

La tularemia como arma del bioterrorismo

Mayor Med. Vet. Raúl Sánchez-Rivera*

Dirección General de Sanidad. Sección de Veterinaria y Remonta. Ciudad de México

RESUMEN

Después de los hechos del 11 de septiembre en los Estados Unidos, el mundo se percató de una nueva forma de hacer la guerra, la cual utiliza los recursos propios de una nación para causar desconcierto; esto hizo recapacitar en todos aquellos agentes que pudieran ocasionar un daño potencial y, particularmente, en los agentes biológicos que con un bajo costo pudieran causar el mayor daño posible. En la población norteamericana se creó un pánico generalizado por la presencia de varios casos confirmados de ántrax por inhalación y cutáneo (según el Centro de Prevención y Control de Enfermedades CDC, del 4 de octubre al 23 de noviembre se confirmaron 11 casos por inhalación y siete casos de ántrax cutáneo). Aunque ningún país se adjudicó estos atentados, lo cierto es que ésta es una de las armas que podría utilizarse en los próximos conflictos bélicos. Esta situación y el hecho de que la guerra entre grandes potencias militares está en plena efervescencia, nos lleva a interesarnos en otra de las enfermedades, considerada por el Departamento de Defensa de los Estados Unidos, en la lista de agentes biológicos potenciales, desarrollados para ser usados en la guerra; hablamos de la tularemia. La tularemia, según algunos expertos, es una enfermedad sumamente infecciosa, de la que rara vez se habla, pero que podría representar un riesgo de bioterrorismo tan grande como el ántrax o la viruela.

El presente artículo contiene información general sobre la enfermedad de tularemia, recabada de reportes y artículos de Estados Unidos. En México no se han reportado casos en los últimos años y tampoco se ha generado nueva información sobre el agente infeccioso; sin embargo, es necesario que el personal del Sector Salud conozca las características epidemiológicas de esta enfermedad, y al conocer así sus efectos puedan actuar con oportunidad en la prevención y tratamiento correspondiente.

Palabras clave: Tularemia, animales domésticos, mosquitos, garrapatas, aerosoles, bioterrorismo.

Tularemia as weapon of bioterrorism

SUMMARY

After the September 11th. acts, in the United States, the world notices in a new way of making the war, which uses the own national resources to cause bewilderment, these things forced to reflect in all those agents that could cause a potential damage and particularly in the biological agents that could the biggest possible injury with low cost. General panic was made in American people for the presence of several confirmed cases of cutaneous and inhaled anthrax (according to the illness control CDC, of October 4th to November 23rd are confirmed 11 cases for inhalation and 7 cases of cutaneous anthrax). Although no countries appropriated these attacks, the certain thing is that this is one weapon that could be used in the next warlike conflicts. This situation and the act of war between great military powers, this in the middle of effervescence, leads us to be interest in one of the considerate illness for the Defense Department of the United States in the list of potential biological agents developed to be used in the war. Tularemia, according to several experts, is an infectious illness, rarely mentioned but it could represent so great risk of bioterrorism than anthrax or smallpox.

This paper contains general information regarding tularemia from reports and articles made at United States. In Mexico have been not reported cases in the last years and neither has generated new information about infectious agents. However, it is necessary that the personnel of health sector knows the epidemiology characteristics of this illness, in order that knowing their effects and they can able to act with opportunity in the prevention and corresponding treatment.

Key words: Tularemia, domestic animals, mosquitoes, ticks, aerosols, bioterrorism.

* Jefe Regional de Salud Pública. Hospital Regional Militar de Torreón, Coahuila. Sección de Medicina Veterinaria, Dirección General de Sanidad.

Correspondencia:

MMV. Raúl Sánchez Rivera

Av. Ejército Nacional. Campo Militar No. 1-J, Predio Reforma, Edif. 2, 3er. piso. Col Lomas de Sotelo, CP 11500 México, D.F.

Recibido: Febrero 18, 2003.

Aceptado: Marzo 3, 2003.

Introducción

La guerra biológica no es nueva, se dio sin planearlo cuando el ejército español conquistó al Nuevo Mundo, al introducir el virus de la viruela que traían sus soldados a una población susceptible (ya que los pobladores de este continente nunca antes habían tenido contacto con este microorganismo), fue un factor decisivo en la derrota de los imperios Azteca e Inca.¹⁰

Pero la perversa idea de utilizar agentes infecciosos ha sido considerada por el hombre desde hace muchos años. El primer evento que puede ser considerado como bioterrorismo fue en 1346 durante la invasión de Caffa (actualmente Feodosia en Crimea), la armada tártara colocó los cadáveres de gente que había muerto de peste en las entradas de la ciudad. La epidemia que se generó provocó la derrota de sus defensores. Otro ejemplo fue el del ejército británico que en 1754-1767 mató a 50% de los nativos norteamericanos repartiendo mantas que habían sido usadas por enfermos de viruela.¹ La hipotética consideración de que un paciente que llega a urgencias con fiebre y tos no es ya un simple caso de neumonía, sino un posible caso de bioterrorismo, hace que la amenaza de la utilización de armas biológicas con potencial de destrucción masiva sea cada vez menos lejana. “La tularemia es un arma que basada en la transmisión por vía aérea, entre tres y cinco días después del ataque, probablemente daría lugar a un brote de cuadros febriles indiferenciados con principio de neumonía, pleuritis y linfadenopatía broncopulmonar; si no se tratan estas afecciones pueden desembocar en una insuficiencia respiratoria, seguida de shock y muerte”, explicaban los científicos en el reporte publicado en el JAMA.¹

Por otra parte, no se necesitan grandes conocimientos científicos ni instalaciones muy complicadas para armar un arsenal biológico. Los alimentos, el agua y los insectos son vehículos potenciales para su transmisión. Gran parte de la población estadounidense está, entonces, en crisis de pánico. La certeza de que los efectos del ántrax y otras armas biológicas son letales, ha puesto en alerta máxima a todas las autoridades, al punto de que el FBI y la CIA han cambiado sus roles de investigación y espionaje, por los de seguridad.²

Antecedentes históricos

Fue en 1911 cuando primeramente se describió como una enfermedad tipo peste en los roedores aunque fue hasta los años treinta cuando se presentaron grandes casos epizooticos en Europa, la ex-Unión Soviética y en los Estados Unidos. Fue en este tiempo cuando la *Francisella tularensis* gana notoriedad como arma biológica; ésta fue investigada para la guerra por unidades japonesas que operaron en Manchuria desde 1932 hasta 1945, bajo la dirección de Shiro Ishii en la unidad 731, la cual también fue responsable de epidemias con *Vibrio cholerae*, *Shigella spp*, *B. anthracis* y *Y. pestis* en diversas regiones de China.³

En los años cincuenta, el ejército americano desarrolló armas que diseminaban en aerosol a la *Francisella tularen-*

sis, además de dirigir la investigación para entender la fisiopatología de esta enfermedad y desarrollar la prevención a través de vacunas, así también la antibioterapia para su tratamiento. En 1970 el presidente Richard Nixon detiene la producción de armas biológicas en EUA y concluye con la destrucción total de dicho arsenal en 1972. La ex-Unión Soviética, a pesar de haber firmado el tratado resultante de la Convención Internacional para la Prohibición del Desarrollo, Producción y Almacenamiento de Armas Biológicas de 1972, para los años noventa, se sospecha que continuó produciéndolas.³

En forma natural, se han presentado casos en Massachusetts, entre 1990 a 1999 se reportó un promedio de dos casos por año y entre el 2000 y 2001 se reportaron 21 casos por el Departamento de Salud Pública de Massachusetts, de los cuales 19 fueron en la región de Martha's Vineyard. Esta enfermedad también es una amenaza principalmente en los estados sur-centrales y occidentales, sobre todo: Arkansas, Missouri y partes de Oklahoma, Kansas, Dakota del sur y Montana. En Eurasia la enfermedad también es extensamente endémica y se ha informado de un gran número de casos en el norte y centro de Europa, especialmente los países escandinavos. En la ex-Unión Soviética la enfermedad es completamente rural aunque ha habido casos urbanos y suburbanos.³

Sinonimias

A la tularemia también se le conoce como: la enfermedad de Francis, enfermedad de Ohara, enfermedad de la mosca del venado, fiebre del conejo y fiebre del tábano.^{1,3}

Localización

Existen focos naturales de la enfermedad en el hemisferio norte, en América se ha comprobado en Canadá, Estados Unidos y México. Se encuentra en la mayor parte de los países europeos, en Túnez, Turquía, Israel, Irán, China y Japón. En Rusia existen extensas zonas con focos naturales.⁴

Definición

La tularemia es una enfermedad bacteriana, zoonótica.^{6,7} Puede ser contraída por las personas a través de las garrapatas infectadas o bebiendo agua contaminada con el cadáver de un animal infectado. Al igual que el ántrax es relativamente estable en el medio ambiente, sobrevive durante semanas a bajas temperaturas en el agua, tierra húmeda, heno, paja y animales muertos. Puede ser diseminada a través de partículas volátiles (aerosoles), la enfermedad afecta a un gran número de vertebrados (más de 100 especies entre animales silvestres y domésticos), e invertebrados (más de 100 especies). La infección natural se ha comprobado en garrapatas, mosquitos, tabánidos, pulgas y piojos que parasitan lagomorfos (conejos) y roedores. Se han descrito brotes epi-

zoóticos en ovinos y en explotaciones de animales pilíferos (visones, castores y zorros).^{3,4}

Etiología

Francisella tularensis es un cocobacilo pequeño muy pleomorfo, gramnegativo e inmóvil, se ha propuesto subdividirla en tres subespecies: *F. tularensis* subsp. *tularensis* (tipo A de Jellison); *holarctica* (tipo B de Jellison) y *mediasiática* (Olsufjev y Meshcheryakova, 1983).⁴ La clasificación en subespecies no se basa sobre diferencias antigénicas, sino sobre características bioquímicas, de virulencia, ecológicas y nosográficas.^{3,4}

La subsp. *Tularensis* predomina en América del Norte y es causante de 90% de los casos humanos, la principal fuente de infección son los lagomorfos (conejos del género *Sylvilagus*). Es la más agresiva y patógena.

La subsp. *holarctica* es causante de 5 a 10% de casos humanos y sus principales huéspedes son roedores.

La subsp. *mediasiática*, su virulencia es moderada como la *holarctica*.⁴

Enfermedad en el hombre

La infección en el hombre naturalmente adquirida es por varios mecanismos: mordedura de artrópodos (garrapatas) infectados, manejando fluidos y/o tejidos infecciosos (toma de muestras en el campo o en el laboratorio), contacto directo o ingestión de agua contaminada, comida e inhalación de aerosoles infectivos.³

En los Estados Unidos la infección se transmite por la garrapata *Dermacentor andersoni* que se encuentra en gran número, en la base de las orejas y en la región cervical de los borregos.⁴

La transmisión entre humanos no se ha reportado.³

La tularemia es una enfermedad predominantemente rural y clínicamente tiene diversas presentaciones: ulceroganglionar, ganglionar, oculoganglionar, orofaríngea, neumónica y tifoídica.⁴

El periodo de incubación dura de tres a cinco días, pero puede variar de uno a 10 días.^{8,9}

Las diversas formas clínicas de la enfermedad están determinadas por la vía de penetración. En todas sus formas se instala en forma brusca, con fiebre ondulante, escalofríos, astenia, dolores musculares y articulares, cefalalgia y vómitos.³

La forma clínica más común es la ulceroganglionar que en el hemisferio occidental representa 85% de los casos. Se observa una lesión local en la vía de entrada (por picadura de artrópodo, rasguño con uñas contaminadas o cortadura con cuchillo), que progresa hacia una ulceración necrotizante, acompañada de inflamación del ganglio regional (axila, ingle, etc.), el ganglio supura con frecuencia, se ulcera o se esclerosa.⁴

En la forma ganglionar no se observa la lesión primaria. La forma oculoganglionar se observa cuando se infecta la conjuntiva con material contaminado, la lesión primaria se localiza en

el párpado inferior y consiste en una pápula ulcerada, con tumefacción simultánea de los ganglios regionales. La forma pulmonar primaria se origina por aerosoles, afecta a trabajadores rurales y ocasiona una neumonía uni o bilateral.³

Se estima que 30% de todos los pacientes de tularemia, independientemente de la vía de infección contraen bronconeumonía.³

La forma tifoídica es poco común; se produce por la ingestión de alimentos o agua contaminados y se expresa por gastroenteritis, fiebre y toxemia; en la mucosa bucal, faringe e intestinos se encuentran lesiones ulcerativas, a veces acompañadas por tumefacción de los ganglios cervicales, faríngeos y mesentéricos. La letalidad de las formas pulmonares y tifoídicas es de 40 a 60%.³

La incidencia mundial de la enfermedad de tularemia no se conoce, probablemente no se reporta por ser desconocida, la mayoría de los casos suceden de junio a septiembre (verano), que es cuando existe mayor cantidad de artrópodos, los casos de invierno suceden principalmente a cazadores y tramperos. La vía de entrada de la tularemia por inhalación sería la ideal para los que la desarrollan como arma biológica, ya que con sólo un mínimo de 10 organismos inhalados podría desarrollarse la enfermedad.³

En 1969, la Organización Mundial de la Salud estimó que una dispersión del aerosol de 50 kg de *F. tularensis* subsp. *tularensis* encima de un área metropolitana de cinco millones de habitantes provocaría 250,000 enfermos de los cuales morirían 19,000 y la enfermedad persistiría las siguientes semanas o meses.^{3,8}

También pueden ocurrir complicaciones en los enfermos como meningitis, pulmonía, pericarditis y osteomielitis. Asimismo, el Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades CDC examinó el impacto económico de ataques bioterroristas con *F. tularensis* en aerosol, considerándose para ello un gasto de \$ 5.4 mil millones de dólares por cada 100,000 personas expuestas (*Figura 1*, ciclo de transmisión de la tularemia).³

Enfermedad en los animales

De modo experimental se ha podido demostrar que la susceptibilidad a *F. tularensis* varía entre las diferentes especies de animales silvestres. De acuerdo con la dosis infectante y la dosis letal se han establecido tres grupos:⁴

- **Grupo I.** Es el más susceptible, pertenecen la mayoría de las especies de roedores y lagomorfos (conejos), que sufren una enfermedad septicémica fatal.
 - **Grupo II.** Está compuesto por otras especies de roedores y aves, que muestran una alta susceptibilidad a la infección, pero raramente mueren.
 - **Grupo III.** Formado por carnívoros, que son susceptibles, necesitan altas dosis para infectarse, raras veces desarrollan bacteremia y pocas veces una enfermedad manifiesta.
- Los animales del grupo I son una fuente importante de infección para los artrópodos, otros animales, el hombre y el

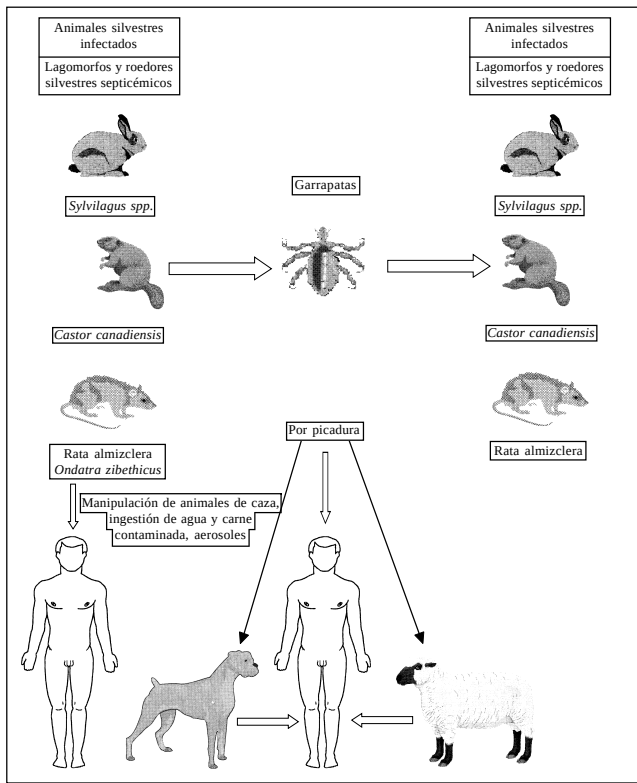


Figura 1. Ciclo de transmisión de la tularemia.

medio ambiente, la sintomatología es desconocida debido a que los animales infectados suelen encontrarse moribundos o muertos, pero en liebres inoculadas en forma experimental se observa fiebre, debilidad, úlceras y abscesos en el lugar de la inoculación, y tumefacción de los ganglios regionales, la muerte sobreviene en ocho a 14 días y las lesiones observadas se parecen a las de peste y pseudotuberculosis, con ganglios caseosos y focos blanco-grisáceos en el bazo. Otros órganos afectados serían los pulmones, la pleura, el hígado y los riñones. Los borregos enfermos se apartan de la manada, manifiestan fiebre, rigidez en el andar, diarrea, disuria y dificultad respiratoria, ocurren muertes en animales jóvenes y las hembras preñadas pueden abortar.^{3,4}

Diagnóstico

El diagnóstico de esta enfermedad en humanos es muy difícil porque se confunde con otras etiologías (neumonías atípicas), se basa principalmente en la sintomatología y en los antecedentes epidemiológicos. La confirmación en laboratorio se basa sobre:

1. El aislamiento del agente de la lesión local, ganglios y esputo del paciente por cultivo directo o inoculación en animales de laboratorio. En Agar sangre-cisteína las colonias son característicamente opalescentes y no destiñen el medio.
2. La prueba de inmunofluorescencia de exudados, esputos y otros materiales contaminados.

3. La prueba cutánea con suero hiperinmune caprino, que da reacciones de hipersensibilidad inmediata, y con alérgeno bacteriano que da reacciones de hipersensibilidad retardada (el diagnóstico con estos reactivos puede obtenerse en la primera semana de la enfermedad).⁴
4. Las pruebas serológicas de aglutinación y hemaglutinación así, como la prueba de ELISA, la cual tiene la ventaja de un diagnóstico precoz (importante para el tratamiento).³

Tratamiento

Para la enfermedad de tularemia se recomienda antibioterapia parenteral, se tienen buenos logros con estreptomizina y con gentamicina, las cuales se pueden usar por la vía endovenosa. Estos antibióticos se recomiendan como tratamiento de primera línea.³ El tratamiento con aminoglicósidos debe prolongarse por 10 días. Las fluoroquinolonas que tienen actividad intracelular son muy prometedoras para tratar la tularemia, aunque se ha observado que causan daño al cartílago de animales inmaduros y, por lo tanto, no se recomienda en niños. La ciprofloxacina que no se usa para casos de tularemia ha dado buenos resultados en animales (*in vitro*), la ciprofloxacina administrada oralmente es la opción para niños y adultos, la dosis para un niño no debe exceder de 1g/día. Este antibiótico en forma oral es la alternativa mejor que la gentamicina para las mujeres embarazadas.³

Medidas preventivas o de control

La vacunación inició en los años treinta en la ex-Unión Soviética, fue una vacuna atenuada para inmunizar a millones de personas que vivían en zonas endémicas.³

En los Estados Unidos se ha usado una vacuna atenuada de la cepa no virulenta para proteger a los laboratoristas que trabajan rutinariamente con la bacteria *F. tularensis*, esta vacuna está siendo estudiada por el Departamento de Alimentos y Administración de Drogas FDA y es aún indeterminada su futura disponibilidad.⁸

Un atentado bioterrorista con este microorganismo debido a sus potenciales características de estabilidad y virulencia,¹⁰ podría ser: vía aerosol, ingestión de alimentos o agua contaminada, infección *in vitro* de garrapatas, y otros insectos como piojos, pulgas y mosquitos, que posteriormente podrían ser liberados en grandes conglomeraciones humanas, bosques, lugares insalubres, etc. donde se infectarían animales domésticos y silvestres, los cuales continuarían siendo fuente de infección para los humanos. Por lo anterior, debido a lo complicado que resultaría el control de esta enfermedad, y considerando la cercanía de nuestro país con Estados Unidos, potencialmente susceptible de verse afectado por esta arma biológica, las medidas de precaución que podrían tomarse a nivel del Sector Salud son:

1. En caso de un brote, debe cuarentenarse y desinfectarse toda el área susceptible, oficinas, casas habitación, bodegas, corrales, etc.

2. También deben identificarse y destruirse las fuentes de infección (garrapatas, insectos, etc.).
3. Supervisión estricta en rastros y decomiso total de canales sospechosas.
4. Análisis y diagnóstico específico de la enfermedad, cuando se presenten pacientes en los centros de salud en fronteras y cualquier zona del país, sintomatología de neumonías atípicas y otras etiologías parecidas, así como lesiones ulceradas y necróticas en la piel.

Discusión

La tularemia es considerada por Fernández R. en su trabajo "El terrorismo biológico no es ciencia ficción", entre los seis agentes de alta prioridad, ya que puede tener un impacto muy negativo sobre la sociedad por ser fácilmente transmisible, por su capacidad para producir muchas muertes y desencadenar pánico, y porque demandan acciones especiales de salud pública.⁶

En México, la tularemia es un riesgo constante para la mayoría de la población, debido a las costumbres de los habitantes en el medio rural de cazar animales silvestres (conejos, liebres, etc.) para explotarlos o reproducirlos para autoconsumo, por lo que se considera que se debe contar con los medios de diagnóstico y tratamiento adecuados.

La *Francisella tularensis* es un agente que puede ser desarrollado para su diseminación masiva por su disponibilidad, posibilidades de producción y potencial para causar importante porcentaje de enfermos y defunciones.³ Aunque la infección puede ser tratada de manera efectiva mediante la administración de antibióticos, no obstante podrían obtenerse, por bioingeniería, cepas que exhiben resistencia antibiótica a uno o a múltiples clases de antimicrobianos y serían materia de gran preocupación en un caso de brote después de un acto de bioterrorismo.¹¹

La gran diferencia económica que existe entre los países, además de los problemas ancestrales de índole político, social y religioso, ha hecho del bioterrorismo un peligro real que se multiplica por varias razones, entre ellas el fácil acceso a la información científica que gracias al internet es muy rápida.³ Sobre el particular, la opinión de muchos científicos y analistas es de que los armamentos biológicos no son exigentes en cuanto a tecnología y precio.^{3,11}

Al respecto, un artículo que recoge evidencias tecnológicas y militares publicado por *ABC News* por el periodista Beau Brendler que lo titula "fácil de hacer y fácil de escon-

der", entre otras evidencias, menciona que en todo el mundo se ha provocado con virus mutados (Rotavirus) diarreas en la población infantil con 140 millones de casos infectados y más de un millón de muertes según reportes actuales de Naciones Unidas.¹²

En esta nueva era, los sistemas de salud pública deben cubrir diversos objetivos a fin de encontrarnos preparados para responder a la amenaza de la utilización de armas biológicas desde múltiples enfoques: primero, se requiere del establecimiento de sistemas de vigilancia epidemiológica que proporcionen información en tiempo real y de una intensa educación del personal de salud y de la población general. Segundo, lograr la pronta identificación de posibles brotes de enfermedades infecciosas. Y, tercero, desarrollar los planes de emergencia para el aislamiento, prevención de la diseminación y tratamiento de los casos. Éstos son básicos que constituirían los verdaderos logros.

Referencias

1. Rio CC, Franco PC. Bioterrorismo, un nuevo problema de Salud Pública. *Salud Pública México* 2001; 43(6): 585-91.
2. El mundo es una bomba. Available from: http://www.hoy.com.ec/suplement/blan158/negro_2htm.
3. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al. Tularemia as a biological weapon. *JAMA* 2001; 285: 2763-73.
4. Acha P, Szyfres B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 2ª. ed. EUA: Organización Panamericana de la Salud; 1986, p. 185-91.
5. Benenson A. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. 16ª. ed. EUA: Organización Panamericana de la Salud; 1997, p. 481-4.
6. Tularemia (rabbit fever, deerfly fever). Available from: http://www.state.hi.us/health/resource/comm_dis/cddtular.htm.
7. Tularemia. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000856.htm-28k>.
8. Tularemia. Available from: <http://www.dhts.state.wi.us/healthtips/BCD/tularemia.htm> last revised 02 july 2001.
9. Tularemia. Available from: <http://www.state.ma.us/dph/cdc/factsheets/tularemia.htm> november 2002.
10. Agentes potenciales para la guerra biológica: ántrax, viruela, ébola y otras. Available from: <http://www.sunshine-project.org/español/bwuntro/bwagents.html>
11. Fernández R. El terrorismo biológico no es ciencia ficción. Available from: [www.elsolonline.com.ar/file_78b.html-46 k](http://www.elsolonline.com.ar/file_78b.html-46_k).
12. Prida E. El bioterrorismo de Castro. Available from: http://www.nocastro.com/terrorism/bio_1.htm.
13. Olindo M, Orduña T, Espinoza M. La agresión de los animales y su impacto en la salud. Available from: [www.aps.org.ar/contenidos/publicaciones.htm-55 k](http://www.aps.org.ar/contenidos/publicaciones.htm-55_k).
14. Philipkoski K. ¿Un arma biológica peor que el ántrax? Available from: www.terra.com.uy/wired/tecnología/03/02/11/tec-62997.html.