados precozmente). Con una frecuencia que oscila entre el 3 y el 30 %, posiblemente sea la forma de más difícil diagnóstico, ya que aparece como un cuadro general inespecífico que hay que incluir en el diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido^{6,11}.

Además de las formas clínicas descritas, hay que destacar la importancia que tiene para el dermatólogo la presencia de otras lesiones cutáneas que pueden aparecer como consecuencia de la infección por la *F. tularensis*. Según las series, el porcentaje de lesiones cutáneas secundarias a esta infección oscila entre el 8 y el 35 %^{4,14,28,29}. Lo más frecuente es la aparición de un exantema maculopapuloso o vesiculopapuloso que suele ser pruriginoso, más intenso en las áreas próximas a la lesión primaria, y que suele aparecer generalmente en la segunda semana de la enfermedad. También es muy frecuente el desarrollo de un eritema nudoso, sobre todo en la forma pulmonar de tularemia, y es posible la aparición de un eritema multiforme, que característicamente suele afectar más al tronco que a las extremidades. Otras enfermedades cutáneas descritas son las lesiones acneiformes, urticariales, purpúricas, por una vasculitis leucocitoclástica cutánea, y la afectación de la mucosa oral^{4,6,14, 28-32}.

Diagnóstico

Ante la sospecha clínica y epidemiológica de tularemia, es obligado realizar un estudio microbiológico, ya que no existen alteraciones analíticas típicas y el estudio histopatológico tampoco es concluyente. El hemograma puede ser normal o mostrar una leucocitosis con linfocitosis, y es frecuente el aumento de las enzimas hepáticas^{14,29,33}. En lo que respecta a sus características histológicas existe una relación con el estadio clínico de la lesión cutánea primaria. Las lesiones agudas muestran

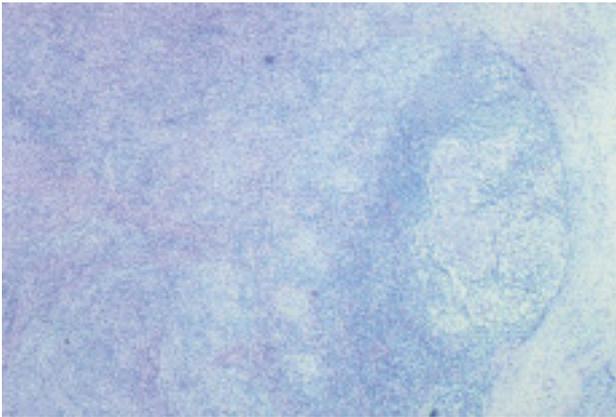


Fig. 5.—Anatomía patológica de un ganglio linfático afectado, en la que se aprecia una arquitectura distorsionada por la presencia de agregados epitelioides con población linfática periférica que constituyen un patrón granulomatoso.

infiltrado inflamatorio inespecífico, predominantemente neutrofílico, mientras que las lesiones subagudas o crónicas se caracterizan por una respuesta granulomatosa, que va desde la presencia de células epitelioides y células gigantes hasta la formación de granulomas tuberculoideos e incluso, en lesiones muy evolucionadas, de granulomas de tipo sarcoideo^{30,34,35} (fig. 4). Un patrón histológico similar se encuentra también en los ganglios linfáticos afectados³⁴ (fig. 5).

Para lograr el diagnóstico microbiológico se dispone de varios métodos, de los cuales sólo dos se consideran criterios diagnósticos de confirmación: el aislamiento de *F. tularensis* en una muestra clínica o la seroconversión en muestras recogidas en la fase aguda y convaleciente de la enfermedad⁸⁻⁴⁰. Las muestras empleadas pueden ser exudados, aspirados o biopsias ganglionares, material de lesiones o de úlceras cutáneas, líquido pleural, orina y sangre. Se considera un microorganismo muy contagioso, por lo que la manipulación de las muestras debe realizarse con precaución y siguiendo las normativas establecidas al respecto³⁶.

Tratamiento

La estreptomycin se considera el fármaco de elección para tratar todas las formas clínicas de tularemia, y alcanza unas tasas de curación de hasta el 97 %^{4,8,14}. Las dosis recomendadas oscilan entre 7,5 y 10 mg/kg cada 12 h por vía intramuscular durante 7-14 días¹¹. Como fármacos alternativos se ha empleado la gentamicina, con unas tasas de curación del 86 y el 6 % de recidivas, y las tetraciclinas con tasas mayores de curación (88 %), pero también de recidivas (12 %)^{8,12}. Otros antimicrobianos útiles son el cloranfenicol y la tobramicina con unas tasas de curación del 77 y 50 % y el 2 y 0 % de recidivas, respectivamente¹². Más recientemente se han publicado diversos estudios que apoyan el empleo de

las quinolonas como fármacos muy eficaces incluso en casos graves de tularemia, recomendándose como alternativa para aquellos pacientes que no requieran terapia parenteral o que presenten intolerancia a otros tratamientos^{1,10,41-43}.

El elevado porcentaje de fracasos terapéuticos que reflejan algunas series parece estar relacionado fundamentalmente con el retraso diagnóstico. Como indicaciones para realizar un nuevo ciclo antibiótico se consideran el mantenimiento o reaparición de la fiebre, el aumento de tamaño o reaparición de adenopatías y la persistencia de la sintomatología con elevación de los reactantes de fase aguda¹⁴. En ocasiones puede ser necesario también el drenaje de adenopatías fluctuantes, tomando especiales precauciones para evitar el contagio durante la manipulación del material infectado.

En cuanto al pronóstico, a pesar del grave potencial de esta infección, la mortalidad global es relativamente baja, incluso sin tratamiento (3-7 %), sobre todo en la biovariedad *paleartica*, que es la existente en Europa. Entre los factores de mal pronóstico cabe destacar la edad elevada, las enfermedades crónicas intercurrentes, el retraso diagnóstico y terapéutico o el tratamiento inadecuado y las formas pulmonar y tifoidea. Una vez pasada la enfermedad suele quedar inmunidad de por vida^{9,11,12,14}.

Prevención

Las medidas de prevención se han establecido fundamentalmente en dos aspectos:

1. *Actuación sobre los reservorios.* Realización de una estrecha vigilancia epizootológica sobre las poblaciones de animales susceptibles, con estudios de morbimortalidad y seroprevalencia, así como el control y regulación de las poblaciones de roedores y de movimientos de animales.

2. *Control sobre los mecanismos de transmisión*^{8,11,13}:

a) Evitar la manipulación de animales sospechosos (en caso de que sea necesario emplear guantes y mascarilla).

b) Garantizar la cocción de las carnes para consumo (la congelación no destruye la bacteria).

c) No beber agua sospechosa de vehicular la enfermedad o, si es necesario beberla, clorarla previamente.

d) Eludir las picaduras de artrópodos.

En la actualidad se dispone de una vacuna intradérmica con bacterias atenuadas que confiere una inmunidad duradera. Se consideran candidatas a la vacunación las personas que puedan entrar en contacto con animales infectados, como cazadores, guardabosques y veterinarios, así como el personal de laboratorio que maneje muestras clínicas

sospechosas^{8,11,12}. Conviene recordar, por último, que la tularemia no se contagia por vía interpersonal, por lo que no son necesarias las medidas de aislamiento, aunque sí se recomiendan ciertas medidas de precaución especialmente en pacientes con heridas abiertas^{11,12}.

CONCLUSIONES

En España han aparecido recientemente dos brotes de tularemia, una enfermedad infecciosa que era prácticamente desconocida en nuestro país. A partir de ahora, y en vista de la evolución de brotes que surgieron en otros países, existe una alta probabilidad de que esta infección se haga endémica, por lo que es necesario estar prevenidos y conocer bien esta enfermedad^{2,31,36}. Habrá que pensar en ella en particular si existen antecedentes epidemiológicos compatibles en cuadros de fiebre prolongada de origen desconocido, faringitis con cultivos negativos y mala respuesta a betalactámicos y neumonías atípicas. Desde el punto de vista dermatológico, la sospecha se establecerá fundamentalmente ante un síndrome linfocutáneo, destacando la presencia de lesiones ulcerosas en la puerta de entrada y la importancia de las adenopatías dolorosas y a veces muy llamativas que acompañan a esta infección.

BIBLIOGRAFÍA

- Hornick R. Tularemia revisited. *N Engl J Med* 2001;345:1637-9.
- Tularemia-United States, 1990-2000. From the Centers for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2002;287:1519-20.
- McCoy GW, Chapin CW. Bacterium tularense, the cause of a plague-like disease of rodents. *Pub Health Bull* 1912; 53:17-23.
- Cerny Z. Skin manifestations of tularemia. *Int J Dermatol* 1994;33:468-70.
- Wherry WB, Lamb BH. Infection of a man with *Bacterium tularense*. *J Infect Dis* 1914;15:331-40.
- Jacobs RF. Tularemia. En Harrison. Principios de Medicina Interna. 15.ª edición en español. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, 2001; vol. I pág. 1169-1173.
- Feldman KA, Enscore RE, Lathrop SL, Matyas BT, McGuill M, Schriefer ME, et al. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N Engl J Med* 2001; 345:1601-6.
- Eiros JM, Rodríguez Torres A. Tularemia. *Rev Clin Esp* 1998;198:785-8.
- McGovern TW, Christopher GW, Eitzen EM. Cutaneous manifestations of biological warfare and related threat agents. *Arch Dermatol* 1999;135:311-22. Comentario en: *Arch Dermatol* 1999;135:1417-8.
- Smego RA Jr, Castiglia M, Asperilla MO. Lymphocutaneous syndrome. A review of non-sporothrix causes. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:38-63.
- Montejo M, Pérez-Irezabal J, González de Zarate P, Aguirrebengoa K, Vicente JM, Martínez E, et al. Tularemia: descripción de 16 casos procedentes de la Comunidad de Castilla-León. *Rev Clin Esp* 1998;198:794-8.
- Díaz de Tuesta AM, Chow-Quan, Geijo MP, Dimas J, Díaz de Tuesta FJ, Herranz CR, Val Pérez E. Brote epidémico de tularemia en la provincia de Cuenca en relación con la manipulación de cangrejos. *Rev Clin Esp* 2001;201: 385-9.
- Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Boletín Epidemiológico Semanal 1997;5,26:249-56.
- Bachiller P, Pérez Castrillon JL, Martín Luquero M, Mena FJ, De La Lama J, Pérez Pascual P, et al. Descripción preliminar de un brote epidémico de tularemia en Valladolid. *Rev Clin Esp* 1998;198: 789-93.
- Andrés Puertas C, Mateos Baruque ML, Burón I, González Megido MJ, Rebollo C, Sangrador LA. Brote de tularemia en Palencia. *Rev Clin Esp* 1999;199:711-5.
- Treml F, Hubalek Z, Halouzka J, Juricova Z, Hunady M, Janik V. Analysis of the incidence of tularemia in the Breclav District 1994-1999. *Epidemiol Microbiol Immunol* 2001; 50:4-9.
- Lewis JE. Suppurative inflammatory eruption occurring in septicemic tularemia. *Cutis* 1982;30:92.
- Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001;285:2763-73. Comentario en: *JAMA*, 2002;287:452-3.
- Arenas R. Tularemia. Estudio de un caso ulceroglandular. *Rev Semin Cátedra Patol Med Barc* 1981;14:397-400.
- Oteo JA, Martínez de Artola V, Casas JM. Tick-borne diseases in Spain. Sixth International Congress for Infective Disease. Praga, abril 1994; Abstrac 660.
- Gurycova D. First isolation of *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* in Europe. *Eur J Epidemiol* 1998;14:797-802.
- Hubalek Z, Sixl W, Halouzka J, Mikulaskova M. Prevalence of *Francisella tularensis* in *Dermacentor reticulatus* ticks collected in adjacent areas of the Czech and Austrian Republics. *Cent Eur J Public Health* 1997;5:199-201.
- Hubalek Z, Halouzka J. Mosquitoes (Diptera: *Culicidae*), in contrast to ticks (Acari: *Ixodidae*), do not carry *Francisella tularensis* in a natural focus of tularemia in the Czech Republic. *J Med Entomol* 1997;34:660-3.
- Fond L, Michel JL, Perrot JL, Montelimard N, Roy M, Seguin P, Cambazard F. Bites by domestic animals. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:531-5.
- Gurycova D, Vyrosteckova V, Khanakah G, Kocianova E, Stanek G. Importance of surveillance of tularemia natural foci in the known endemic area of Central Europe, 1991-1997. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:433-8.
- Alkorta N, Aguirrebengoa K, Pérez-Irezabal J, Ibarra S, Montejo M. Tularemia adquirida por picadura de garrapata en Castilla-León. *Rev Clin Esp* 2000;200:82-3.
- Senol M, Ozcan A, Karıncaoglu Y, Aydin A, Ozerol IH. Tularemia: A case transmitted from a sheep. *Cutis* 1999;63: 49-51.
- Syjälä H, Karvonen J, Salminen A. Skin manifestations of tularemia: A study of 88 cases in Northern Finland during 16 years (1967-1983). *Acta Derm Venereol* 1984;64:513-6.

29. Syrjälä H, Karvonen J, Salminen A. Skin manifestations of tularemia: a study of 88 cases in Northern Finland during 16 years (1967-1983). *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984; 64:513-6.
30. Burnett J. Tularemia. *Cutis* 1994;54:77-8.
31. Akdis AC, Kilicturgay K, Helvacı S, Mistik R, Oral B. Immunological evaluation of eritema nodosum in tularaemia. *Br J Dermatol* 1993;129:275-79.
32. Peter R, Banyai T. Erythema nodosum revealing oculoglandular tularemia. *Dermatology* 2001;202:79-80.
33. Maradona JA, Rodríguez Guardado A, Carton JA, Asensi V, Martín Rocas E. Úlceras y adenopatías regionales en un carnicero. *Rev Clin Esp* 1998;198:773-4.
34. Kodama BF, Fitzpatrick JE, Gentry RH. *Cutis* 1994;54: 279-80.
35. Kodama BF, Fitzpatrick JE, Gentry RH. Tularemia. *Cutis* 1994;54:279-80.
36. Shapiro DS, Schwartz DR. Exposure of laboratory workers to *Francisella tularensis* despite a bioterrorism procedure. *J Clin Microbiol* 2002;40:2278-81.
37. De la Puente-Redondo VA, Del Blanco NG, Gutiérrez-Martín CB, García-Pena FJ, Rodríguez Ferri EF. Comparison of different PCR approaches for typing of *Francisella tularensis* strains. *J Clin Microbiol* 2000;38:1016-22.
38. Karhukorpi EK, Karhukorpi J. Rapid laboratory diagnosis of ulceroglandular tularemia with polymerase chain reaction. *Scand J Infect Dis* 2001;33:383-5.
39. Johansson A, Ibrahim A, Goransson I, Eriksson U, Gurycova D, Clarridge JE, et al. Evaluation of PCR-based methods for discrimination of *Francisella* species and subspecies and development of a specific PCR that distinguishes the two major subspecies of *Francisella tularensis*. *J Clin Microbiol* 2000;38:4180-5.
40. Johansson A, Berglund L, Eriksson U, Goransson I, Wollin R, Forsman M, et al. Comparative analysis of PCR versus culture for diagnosis of ulceroglandular tularemia. *J Clin Microbiol* 2000;38:22-6.
41. Limaye AP, Hooper CJ. Treatment of tularemia with fluoroquinolones: two cases and review. *Clin Infect Dis* 1999; 29:922-4. [Comentario en: *Clin Infect Dis* 2000;31:623. *Clin Infect Dis* 2001;33:267-8].
42. Cerny Z. Tularemia: an old and a new problem in the South Moravia Region. *Bratisl Lek Listy* 2000;101:402-8.
43. Aranda EA. Treatment of tularemia with levofloxacin. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:167-8.