



ORIGINAL

Estudio clínico de la tularemia en cabeza y cuello

Enrique Coscarón Blanco^{a,*}, Eva Purificación Martín Garrido^b,
Míriam González Sánchez^a e Isidra García García^c

^aServicio de Otorrinolaringología, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España

^bServicio de Digestivo, Hospital Virgen de la Concha, Zamora, España

^cServicio de Medicina Interna, Infectología, Virgen de la Concha, Zamora, España

Recibido el 27 de junio de 2008; aceptado el 25 de agosto de 2008

PALABRAS CLAVE

Tularemia;
Cabeza y cuello;
Linfadenopatía;
Adenopatía;
Enfermedad linfática
granulomatosa;
Francisella tularensis;
Enfermedad de
declaración
obligatoria;
Cirugía;
Vigilancia;
Fluoroquinolona

Resumen

Objetivo: realizar una descripción clínica de la tularemia en cabeza y cuello, recoger las estrategias terapéuticas empleadas y las variables más significativas que influyen en su evolución.

Material y métodos: se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de nuestra serie de 2007, en la que se demostró afectación de algún área definida como otorrinolaringológica. Para la definición de caso clínico, se siguieron las recomendaciones de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, la Red de Vigilancia Epidemiológica y Control de las Enfermedades Transmisibles de la Unión Europea y en el Centro para el Control de Enfermedades de Estados Unidos. Se recogieron las variables estadísticas básicas, el estadio de enfermedad y el tratamiento realizado, así como su evolución. Se realizó un estudio estadístico descriptivo de nuestra serie y de las variables que influyeron en el curso clínico de la enfermedad y su posible tratamiento.

Resultados y conclusiones: se estudió a 27 pacientes. El paciente tipo presenta una proporción de mujer:varón de 1:1, de edad media, procedente generalmente del ámbito rural, asintomático, pero afectado de adenopatías laterocervicales de crecimiento progresivo evolucionadas, de aparición estival y sensibles a la palpación, sin puerta de entrada evidente. No obstante, el perfil está sujeto a múltiples variaciones. El diagnóstico de sospecha se confirmó mediante estudio serológico (93%). Se demostraron dos grupos: uno con manifestaciones clínicas menores y estadio temprano, que evolucionaron bien con tratamiento antibiótico específico, y otro con estadio más avanzado en el que fueron precisos gestos intervencionistas, aunque la evolución posterior fue buena.

En áreas de alta incidencia, en verano, es una enfermedad a tener muy en cuenta en el diagnóstico diferencial de síndromes adenopáticos.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: kikekoska@yahoo.es (E. Coscarón Blanco).

KEYWORDS

Tularaemia;
 Head and neck;
 Lymphadenopathy;
 Lymph node;
 Granulomatous
 lymphatic disease;
Francisella tularensis;
 Notifiable disease;
 Surgery;
 Surveillance;
 Fluoroquinolones

Clinical study on head and neck tularaemia**Abstract**

Objective: To perform a clinical description of head and neck tularaemia, collating the therapeutic strategies used and the most significant variables that seem to influence its evolution.

Material and methods: A retrospective descriptive study was performed on the series diagnosed in 2007 with involvement of the head and neck areas. For the definition of clinical cases, the recommendations of the Spanish National Centre for Epidemiological Surveillance, the European Union Network for the Surveillance and Control of Communicable Diseases and the U.S. Center for Disease Control and Prevention were followed. Basic statistics, stage, treatment carried out and evolution were noted. A descriptive statistical study as well as an analysis of the influencing variables in the clinical course of the disease and possible management are provided.

Results and conclusions: 27 patients were studied. The clinical profile of the patient type is a middle-aged individual from rural areas, with a 1:1 male/female ratio, asymptomatic but affected by growing laterocervical lymphadenopathies, often appearing in summer, and notable on palpation, without any demonstrable entranceway. However, the profile is subject to variable patterns. The suspected diagnosis was confirmed on the basis of serological determinations (93%). Two groups were observed: one formed by those with less evident clinical manifestations and an early ganglionic stage that mostly evolved well with specific antibiotic therapy, and another one with major clinical manifestations or advanced stage in which surgical procedures were required although subsequent evolution was good. In areas of high incidence, in summer, it is a disease to be considered in the differential diagnosis of lymphadenopathy syndromes.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La tularaemia es una zoonosis causada por un pequeño cocobacilo aerobio, inmóvil, no productor de toxinas, facultativo intracelular y gramnegativo, que descubrió George McCoy en 1911 como una causa de plaga mortal en ardillas y roedores en el condado de Tulare en California (Estados Unidos)¹. El primer caso descrito de enfermedad en humanos, confirmado bacteriológicamente y con cadena de transmisión definida a partir de sangre infectada de un animal, con la participación de un insecto, se debe a Edward Francis, que en 1921 denominó a esta enfermedad como *tularaemia*, y desde 1959 se conoce el agente causal como *Francisella tularensis*, en honor a la labor de este investigador. Esta bacteria se encuentra principalmente en conejos, aunque también en otros animales, como la liebre, las ratas de agua, los topos y otros roedores, y, ocasionalmente, en animales domésticos, como la oveja. También puede encontrarse libre en el suelo o agua contaminados. Sus principales vectores son la garrapata, principalmente en Estados Unidos, aunque también pueden vehicularla moscas y mosquitos. La enfermedad también puede adquirirse por contacto directo con productos animales o agua, o alimentos contaminados o por aerosolización accidental o deliberada de las bacterias. Por ahora no hay comunicación de contagio persona a persona².

Su incidencia en Estados Unidos, de donde es originaria, parece ir disminuyendo de forma paulatina (< 200 casos/año en el último decenio del siglo xx), hecho que se atribuye a factores como la disminución en el interés en la caza de conejos y otros roedores, el tratamiento empírico de muchas enfermedades febriles de causa incierta con aminoglucósidos

o quinolonas fluoradas, y la dificultad que en ocasiones hay para reconocer su cadena epidemiológica, lo que dificulta su reconocimiento. En determinadas circunstancias, como un incremento significativo en la población de roedores, y especialmente en regiones o áreas geográficas con población predominantemente rural, donde aumenta el posible contacto con estos animales, en que los vectores o las aguas están contaminadas por *F. tularensis*, la incidencia de esta enfermedad puede dispararse. Se hace imprescindible, principalmente para el personal sanitario con ejercicio en estas áreas geográficas, y en particular para el especialista en cabeza y cuello, el conocimiento de esta enfermedad en cuanto a sus manifestaciones clínicas y su tratamiento. Es una enfermedad de declaración obligatoria y, además, uno de los agentes reconocidos como subsidiarios de utilizarse como arma biológica en caso de guerra bacteriológica o atentado por el ejército americano debido a su contagiosidad (sólo se requieren 10 microorganismos que logren penetrar la barrera cutánea o 10-50 vía inhalada para producir un contagio), y a su alta mortalidad, especialmente en formas con afectación pulmonar³⁻⁶. Presentamos nuestra experiencia en esta entidad clínica obtenida a partir de nuestra serie de 27 casos diagnosticados en el año 2007 en el área de salud de Zamora.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, en el que se incluyeron los 27 casos diagnosticados en nuestro centro en el año 2007, de los cuales 20 presentaban manifestaciones exclusivamente en cabeza y cuello. Para la definición de caso, se recurrió



Figura 1 Estadios ganglionares en tomografía computarizada. De izquierda a derecha, estadios I-III.

a los criterios de definición de caso utilizados por la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en la Red de Vigilancia Epidemiológica y Control de las Enfermedades Transmisibles de la Unión Europea, recogidos por las Guías de Enfermedades de Declaración Obligatoria del Instituto Carlos III, y el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos^{4,7,8}.

Definición clínica del caso

Enfermedad caracterizada por distintas formas clínicas, incluidas:

- Ulceroganglionar (úlceras cutáneas con linfadenopatía regional).
- Ganglionar (linfadenopatía regional sin úlcera).
- Oculoganglionar (conjuntivitis con linfadenopatía preauricular).
- Orofaringea (estomatitis o faringitis o tonsilitis y linfadenopatía cervical).
- Intestinal (dolor abdominal, vómitos y diarrea).
- Neumónica (enfermedad pleuropulmonar primaria).
- Tifoídica (enfermedad febril sin localización temprana de signos o síntomas).

Criterios diagnósticos de laboratorio

- Aislamiento de *F. tularensis* en una muestra clínica.
- Detección de genoma de *F. tularensis* en una muestra clínica (PCR).
- Seroconversión.

Caso confirmado

Compatible con la definición clínica de caso y que presente, al menos, uno de los criterios diagnósticos de laboratorio.

Siguiendo estos criterios, se incluyeron todos los casos cuyas manifestaciones clínicas tuvieran asiento principal en cabeza y cuello (27 casos). Se excluyeron del análisis los casos en que la afectación fue exclusivamente sistémica o

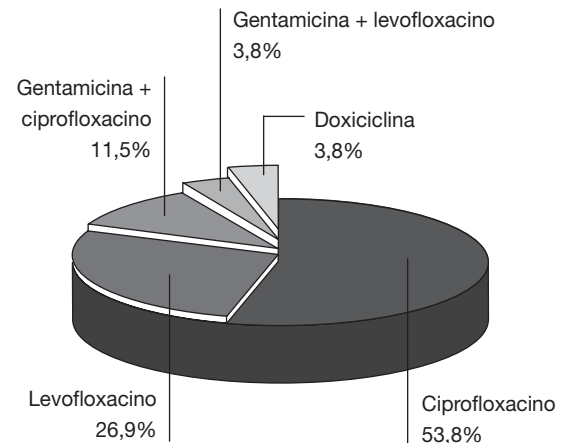


Figura 2 Pautas de tratamiento médico realizadas. Nótese que se recogen a modo ilustrativo la totalidad de los casos de tularemia de nuestra serie. Los pacientes pertenecientes a la serie de cabeza y cuello recibieron tratamiento con quinolonas fluoradas exclusivamente.

neumónica. De estos casos, se recogieron los estadísticos básicos de edad y sexo y área de procedencia (rural o urbano). Se recogió también la estación del año de inicio clínico. Se clasificó a los pacientes según la forma clínica de tularemia que presentaban. En caso de enfermedad ganglionar, se procedió a estadiar según criterios clínicos y de imagen, y se determinaron 3 estadios: a) se definió como estadio I la presencia de adenopatías aumentadas de tamaño, firmes, sensibles con o sin periadenitis, pero sin signos de necrosis, caseificación o presencia de pus intraadenopático; b) se definió como estadio II la presencia de adenopatías con signos incipientes o mínimo contenido de pus intradenopático menor a 1 cm, y fijas a tejidos circundantes, y c) se definió como estadio III la presencia de absceso intraadenopático central o en collar o la formación de un seno purulento necrótico con posible extensión extraadenopático (fig. 1). Todos los pacientes siguieron protocolo de tratamiento antimicrobiano, según pautas recomendadas y



Figura 3 Imágenes clínicas características. Imagen superior: adenopatías cervicales en paciente asintomático. Imagen inferior: lesión de entrada típica: picadura de artrópodo (garrapata).

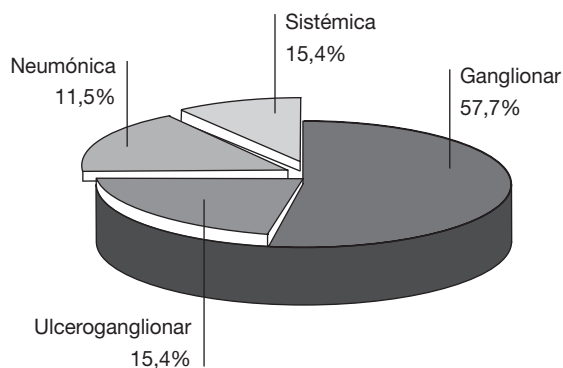


Figura 4 Formas clínicas de la serie de casos de tularemia del año 2007.

por el servicio de medicina interna (sección de enfermedades infecciosas) de nuestro centro (fig. 2). En todos los casos se realizó pauta completa de tratamiento antibiótico, vía oral en estadio I e intravenosa en estadios II y III mediante quinolonas fluoradas, según el peso, durante 10 días. Según el estadio ganglionar del paciente, en los estadios I se decidió tratamiento médico y vigilancia. En caso de progresión, se adoptaría actitud según la reestadificación. En

los estadios II se decidió conducta intervencionista, determinada por un drenaje-evacuación de la colección mediante punción guiada por ecografía, y, en caso de progresión clínica, a pesar de ésta, cervicotomía y drenaje-exéresis del tejido ganglionar y periganglionar afectado en bloque, antes de que se produjera la fistulización espontánea o la diseminación. En el estadio III, se realizó cervicotomía y tratamiento quirúrgico en los términos descritos. Se realiza estudio de nuestras observaciones. Se determina mediante estudio estadístico la influencia del estadio en la evolución y la curabilidad de la enfermedad, según el estadio y la conducta adoptadas.

Resultados

En el estudio estadístico descriptivo de nuestra población se observó que el 48,1% fueron varones y el 51,9%, mujeres. La edad media al diagnóstico fue de 56 años, con un rango de 19-87 años, tal como se recogen en las series epidemiológicas publicadas para el año 2007 en áreas de prevalencia alta⁸. El 87% de los pacientes proceden del área rural. El 70% estaba asintomático o paucisintomático (febrícula, molestias locales, etc.), pero afectado de adenopatías laterocervicales de crecimiento progresivo sensibles a la palpación. En un 90% de los casos el inicio clínico y diagnóstico fueron estivales. No fue común observar una puerta de entrada patente (sólo en 5 casos se evidenció la puerta de entrada) (fig. 3). En la figura 4 se recogen las formas clínicas que presentaron los pacientes de nuestra serie, y destaca claramente la forma ganglionar. No se demostró ninguna forma orofaríngea primaria, confirmada por cultivo. Respecto a la estadificación, se demostró que en los 20 casos con afectación de áreas exclusivamente otorrinolaringológicas, se diagnosticó al 65% de los pacientes en estadio I, al 20% en estadio II y al 15% en estadio III. El diagnóstico de sospecha se confirmó en la inmensa mayoría de los casos a partir de determinaciones serológicas (93%). Sólo en 3 casos el diagnóstico se realizó por cultivo. En la figura 2 se recogen las pautas de tratamiento médico. Se observó que, de forma global, un 50% de los casos se resolvían con tratamiento médico (46% exclusivamente médico y 4% tratamiento médico seguido de punción aspirativa) y un 50% tenía que someterse a cervicotomía más drenaje. Si se diferencian la respuesta y la evolución según estadios por imagen, vemos que en los estadios II y III, salvo en 1 paciente, se tuvo que realizar tratamiento quirúrgico complementario. Sin embargo, en los estadios I, en aproximadamente el 70% de los pacientes, el tratamiento realizado fue exclusivamente médico y en el 30% restante se debió realizar una intervención quirúrgica. Para lograr la curación, un estadio II o III va a ser muy probablemente subsidiario de intervención quirúrgica ($\chi^2 = 9,1$; $p = 0,007$) (fig. 5). La evolución en todos los casos de afectación otorrinolaringológica fue satisfactoria, se logró la curación sin secuelas funcionales o estéticas destacables, y se logró evitar fenómenos de fistulización (0%). La evolución posquirúrgica fue satisfactoria en todos los pacientes operados, sin que se observaran fístulas cutáneas, recidivas, ni evoluciones clínicas diferenciadas respecto a otras adenitis, adenoflemones o adenitis abscesificadas de la esfera otorrinolaringológica.

Discusión

De la bibliografía disponible podemos extraer unas consideraciones de partida que iremos comentando. *F. tularensis* se introduce en el organismo a través de soluciones de continuidad de la piel (heridas o picaduras), o bien a través de las mucosas por contacto con aguas contaminadas². Esto implica que no siempre será posible identificar la puerta de entrada, salvo vehiculación por su artrópodo vector. Tras una incubación variable de entre 3 y 21 días, aparece la tularemia. Hay 7 formas clínicas: neumónica, ulceroganglionar, tifoidea, ganglionar, oculoganglionar, orofaríngea y septicémica. La ulceroganglionar supone hasta tres cuartas partes de los casos, la cual consiste en una lesión típica cutánea o mucosa (60% de casos) y adenopatías mayores de 1 cm, con un 30% de afectación pulmonar^{3,8-10}.

El síntoma más frecuente es la fiebre (85%). Otros síntomas son: escalofríos, artralgias, tos y dolor de garganta y síntomas digestivos, en general abruptos. Las adenopatías patológicas están presentes en el 85% de los casos y pueden ser signo inicial, acompañante o incluso el único signo y la única lesión. Suelen ser elásticas, sensibles y con un diámetro mayor medio de 2,0 cm. Pueden volverse fluctuantes y abscesificarse y drenar de forma espontánea, o bien persistir durante muchos meses e incluso años. En un 25% de los pacientes, aparece una forma orofaríngea pura o faringitis asociada con adenopatías, por ingesta de agua o alimentos contaminados con *F. tularensis*. En un 5-10% sólo hay adenopatías como manifestación clínica. El tracto respiratorio inferior se ve afectado en un 47% por inhalación de aerosoles o microgotas contaminadas. Hay una agrupación estacional de casos en verano, si bien es posible diagnosticarla en cualquier época del año, especialmente en años de bonanza climatológica que facilite la proliferación de roedores. Dicho todo esto, comentaremos nuestros resultados.

Llaman la atención varios hechos. El 70% de los pacientes eran asintomáticos o paucisintomáticos (febrícula, molestias locales, etc.), pero afectados de adenopatías laterocervicales de crecimiento progresivo sensibles a la palpación. Estos datos nos diferencian de otras publicaciones sobre tularemia, sin distinguir áreas de afectación, ninguna de las cuales, hasta donde tenemos conocimiento, se centran en cabeza y cuello, y de algunas que, incluso, afirman que la forma clínica típica europea es la orofaríngea, con marcada y focalizada clínica de faringitis con adenitis asociada y fiebre moderada-alta^{9,11}. En nuestra serie no pudimos demostrar formas orofaríngeas. Cabe destacar que las adenopatías típicamente pueden ser de sensibles a dolorosas, lo cual las diferencia de otras adenopatías de enfermedades granulomatosas crónicas frecuentes en nuestro medio, como las tuberculosis, que suelen ser indoloras y peor delimitadas, y otras adenitis agudas, que suelen ser eminentemente dolorosas¹². Pese a que *F. tularensis* es un germen con buena capacidad para sobrevivir, fue difícil identificarla mediante cultivo, por lo que el diagnóstico se basó en su mayoría en la determinación serológica. No podemos precisar la causa (mal crecimiento del germen, mala técnica de toma, mala conservación de muestra, toma con excesivo material necrótico y pocos gérmenes viables, etc.), aunque se sabe que crece mal en medios convencionales, y puede tardar unas 3 semanas, tiempo en el que no debe diferirse el tratamiento, por lo que, en general, el diagnóstico se realizará por serología^{13,14}. En todos los ca-

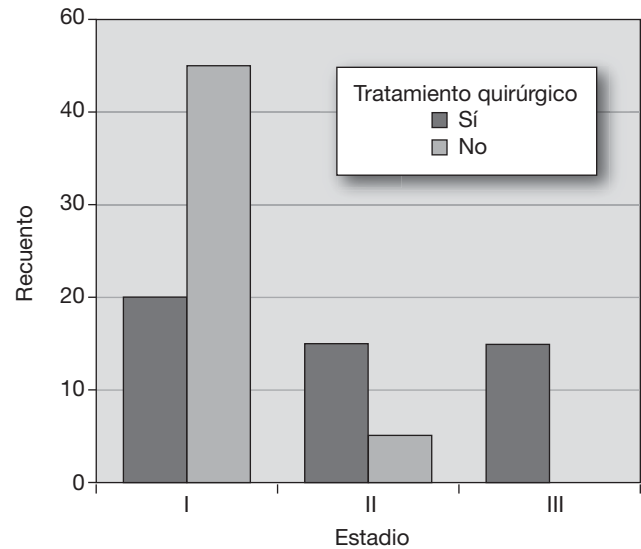


Figura 5 Tratamiento quirúrgico. Se recogen los casos que se trataron de forma exclusiva con tratamiento médico y los que requirieron tratamiento quirúrgico en función del estadio. Se observa que en estadios II y III el tratamiento quirúrgico es prácticamente la norma. Nótese que, aun en estadio I, es significativo el número de casos que requirieron tratamiento quirúrgico.

sos se realizaron las tomas según las recomendaciones del servicio de microbiología de nuestro centro. No obstante, la precisión diagnóstica fue muy alta, si nos atenemos a los criterios de definición de caso clínico. Radiológicamente, establecimos 3 estadios —modificando los propuestos por Hooper¹⁵ para otras enfermedades granulomatosas infecciosas— a partir de una simplificación diagnóstica y pronóstica, que fue muy útil en nuestra práctica, como después se comentará. *F. tularensis* es resistente a betalactámicos y, generalmente, a macrólidos, pero sensible a aminoglucósidos (gentamicina, estreptomina), tetraciclinas y quinolonas fluoradas. Comúnmente la estreptomina se ha empleado a dosis de hasta 10 mg/kg cada 12 h y gentamicina a dosis de 240 mg/día en 1 o 2 administraciones^{4,16}. Sin embargo, hay que recordar que estos fármacos tienen una serie de efectos secundarios nada despreciables, a pesar de adaptar su perfil farmacocinético y ajustar la dosis para disminuirlos. Entre ellos debemos destacar la nefrotoxicidad, por su gravedad, y la ototoxicidad, por su implicación en nuestra disciplina. Estos efectos secundarios tienen aún más relevancia en áreas de salud de gran envejecimiento poblacional, como la nuestra. En estos pacientes, los efectos deletéreos de estos fármacos son de especial relevancia por su vulnerabilidad frente a éstos. Si nos basamos en estos razonamientos, y considerando experiencias previas en nuestro centro, y en otras publicaciones, se realizó tratamiento electivo mediante quinolonas fluoradas, ciprofloxacino y levofloxacino, con lo que se logró una uniformidad en los grupos de tratamiento^{14,17-26}. A modo ilustrativo, presentamos todas las modalidades de tratamiento de tularemia que se realizaron en la serie completa de tularemias de nuestro centro (fig. 2). En casos graves sistémicos o neumónicos, se asoció un aminoglucósido, casos recogidos en la figura 2. Estos casos quedan fuera de nuestro estudio,

aunque por razones obvias comentamos su existencia. Hubo un caso individualizado sistémico que se trató con doxiciclina por contraindicación de las otras alternativas. La evolución fue buena en todos los casos, sin que se registraran complicaciones septicémicas, ni nuevos focos locorregionales o a distancia en los casos de tularemia de cabeza y cuello. Tampoco hubo mala evolución en los casos sistémicos o pulmonares. Respecto al tratamiento, la tularemia en cabeza y cuello, según nuestros datos, es una enfermedad que va a requerir tratamiento quirúrgico en un número significativo de pacientes para una buena evolución (la mitad de casos como global). En nuestra práctica hemos encontrado muy útil la realización de pauta sistemática de tratamiento antibiótico completa, lo cual creemos que ha contribuido a evitar la recidiva por no esterilización o la adición de más intervenciones quirúrgicas en nuestra serie de pacientes. Respecto a la evolución, la mayoría de los estadios I se van a resolver de forma satisfactoria con el tratamiento médico realizado. La aparición de contenido purulento o necrótico, incluso en poca cantidad, es predictivo de cirugía, es decir, un estadio II o III va ser muy probablemente subsidiario de intervención quirúrgica ($p = 0,007$) más o menos amplia para posibilitar la curación. Algún caso anecdótico en estadio II se curó con tratamiento médico y drenaje por punción del contenido adenopático. Al analizar esos casos de forma individual, no hemos visto hechos diferenciales significativos habida cuenta de su escaso número. Cabría plantearse si un drenaje más concienzudo de la adenopatía hubiera permitido evitar procedimientos quirúrgicos. Probablemente, en próximos estudios se podrá aclarar mejor este aspecto. A partir de nuestra experiencia de años anteriores, en los estadios III decidimos realizar tratamiento quirúrgico, sin limitarnos a un simple drenaje del contenido necrótico-purulento, ampliándolo a la cápsula adenopática y al tejido periadenopático, incluidas adenopatías vecinas. Este enfoque de la enfermedad nos ha parecido crucial para conseguir los buenos datos que hemos observado sobre evolución, por lo que, de esta manera, el tratamiento quirúrgico supone un importante punto de inflexión en la evolución de la enfermedad. Este planteamiento tiene su lógica, si consideramos que en zonas de necrosis la nula vascularización existente permitiría la viabilidad de gérmenes con gran capacidad de supervivencia en condiciones poco favorables, así como una no esterilización del campo, con la consiguiente recidiva y morbilidad añadida por reintervención, además del riesgo de septicemia. Otras adenopatías significativas intraoperatoriamente serían candidatas a mala evolución, por lo que no nos parece sensato no actuar sobre ellas en este punto, ya que la morbilidad adicional para el paciente es nula y un 30% de estadios I también se harán quirúrgicos, por lo que la adenectomía previene esta evolución. No hemos observado tampoco secuelas posquirúrgicas, ni adenopatías residuales persistentes, como indican otras publicaciones. No hemos medido las consecuencias derivadas del factor tiempo o retraso terapéutico en este trabajo. Creemos que esta tarea es muy difícil, al menos en nuestro medio. Dadas las características de la enfermedad y de nuestra población (edad avanzada, grado alto de dependencia para desplazarse, dispersión demográfica, gran desempeño en actividades rurales, etc.), en muchos casos es imposible determinar el intervalo transcurrido entre el contagio y el diagnóstico, con los consiguientes sesgos e inexactitudes que implicaría. Sin embargo, algunos trabajos

presentan este factor como decisivo en la evolución. Probablemente así sea, como en general con cualquier enfermedad infecciosa, pero su impacto no es medible realmente de forma precisa^{9,20,25}. No obstante, creemos que, en nuestro medio, el diagnóstico temprano de esta enfermedad —teniendo en cuenta sus características clínicas y las demográficas de nuestra área de salud— se lleva a cabo en un porcentaje importante de los pacientes (85% en estadio I o II), aunque reconocemos que puede y debe mejorarse (todavía un 15% llegan en estadio III). En conclusión, a la vista de nuestros datos, el perfil clínico del paciente tipo tiene una proporción de mujer:varón de 1:1, generalmente es de edad media, procede del área rural (87%), es asintomático o paucisintomático (70%), pero afectado de adenopatías laterocervicales evolucionadas de crecimiento progresivo, de aparición estival (90%) y sensibles a la palpación, sin que se observe una puerta de entrada evidente y, para lograr una curación de su proceso, en el 55% de los casos va a requerir un tratamiento quirúrgico (> 85% si es en estadios II o III), y como norma hay una buena evolución clínica.

En áreas de incidencia alta, es un importante diagnóstico diferencial de síndromes adenopáticos estivales, si bien en un contexto clínico, y presenta buena respuesta a un tratamiento adecuado al estadio evolutivo de la enfermedad, aunque siempre es deseable un diagnóstico y un tratamiento lo más tempranos posible.

Bibliografía

1. McCoy GW. Plague-like disease in rodents. *Public Health Bull.* 1911;43:53-71.
2. Quan SF, McManus AG, Von Fintel H. Infectivity of tularaemia applied to intact skin and ingestion in drinking water. *Science.* 1956;123:942-3.
3. Evans ME, Friedlander AM. Tularaemia. En: Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR. *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare.* Falls Church VA: Office of the Surgeon General (Army); 1997. p. 503-12.
4. Centro Nacional de Epidemiología. *Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria.* Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1996.
5. Stupak HD, Scheuller MC, Schindler DN, Ellison DE. Tularaemia of the head and neck: a possible sign of bioterrorism. *Ear Nose Throat J.* 2003;82:263-5.
6. Cronquist SD. Tularaemia: the disease and the weapon. *Dermatol Clin.* 2004;22:313-20.
7. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR.* 1997. p. 46.
8. Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León. Informe sobre la situación epidemiológica de los casos confirmados de Tularaemia en Castilla y León. Disponible en: http://www.asajacyl.com/extras/leon/informes/INFO_TULAREMIA
9. Eliasson H, Bäck E. Tularaemia in an emergent area in Sweden: an analysis of 234 cases in five years. *Scand J Infect Dis.* 2007; 39:880-9.
10. Eiros Bouza JM, Bachiller Luque MR, Ortiz de Lejarazu R. Bases para el manejo médico de enfermedades bacterianas potencialmente implicadas en bioterrorismo: ántrax, peste, tularaemia y brucelosis. *An Med Interna (Madrid).* 2003;20: 540-7.
11. Sahin M, Atabay HI, Bicakzi Z, Unver A, Otlu S. Outbreaks of tularaemia in Turkey. *Kobe J Med Sci.* 2007;53:37-42.
12. Vairaktaris E, Patsouris E, Papagiannopoulos N, Ragos B, Damaris P. Mycobacterial cervical lymphadenitis. A clinicopathological study of 3 cases. *J Cran Max Fac Surg.* 1994;22: 177-81.

13. Tularemia. En: Manual of Standards for diagnostic tests and vaccines. Paris: Office International des Epizooties; 2000. p. 756-61.
14. Meric M, Willke A, Finke EJ, Grunow R, Savan 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;116:66-73.
15. Hooper AA. Tuberculous peripheral lymphadenitis. *Br J Surg*. 1972;5:353-60.
16. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Consensus Statement: Tularemia as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management. *JAMA*. 2001; 285:2763-73.
17. Bachiller Luque P, Pérez Castrillón JL, Martín Luquero M, Mena Martín FJ, De la Lama López-Areal J, Pérez Pascual P, et al. Preliminary report of an epidemic tularemia outbreak in Valladolid. *Rev Clin Esp*. 1998;198:789-93.
18. Tärnvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularaemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1105:378-404.
19. Johansson A, Urich SK, Chu MC, Sjöstedt A, Tärnvik A. In vitro susceptibility to quinolones of *Francisella tularensis* subspecies *tularensis*. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:327-30.
20. Piercy T, Steward J, Lever MS, Brooks TJ. In vivo efficacy of fluorquinolones against systemic tularaemia infection in mice. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:1069-73.
21. Chocarro A, González A, García I. Treatment of tularemia with ciprofloxacin. *Clin Infect Dis*. 2000;31:623.
22. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2007. 3rd ed. Sperryville (USA): Antimicrobial Therapy Inc; 2007.
23. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Everett ED, Dellinger P, Goldstein EJ, et al. Practice Guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *CID*. 2005;41:1373-406.
24. Russell P, Eley SM, Fulop MJ, Bell DL, Titball RW. The efficacy of ciprofloxacin and doxycycline against experimental tularaemia. *J Antimicrob Chemother*. 1998;41:461-5.
25. González Quijada S, Rubio Díaz M, Yáñez Ortega JL, Carramiñana Martínez I, Ojeda Fernández E, Lozano García J. Tularemia: estudio de 27 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2003; 121:78.
26. Bossi P, Tegnell A, Baka A, Van Loock F, Hendricks J, Werner A, et al. Bichat guidelines for the clinical management of tularaemia and bioterrorism-related tularaemia. *Eurosurveillance*. 2004;9:1-8.