

Tularemia. Una revisión

Tularemia. A review.

Felipe Vargas Martínez*, Roberto Arenas*, Claudia Baños Segura**, Claudia Valencia Fernández**, Edoardo Torres Guerrero*

*Departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González";

**Médico pasante de servicio social, Servicios de Salud del Departamento del Distrito Federal, Universidad La Salle

RESUMEN

La tularemia es una enfermedad infecciosa clásicamente transmitida por vector, de áreas geográficas circunscritas, provocada por *Francisella tularensis*, bacteria muy virulenta que provoca en el ser humano diversos síndromes clínicos definidos. La enfermedad tiene especial relevancia debido a su potencial como arma terrorista. El pronóstico está determinado por la variedad clínica y es curable con antibióticos.

PALABRAS CLAVE: tularemia, *Francisella tularensis*

ABSTRACT

Tularemia is a vector transmitted infectious disease caused by *Francisella tularensis*, existent in well-known geographical areas. The bacteria is highly virulent and promotes in humans a variety of defined clinical syndromes. The disease has special relevance because its potential role as terrorist weapon. Prognosis depends on clinical variety and is curable by antimicrobians.

KEYWORDS: tularemia, *Francisella tularensis*

Introducción

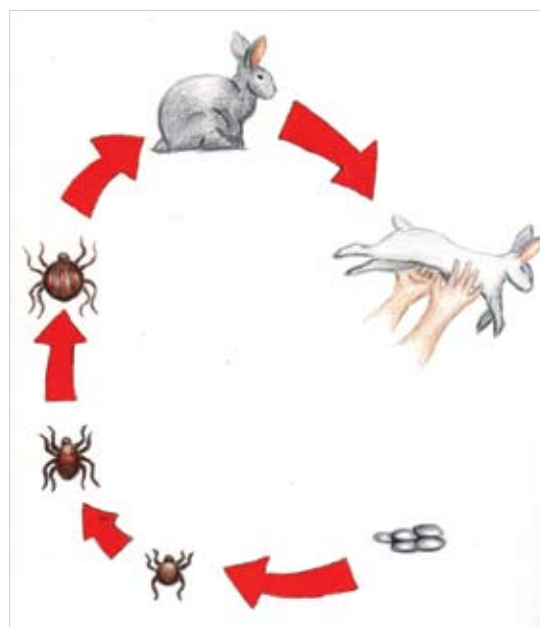
La tularemia es una infección bacteriana poco frecuente provocada por el cocobacilo gram negativo *Francisella tularensis*. Se transmite por vector y presenta varias formas clínicas (fotografía 1). Es una enfermedad de notificación epidemiológica en muchos países.^{1,2}

Sinónimos

Fiebre de la mosca del venado, fiebre del conejo.^{1,3,4}

Historia

En la Biblia, en el libro de Levítico, se comenta que "no es bueno" tocar los cadáveres de las liebres. En Noruega, en 1653 se registró una enfermedad en *lemmings* que quizás haya sido tularemia.⁵ En el siglo XIX se describieron casos probables en Europa, Japón y EUA, y el doctor Pearse pu-



Fotografía 1. Ciclo biológico en la tularemia.

CORRESPONDENCIA

■ rarenas98@hotmail.com, drfelac@yahoo.com

Departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", SSA
Calzada de Tlalpan 4800, México, D.F., 14080

blicó por primera vez de manera formal referencias a esta enfermedad en 1910. Un año después, en California, apareció un comentario de McCoy, quien la describió como enfermedad parecida a la peste que ocurre en roedores, o simplemente como “seudopeste”.^{15,6,7} En 1912, Chapin y McCoy dieron nombre al agente causal: *Bacterium tularensis*.⁶ Más tarde, en 1926, Perman publicó las lesiones subcutáneas encontradas en un varón, y Netherton en 1927 describió por primera vez las manifestaciones dermatológicas. Fue el gran médico estadounidense Edward Francis quien en 1928 indicó que existe histopatológicamente un granuloma tuberculoide, y es por esa y otras de sus posteriores contribuciones a esta enfermedad que cobró fama inmortal al bautizarse la bacteria en forma definitiva como *Francisella tularensis*.⁶ En fechas más recientes destaca el papel del doctor Theodore Woodward,⁸ quien estudió la endotoxina en la fisiopatología⁹ y el cloranfenicol en el tratamiento.¹⁰ En cuanto a la historia del tratamiento, debemos decir que esta enfermedad se ha manejado con sulfonamidas, rayos X en lesión primaria (Leonard-Baer), estreptomycin (Dubos) y oxitetraciclina (terramicina).⁶

¿Por qué se llama “tularemia”?

En 1911 ocurrió un gran temblor en San Francisco, lo que removió la tierra en la zona lacustre californiana de Tulare y provocó un desequilibrio ecológico que generó una epidemia por *Francisella tularensis* en los roedores de la zona. De allí se tomó la palabra “tularemia” para denominar la infección.⁵

Historia de la tularemia en México

Se ha sospechado la existencia de tularemia en México desde 1935 (Bustamante), y fue en la década de 1930 cuando se levantaron encuestas en Michoacán (Alanís Perea). El primer caso informado en la historia de nuestro país se lo debemos al doctor Raúl Tovar Mancera, quien en 1941, mediante procedimientos epidemiológicos y serológicos, estudió a más de 3 000 personas y encontró una positividad de anticuerpos de 6%, e incluso detectó a un enfermo del Estado de México, quien presentaba la variedad tifoídica de la enfermedad. Sin embargo, la descripción clínica del primer caso de la variedad clásica (ganglionar) de la enfermedad es autoría del maestro Fernando Latapí y de Yolanda Ortiz, quienes encontraron una dermatosis que afectaba el borde radial del dedo índice derecho. Cabe mencionar que en este caso colaboró Tovar Mancera para documentar el diagnóstico con pruebas paraclinicas el diagnóstico. Ese caso se trató con terramicina y atropina, esta última para la náusea provocada por el antimicrobiano.⁶

Francisella tularensis como arma biológica

El empleo de agentes biológicos como armas está bien documentado a lo largo de la historia. Basta mencionar que ya en 184 a.C. las tropas marítimas de Aníbal lanzaban culebras venenosas a los buques de los guerreros pergaminos, que el mismo Francisco Pizarro regaló a los indígenas peruanos ropa de individuos que habían padecido varicela, o que los ingleses en 1754 dieron a los indios norteamericanos almohadas de personas que habían fallecido de viruela.¹¹ Específicamente en el caso de la tularemia, vale la pena recordar que en la Guerra Fría, tanto EUA como la ex Unión Soviética tuvieron arsenales de bombas con *F. tularensis* listas para un ataque en aerosol, situación que por fortuna nunca ocurrió.¹²

Microbiología

Francisella tularensis es un cocobacilo pequeño, aerobio, catalasa (+), pleomórfico y gram negativo. Las subespecies reconocidas son *tularensis* (Jellison tipo A), *bolarctica* (Jellison tipo B), *mediasiatica* (virulencia moderada), *novicida* (baja virulencia, afecta a individuos inmunocomprometidos) y *philomiragia* (ambiente de agua salada, baja virulencia, afecta a individuos inmunocomprometidos). La subespecie *tularensis*, nativa de Norteamérica, se asocia a garrapatas, liebres y moscas tabánidas.^{13,14} El ambiente propicio para el ciclo biológico de la tularemia son estanques, lagunas y aguas estancadas, así como inundaciones. *F. tularensis* es una bacteria de extrema virulencia, pues basta un inóculo de sólo 10 microorganismos para adquirir la enfermedad. La subespecie más virulenta es *tularensis* y la menos virulenta, la *bolarctica*.^{12,14,15}

Distribución geográfica

La tularemia es una enfermedad de áreas geográficas circunscritas. La bacteria puede de hecho estar en el ambiente y no provocar enfermedad, pues requiere diversas condiciones del huésped y del medio para que se presente el padecimiento.

Existen reportes de casos en EU (todos los estados excepto Hawaii), Japón, Suecia, Noruega, Canadá y la ex URSS. La distribución corresponde a una franja cuya latitud oscila entre 30° a 70° norte.¹¹

Epidemiología

La incidencia más alta fue en 1939, con 2 291 casos.¹ En la década de 1980 se reportaron 1 368 casos en EU, de donde los estados de Arkansas, Missouri, Dakota del Sur y Oklahoma presentaron 56%. La incidencia global en EUA fue de 873 casos al año de 2000 a 2006.¹⁶ Debido al riesgo de terrorismo, a partir de 2000 la tularemia constituye

una enfermedad de notificación epidemiológica estricta en muchos países. Existen dos picos de edad: de los cinco a los nueve años, y a los 75 años; predomina en hombres y amerindios nativos. Las estaciones de mayor prevalencia son verano (mayo a agosto) e invierno (noviembre a febrero) en el hemisferio norte.^{1,13,17} Está comprobado que cuando baja la vigilancia epidemiológica puede ocurrir una epidemia, como durante la guerra de Kosovo, 1999-2000, situación que dio cuenta de 327 casos.¹³ La tularemia tiene importancia también en términos de medicina del viajero, pues debemos sospecharla en todo paciente con fiebre, linfadenopatía y que haya visitado zonas endémicas.^{1,3,18,19}

Se ha aislado *Franciscella tularensis* más o menos en 250 especies (100 invertebrados y 150 vertebrados, de los cuales al menos 25 son especies de aves), si bien un papel patológico significativo sólo ocurre en pocas especies. Entre las especies involucradas sobrevive al infectar protozoarios. Se han descrito dos ciclos: uno terrestre y otro acuático.¹³ En el ciclo terrestre tienen un papel importante los conejos y las liebres, pues constituyen el reservorio, y las garrapatas y las moscas del venado son los vectores artrópodos. Se ha implicado también a los gatos domésticos en el ciclo terrestre de la enfermedad, sin conocerse con detalle su papel patogénico.^{1,20} En el ciclo acuático destaca la rata del musgo, los castores y los topos como reservorios (se llama ciclo acuático debido al hábitat natural de estos animales).^{1,21} El vector de la tularemia varía en función de la localización geográfica; por lo general se describe a la garrapata. Sin embargo, en algunos países el vector principal es el mosquito, como en Suecia y Finlandia.⁸

La mortalidad aproximada es de 30% a 35% en personas no tratadas en infecciones por *F. tularensis*, variante *tularensis*, y de 5% a 15% en infecciones por *F. tularensis*, variante *holartica*. La forma pulmonar es la más grave y llega a ser mortal. Se asocia la forma ulceroganglionar a 5% de mortalidad.¹⁶

¿Qué son las garrapatas?

Es muy importante que como médicos conozcamos bien estos animales, pues después del mosquito son los insectos que más enfermedades transmiten al ser humano. Las garrapatas pertenecen a la subclase ácaros, ectoparásitos artrópodos obligados, hematófagos no exclusivos que se alimentan de mamíferos, aves, reptiles y anfibios. Existen en todo el planeta, pero el mayor número de especies está en zonas tropicales y subtropicales. Sus hábitos parasitarios se mencionan desde 1550 a.C. Smith y Kilborne describieron el papel patogénico de la garrapata,

y en 1893 la relacionaron con la babesiosis (enfermedad por *Babesia bigemina*). Como ya comentamos, las garrapatas no son sólo hematófagas, pues se alimentan también de linfa y tejidos digestivos de sus hospederos. La hembra ovodeposita miles de huevos. Ambos sexos constan anatómicamente de cabeza, o *capitulum*, cuerpo y piernas. Un órgano de principal importancia es el hipostoma, que constituye su medio de sujeción y alimentación, ubicado en la zona más anterior de la cabeza. Es en verdad sorprendente que la garrapata llegue a vivir hasta 20 años; se sabe que incluso cruza continentes adosada al cuerpo de aves migratorias.²²

Mecanismo de contagio

La enfermedad se adquiere por mordedura del vector, ingesta de agua, alimentos contaminados o aspiración de la bacteria. La transmisión de humano a humano es muy poco frecuente, sin embargo se recomiendan medidas de contacto.^{7,23} Por tanto, la población en riesgo consta de matanceros, vendedores de animales silvestres,^{1,12} cazadores, jardineros, laboratoristas, excursionistas, granjeros, veterinarios, cocineros y carniceros.¹ También están vulnerables los ciclistas de montaña, triatletas, corredores a campo traviesa y pescadores.²⁴

La tularemia como amenaza terrorista

Por la tremenda virulencia de la bacteria y su practicidad para la manufactura de armas que liberen un ataque en aerosol, a los gobiernos de los países más industrializados les preocupa sensibilizar a las comunidades médicas locales e internacionales en el conocimiento de la enfermedad.^{3,9,23,25,26,27} De hecho, el gobierno de EUA lanzó en 2004 el proyecto *Bioshield*, “escudo biológico”, que entre otras cosas destaca la importancia de entender la tularemia como amenaza terrorista.¹² A la tularemia se le clasifica en términos de su importancia como arma terrorista entre los “agentes A” (de prioridad máxima), junto con ántrax, viruela, peste, virus de fiebre hemorrágica y botulismo.^{11,12,13,15} En diferentes exámenes en instituciones médicas de prestigio de EUA para evaluar el conocimiento sobre la tularemia tanto de médicos residentes como de adscritos de diferentes especialidades, ambos tipos de facultativos resultaron reprobados: no lograron identificar el cuadro clásico o confundieron con tularemia el cuadro típico de otra enfermedad. En estas pruebas se concluyó que simplemente la comunidad médica no está en general sensibilizada con el conocimiento de la tularemia, y mucho menos piensa en ella cuando se está frente al enfermo.^{12,25,26} ¿Cómo estaremos en México?

Patogénesis

Los mecanismos patogénicos son complejos y poco entendidos. Se sabe que el factor de virulencia es el lipopolisacárido (LPS), pero no es el mismo que el de las demás bacterias, pues es poco inductor de citocinas proinflamatorias. La cepa A es más virulenta que la B (modelos murinos). *F. tularensis* no produce exotoxinas.^{1,13} En el pulmón, la célula dominante en la defensa es el macrófago alveolar, y en realidad *F. tularensis* es un patógeno intracelular obligado, pues se multiplica y desarrolla en macrófagos. La bacteria interactúa con receptores del complemento, receptores a cadenas pesadas de inmunoglobulinas, manosa y “proteína surfactante A”. *F. tularensis* inhibe la actividad de las células dendríticas pulmonares y se ha documentado que en mayor o menor medida induce la secreción de TNF- α , IL-12, IL-1 β y TGF- β a.



Fotografía 2. Lesión primaria de forma ulcero-ganglionar.



Fotografía 3. Linfadenopatía tularémica.

No debemos olvidar que *F. tularensis* puede ingresar al organismo vía mucosas íntegras, heridas (mordedura de reservorio o vector) e incluso por piel íntegra.

Se ha descrito una primera fase bacterémica, con activación del complemento y del sistema retículo-endotelial.^{1,19}

Cuadro clínico

El periodo de incubación es en promedio de tres a seis días, aunque puede oscilar entre algunas horas y tres semanas.

Las seis formas clínicas de la tularemia son, de la más frecuente a la menos frecuente: ulcero-ganglionar (75%), neumónica (la más letal), tifoídica, ganglionar pura, orofaríngea y óculo-ganglionar. En prácticamente todos los casos hay pródromos con cefalea, fiebre y ataque al estado general.

Ulcero-ganglionar

Es la forma clásica, la más frecuente y además conforma un diagnóstico eminentemente dermatológico. Se caracteriza por linfadenopatía fluctuante y supurativa; las linfadenomegalias oscilan entre 0,5 cm a 10 cm de diámetro, aunque casi siempre los ganglios miden 2 cm. Asimismo, se manifiesta por una placa ulcerada eritematosa indurada no resolutive (0,5 a 3,0 cm) cuya topografía depende del sitio de inoculación y persiste varias semanas (fotografías 2 y 3). Es clave recordar que tanto la ulceración como la linfadenopatía pueden ocurrir aisladas, lo que dificulta aún más el diagnóstico y cuya única solución es tener un alto nivel de sospecha.

Manifestaciones reactivas

La tularemia puede dar lugar a diversas manifestaciones reactivas, como eritema nudoso, erupción morbiliforme y eritema multiforme.^{1,4,7,13,15,19,23,28}

Pulmonar

Esta forma clínica merece especial mención debido al riesgo por bioterrorismo. Es un cuadro altamente letal, con mortalidad de 30% a 60%, provocada sobre todo por la subespecie *tularensis*. Se caracteriza por fiebre alta, posttracción, tos, disnea, dolor pectoral, dificultad respiratoria y condensación pulmonar. También puede haber náusea y vómito, así como alteración del estado de alerta y disociación pulso-temperatura, como en fiebre tifoidea. Radiográficamente los datos pueden ser muy variados y simular muchas otras enfermedades, desde linfadenopatía parahiliar hasta infiltrados segmentarios o diseminados, y derrame pleural.¹⁴

Además de las seis formas clínicas de la tularemia clásicas hay reportes de afección al sistema nervioso central, como abscesos cerebrales múltiples.²⁹

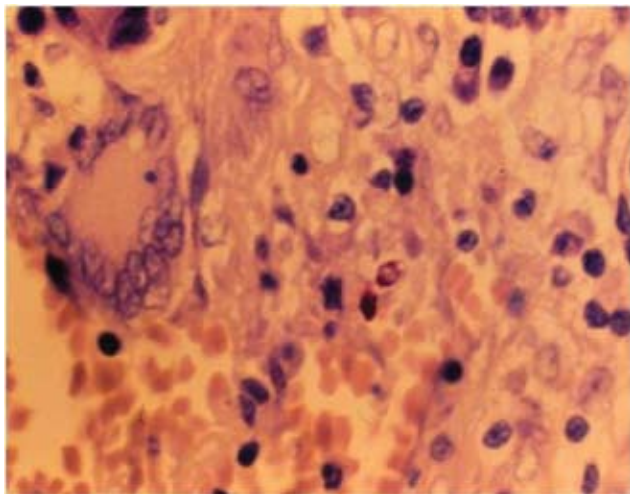
Diagnóstico diferencial

De la forma ulcero-ganglionar: peste bubónica, chancro tuberculoso, esporotricosis en placa fija, Orf, panadizo herpético, chancro sifilítico, fiebre por mordedura de rata y enfermedad por arañazo de gato.^{1,26,30}

Cuando la variedad clínica da lugar a un síndrome infiltrativo “tipo mononucleosis”, los diagnósticos diferenciales son con sarcoidosis, lupus eritematoso generalizado, enfermedad de Hodgkin, difteria y hepatitis A o B, así como con reacción a fármacos como carbamazepina, difenilhidantoína o minociclina.³¹

Histopatología

Las alteraciones dependen del sitio afectado y/o de la variedad clínica: linfadenitis necrosante rodeada por infiltrado inflamatorio granulomatoso y neutrofílico (fotogra-



Fotografía 4. La imagen histopatológica muestra un granuloma supurativo con células gigantes (HE 40x).



Fotografía 5. Reacción ultrarrápida de Tovar.

fía 4), conjuntivitis con úlcera ocular y edema de tejidos blandos, faringitis y/o tonsilitis con ulceración y necrosis fibrinoide pulmonar con infiltrado inflamatorio mixto, así como áreas focales de necrosis en los órganos internos. Es difícil comprobar *F. tularensis* con tinciones especiales, pero se ha aplicado inmunohistoquímica o inmunofluorescencia directa en especímenes fijados en formalina.²⁸

Diagnóstico

Las pruebas serológicas tardan hasta dos semanas. En México ya se abandonaron las pruebas rápida u ultrarrápida de Tovar, aunque eran económicas y fáciles de interpretar (fotografía 5). La intradermorreacción con tulargeno o tulargina es positiva en 48 hs, pero casi no está disponible. El cultivo, que tarda varios días en crecer, constituye el estándar de oro, y se realiza en sangre, úlceras, exudado conjuntival, esputo, aspirado gástrico o exudado faríngeo. Se requiere un medio de cultivo rico en cisteína o grupos sulfhidrilo (agar sangre glucosa-cisteína, medio de tioglicolato, agar corazón cisteína con sangre chocolatizada al 9% más cocktail antibiótico CHAB-A, agar de carbón tamponado y extracto de levadura, BYCE) y agar GC II con 1% hemoglobina y 1% isovitalex.¹⁴ Puede crecer a 37 °C como colonias pequeñas, verde brillante, en un lapso de 24 a 48 hr (medio CHAB-A). No debemos esperar al resultado para instaurar manejo si hay una fuerte sospecha clínica. Siempre se debe avisar al laboratorio de envío de muestras si hay sospecha de tularemia, pues de lo contrario ponemos en riesgo al personal. *F. tularensis* sólo se debe manejar en laboratorios con nivel de bioseguridad 3.^{3,7,12,13,23} Otra técnica para identificar el género de la bacteria es analizar la composición celular de ácidos grasos con MIDI, que identifica cepas atípicas de *F. tularensis*.³² La evidencia serológica de tularemia es con la “prueba de microaglutinación” (PM), con ELISA o con estudios inmunoenzimáticos, que muestran mayor sensibilidad que los estudios de aglutinación.³²

La PM se considera positiva con un título > 1:160, aunque, como ya comentamos, tarda hasta dos semanas en rendir positivo a partir del inicio de enfermedad.¹² Otras observaciones acerca del diagnóstico serológico son: 1) los anticuerpos pueden permanecer elevados por años luego de la convalecencia, 2) la serología es positiva cuando hay un incremento cuádruple en los títulos de anticuerpos (aglutinación en tubo o microaglutinación) y 3) los títulos en general son negativos las primeras dos semanas y positivos en 50% a 70% de los casos a las dos semanas, y tienen un pico máximo a las ocho semanas.²³ Las técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales dirigidos contra lipopolisacáridos son útiles para visua-

lizar *F. tularensis* en tejidos fijados con formalina, pero no están disponibles en la mayoría de los laboratorios clínicos.^{5,14} Otros estudios, como PCR, *immunoblotting* y pruebas con electroforesis están disponibles en algunos sitios (la inmunocromatografía tiene una eficacia comparable con PCR) y se han establecido como procedimiento de rutina. El PCR, sobre todo en lesiones primarias en pacientes con sospecha de tularemia ulceroganglionar, proporciona una confirmación rápida del diagnóstico (más rápido aún que las pruebas serológicas), y con altas especificidad y sensibilidad.³³ El ensayo TaqMan de 50-nucleasa (tiempo real-PCR) se usa para detectar la infección en animales (utilidad veterinaria).^{3,23,34,35,36,37} Si es posible, siempre es preferible solicitar PCR para un paciente determinado en lugar de las pruebas serológicas (ELISA), debido a su mejor sensibilidad y especificidad.³ Sin embargo, por los requerimientos especiales para su crecimiento y la falta de estandarización, así como por los protocolos bien evaluados de PCR, la tularemia se confirma con mayor frecuencia por pruebas serológicas.³²

Aunque el ELISA identifica diferentes clases de inmunoglobulinas, su ventaja es limitada, pues no diferencia una infección activa de un episodio previo.³⁸ La combinación de ELISA con *immunoblot* hace más factible un diagnóstico serológico. Las técnicas de citometría de flujo tienen potencial para reemplazar los estudios comerciales en el futuro.³²

Pronóstico

La mortalidad general en la era preantibiótica era de 5% a 15%, aunque podía variar de 30% a 60% en caso de tularemia neumónica. Con la llegada de los antibióticos, la mortalidad se redujo aproximadamente a 2%.

Tratamiento

La primera línea es estreptomycin, 10 mg/kg, IM, dos veces al día, durante 10 días. Otras opciones son gentamicina, dosis ponderal calculada, o ciprofloxacina, ambas también durante 10 días. La doxiciclina o cloramfenicol se administran durante 14 a 21 días (se recomienda el tiempo prolongado debido a tasas de recaída). Sin embargo, siempre existe el riesgo de reacción de Jarish-Herxheimer.^{1,4,7,12,23,30}

Prevención

Durante décadas se ha estudiado una vacuna inductora de respuesta Th1 (bacterias vivas atenuadas, administración intradérmica), pero no está disponible. Otras medidas posibles son preferir ropa clara (para identificar la garrapata), aplicar permetrina a la ropa, revisar pelo, ore-

jas, axilas y piernas si se entra en el medio del vector, así como vestir calcetas ajustadas y pantalón largo.³⁹

Para el desarrollo de las vacunas de índole veterinario se han realizado estudios experimentales con animales, y es claro que algunas de estas vacunas pueden servir para proteger especies de importancia pecuaria, no obstante, aún no existe licencia ni aprobación de la FDA para tal uso. En la actualidad, para evitar contagio entre animales se prohíbe la cría de animales exóticos y la venta libre de animales silvestres.^{16,40}

Tularemia en embarazadas

El cuadro no difiere de las no embarazadas. Se recomienda evitar la vacunación con bacterias vivas atenuadas. Están obviamente contraindicadas las quinolonas o tetraciclinas para tratar esta infección.⁴¹

BIBLIOGRAFÍA

- Vincent A *et al.* "Bacterial diseases". En Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology*. 2a ed. Nueva York, Mosby Elsevier, 2003, 1098.
- Borchardt S, Ritger K, Dworkin M. "Categorization, prioritization and surveillance of potencial bioterrorism agents". *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20: 213-225.
- Fan J, Kraft A, Henrichson K. "Current methods for the rapid diagnosis of bioterrorism-related infectious agents". *Pediatr Clin N Am* 2006; 53: 817-842.
- Lupi O, Madkan V, Tying S. "Tropical dermatology: Bacterial tropical diseases". *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 559-578.
- Nigrovic L, Wingester S. "Tularemia". *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 489-504.
- Arenas R. "Tularemia. 1er. caso ulceroganglionar en México". En *Fernando Latapi. Sus contribuciones a la dermatología*. 1ª ed. México, Editores de Textos Mexicanos. 2009, 110-116.
- Eliasson H, Broman T, Forsman M *et al.* "Tularemia: Current epidemiology and disease management". *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 289-311.
- Edlow J. "Preface: Tick borne diseases". *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: xiii-xv.
- Greisman S, Honick R, Wagner H *et al.* "The role of endotoxin tolerance mechanism during infection". *J Clin Invest* 1969; 48: 613-629.
- Parker R, Lister L, Bauer R *et al.* "Use of chloramphenicol (chloromycetin) in experimental and human tularemia". *J Am Med Assoc* 1950; 143: 7-11.
- Koenig K, Kahn C, Schultz C. "Medical strategies to handle mass casualties from the use of biological weapons". *Clin Lab Med* 2006; 26: 313-327.
- Kman N, Nelson R. "Infectious agents of bioterrorism: A review for emergency physicians". *Emerg Med Clin North Am* 2008; 26: 517-547.
- Mattix M, Zeman D, Moeller R *et al.* "Clinical aspects of animal and zoonotic diseases of bioterrorism". *Clin Lab Med* 2006; 26: 445-489.
- Varios autores. *WHO Guidelines on Tularemia*. NLM Classification: WC380, Ginebra, Suiza, 2007, 3-125.
- Perry B. "Biological weapons: An introduction for surgeons". *Surg Clin North Am* 2006; 86: 649-663.
- Shimshony A. "Tularemia: A threat to animals and humans". *Infectious Disease News* 2009; 22: 16.
- Masters E, Grygery C, Masters R. "STARI, or Masters disease: Lone star

- tick-vectorred Lyme-like illness". *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 361-376.
18. Speil C, Mushtaq A, Adamski A *et al.* "Fever of unknown origin in the returning traveler". *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 1091-1113.
 19. Nicolosora N, Kaul D. "Infectious disease emergencies". *Med Clin North Am* 2008; 92: 427-441.
 20. Rabinowitz P, Gordon Z, Odofin L. "Pet-related infections". *Am Fam Physician*. 2007; 76: 1314-1322.
 21. Cleri D, Ricketti A, Varnaleo J. "Fever of unknown origin due to zoonoses". *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 963-996.
 22. Anderson J, Magnarelli L. "Biology of ticks". *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 195-215.
 23. Moran G, Talan D, Abrahamian F. "Biological terrorism". *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 145-187.
 24. Luke A, d'Hemecourt P. "Prevention of infectious diseases in athletes". *Clin Sports Med* 2007; 26: 321-344.
 25. Lester J, Christos S, Kordick M *et al.* "Terrorism: Can emergency medicine physicians identify terrorism syndromes?" *Am J Emerg Med* 2007; 25: 1019-1024.
 26. Stocker T. "Clinical and pathologic differential diagnosis of selected potential bioterrorism agents of interest to pediatric health care providers". *Clin Lab Med* 2006; 26: 329-344.
 27. Morse S, Budowle B. "Microbial forensics: Application to bioterrorism preparedness and response". *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 455-473.
 28. Marty A. "Anatomic laboratory and forensic aspects of biological threat agents". *Clin Lab Med* 2006; 26: 515-540.
 29. Van de Beek D, Steckelberg J, Marshall W *et al.* "Tularemia with brain abscesses". *Neurology* 2007; 68: 531.
 30. Peker E, Ayaydin A, Duran N. "Familial tularemia". *Indian J Med Microbiol* 2007; 27: 272-275.
 31. Hurt C, Tammaro D. "Diagnostic evaluation of mononucleosis-like illnesses". *Am J Med* 2007; 120: 911e1-8.
 32. Spletstoesser W, Tomaso H, Al Dahouk S *et al.* "Diagnostic procedures in tularaemia with special focus on molecular and immunological techniques". *J Vet Med B* 2005; 52: 249-261.
 33. Eliasson H, Sjostedt A, Back E. "Clinical use of a diagnostic PCR for *Francisella tularensis* in patients with suspected ulceroglandular tularaemia". *Scan J Infect Dis* 2005; 37: 833-837.
 34. Higgins J, Hubalek Z, Halouzka J *et al.* "Detection of *Francisella tularensis* in infected mammals and vectors using a probe-based polymerase chain reaction". *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62: 310-318.
 35. Johansson A, Ibrahim A, Goransson I *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(11): 4180-4185.
 36. Berdal BP, Mehl R, Haaheim H *et al.* "Field detection of *Francisella tularensis*". *Scand J Infect Dis* 2000; 32(3): 287-291.
 37. Fujita O, Tatsumi M, Tanabayashi K. "Development of a real time PCR assay for detection and quantification of *Francisella tularensis*". *Jpn J Infect Dis* 2006; 59: 46-51.
 38. Tarnvik A, Chu M. "New approaches to diagnosis and therapy of tularemia". *Ann NY Acad Sci* 2007; 1105: 378-404.
 39. Fuller C, Brittingham K, Hepburn M *et al.* "Letters to editor: Dominance of human innate immune responses in primary *Francisella tularensis* live vaccine strain vaccination". *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(5): 1186-1188.
 40. Avashia S, Petersen J, Lindley C. "First reported prairie dog-to human tularemia transmission, Texas, 2002". *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 483-486.
 41. Theiler R, Rasmussen S, Treadwell T *et al.* "Emerging and zoonotic infections in women". *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 755-772.