



COMUNICACIÓN BREVE

Tratamiento de adenopatías cervicales secundarias a tularemia orofaríngea. Nuestra experiencia en 8 pacientes

José Escapa-Garrachón^a, José Ignacio Martín-Serradilla^{b,*}, Ignacio Alonso Castañeira^a, Jorge Freijanes Otero^a, Paula de las Heras Flórez^a y José Luis Alonso Treceño^a

^aServicio de Otorrinolaringología, Complejo Hospitalario de Palencia, Palencia, España

^bServicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Palencia, Palencia, España

Recibido el 11 de marzo de 2008; aceptado el 5 de septiembre de 2008

PALABRAS CLAVE

Tularemia;
Adenopatía cervical;
Ciprofloxacino;
Drenaje quirúrgico;
Fístula

Resumen

La tularemia es una zoonosis infrecuente en España. En el brote iniciado en 2007, destaca la elevada incidencia de su forma orofaríngea. Describimos nuestra experiencia en el tratamiento de 8 pacientes con adenopatías cervicales por tularemia orofaríngea.

El estudio se realizó en 5 varones y 3 mujeres, con una edad media de 45,3 (rango: 11-76) años. En todos aparecieron dolor orofaríngeo, fiebre y astenia. El tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta la consulta a nuestro servicio osciló entre 8 y 60 días. La duración media de los síntomas orofaríngeos fue de 11,7 días, y las adenopatías aparecieron en los primeros 3 días. La resolución de estas adenopatías ocurrió al cabo de 2-3,5 meses. Tres casos precisaron el drenaje quirúrgico, y 2 fistulizaron de forma espontánea. Se trató a 7 pacientes con ciprofloxacino y a uno con eritromicina.

Un correcto tratamiento antibiótico temprano, y en algunos casos el drenaje quirúrgico, podrían acelerar la curación.

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

KEYWORDS

Tularaemia;
Cervical adenopathy;
Ciprofloxacin;
Surgical drainage;
Fistula

Treatment of cervical adenopathies secondary to oropharyngeal tularaemia. Our experience in 8 patients

Abstract

Tularaemia is an uncommon zoonosis in our country. In the outbreak in 2007, there was a notably high incidence of the oropharyngeal form. We report our experience in eight patients with oropharyngeal tularaemia with cervical adenopathies.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jserradilla@ono.com (J.I. Martín Serradilla).

The mean age was 45 years (11-76), with 5 males. All suffered oropharyngeal pain, fever and asthenia. The time elapsed between the onset of symptoms and attending our clinic varied from 8 to 60 days. Mean duration of oropharyngeal symptoms was 11.7 days, and adenopathies appeared in the first three days. Resolution of adenopathies occurred at 2 to 3.5 months. Three cases needed surgical drainage and two fistulized spontaneously. Seven patients were treated with ciprofloxacin and one with erythromycin.

A correct and precocious antibiotic therapy, and sometimes surgical drainage, could accelerate the healing process.

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

Introducción

La tularemia es una zoonosis causada por la *Francisella tularensis*, un cocobacilo gramnegativo con 3 biovariedades posibles: a) *tularensis* (llamada también *nearctica* o tipo A), propia de Norteamérica; b) *paleartica* (*holarctica* o tipo B), habitual en Eurasia y menos virulenta que la anterior, y c) *novicida*, que se ha descrito como patógeno humano en ocasiones muy contadas¹. Su reservorio fundamental lo constituyen los pequeños roedores y lagomorfos del hemisferio norte, aunque puede aislarse en muchas otras especies animales^{1,2}.

McCoy y Chapin la describieron por primera vez en la región de Tulare (California) en 1912³. En la Península Ibérica, era una entidad prácticamente desconocida hasta 1997, año en que comenzó un brote epidémico en la Comunidad Autónoma de Castilla y León⁴. Posteriormente, el número de casos disminuyó hasta casi desaparecer, y regresó en 2007 en forma de un nuevo brote⁵.

Presenta 6 posibles formas clínicas: ulceroglandular o ulceroganglionar, glandular o ganglionar, neumónica, tifoidea, oculoglandular y orofaríngea. La forma de afectación depende esencialmente de la puerta de entrada del germen: la inhalación de aerosoles contaminados condiciona formas neumónicas u orofaríngeas; la ingesta de agua contaminada o el consumo de carne poco cocinada, las formas tifoideas u orofaríngeas, y las picaduras de artrópodos y el contacto directo a través de erosiones en piel y mucosas, formas ganglionares, ulceroganglionares y oculoglandulares¹.

En el brote iniciado en 2007, destaca por su importancia el elevado número de casos de tularemia orofaríngea (TO). Esto contrasta con su escasez en el brote castellano-leonés de 1997-1998 y en la bibliografía europea, y se estiman incidencias relativas inferiores al 1% del total de los pacientes con esta enfermedad en los países escandinavos^{4,6,7}. Mención aparte merece la situación de Turquía, en la que, por el contrario, la forma predominante es la orofaríngea⁸. Nuestro objetivo es describir nuestra experiencia en el tratamiento de las adenopatías cervicales causadas por TO.

Métodos

Entre junio de 2007 y febrero de 2008, se declararon 497 casos de tularemia en España, 276 de las cuales correspondieron a la provincia de Palencia. Hemos seleccionado 8 de ellos, con TO y adenopatías cervicales, tratadas por el Servi-

cio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario de Palencia. Se establecieron como criterios de inclusión: diagnóstico de tularemia, existencia de faringitis y/o amigdalitis durante al menos una semana, y aparición de adenopatías cervicales palpables. Para el diagnóstico de tularemia, hemos secundado los criterios del Center of Disease Control estadounidense. Este centro define *tularemia confirmada* como la existencia de una clínica compatible, sumada a la presencia de criterios de laboratorio de confirmación: seroconversión (elevación del título de anticuerpos frente a *F. tularensis* por 4), título elevado de inmunoglobulina M frente a *F. tularensis*, visualización directa del agente, o reacción en cadena de la polimerasa positiva en muestras biológicas. *Tularemia probable* sería la existencia de una clínica compatible añadida a criterios de laboratorio de presunción: título elevado de anticuerpos frente a *F. tularensis* ($\geq 1/160$) o test de ELISA positivo⁴.

De forma retrospectiva, de los pacientes seleccionados se recogió información respecto a la edad, el sexo, el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el primer contacto con nuestro servicio, la duración de los síntomas orofaríngeos (faringitis y/o amigdalitis), el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aparición de las adenopatías, el tamaño y la localización de las adenopatías, los síntomas generales, el tratamiento antibiótico previo a la llegada a nuestro servicio, los títulos de anticuerpos, el tratamiento antibiótico específico tras la llegada a nuestro servicio y la evolución de las adenopatías (resolución con antibióticos, fistulización espontánea, o drenaje quirúrgico cuando el tratamiento antibiótico adecuado no condujo a una mejoría evidente). La titulación se realizó mediante la técnica de microaglutinación.

Resultados

El estudio se realizó en 5 varones y 3 mujeres, con una edad media fue 45,3 (rango: 11-76) años (tabla 1). En la fase inicial, se observaron dolor orofaríngeo, fiebre elevada y astenia en los 8 casos, cefalea en 4, dolor en las extremidades superiores en 1 y dolor en las extremidades inferiores en 1. El tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y la primera consulta a nuestro servicio osciló entre 8 días y 2 meses (media: 32,2 días). Ningún paciente tuvo contacto directo con roedores o lagomorfos, y en todos ellos el único factor de exposición observable fue el de pasear por el campo.

Tabla 1 Características de los pacientes estudiados a su llegada a la consulta

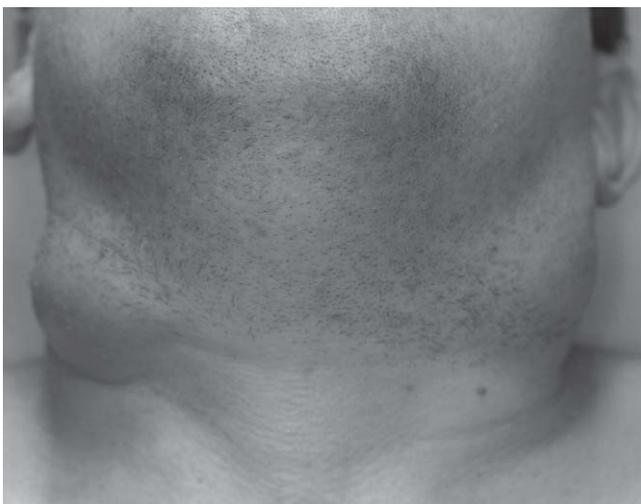
Caso	Edad (años)	Sexo	TCon	Antibiótico previo	Síntomas sistémicos	TAnt
1	41	V	60	AM, CLA	Fiebre Astenia Dolor EESS	1/320 1/640
2	38	M	45	AM-C, CEF, CLI	Fiebre Astenia Dolor EEII	1/5.120
3	11	M	30	AM-C	Fiebre Astenia	1/5.120
4	45	V	18	AM-C, CLI, GEN	Fiebre Astenia	1/640
5	60	V	8	AM	Fiebre Astenia	1/160
6	32	V	37	ER, CLA	Fiebre Astenia	1/5.210
7	76	V	30	CP	Fiebre Astenia	1/360 1/1.280
8	60	M	30	—	Fiebre Astenia	1/320 1/320

AM: amoxicilina; AM-C: amoxiclavulámico; CEF: cefuroxima; CLA: claritromicina; CLI: clindamicina; CP: ciprofloxacino; EEII: extremidades inferiores; ER: eritromicina; EESS: extremidades superiores; GEN: gentamicina; M: mujer; TAnt: título de anticuerpos frente a *Francisella tularensis* (en algunos casos, primer y segundo título); TCon: tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la primera consulta, en días; V: varón.

Tabla 2 Tratamiento antibiótico específico, evolución de la clínica orofaríngea y características y evolución de las adenopatías

Caso	TOro	TAd	Tamaño adenopatías	Localización adenopatías	Tratamiento antibiótico	Evolución adenopatías	TRes
1	15	2	4×3 cm	Bilateral	CP 3 semanas	Drenaje	3
2	10	1	4×5 cm	Unilateral	CP 4 semanas	Drenaje	3
3	8	2	4×3,2 cm	Unilateral	ER 4 semanas	Resolución espontánea	2
4	18	2	5,3×3 cm	Unilateral	CP 3 semanas	Resolución espontánea	3,5
5	8	2	6×5,5 cm	Unilateral	CP 2 semanas	Fistulización	3
6	20	2	5×4,5 cm	Unilateral	CP 2 semanas	Resolución espontánea	2
7	7	3	4,4×2,5 cm	Unilateral	CP 2 semanas	Fistulización	2,5
8	7	2	3,5×3 cm	Unilateral	CP 5 semanas	Drenaje	2

CP: ciprofloxacino; ER: eritromicina; TAd: tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aparición de las adenopatías cervicales, en días; TOro: duración total de los síntomas orofaríngeos, en días; TRes: tiempo total desde la aparición de las adenopatías hasta su resolución, en meses.

**Figura 1** Adenopatías bilaterales.

La duración media de los síntomas orofaríngeos fue de 11,6 días (rango: 7-20) (tabla 2), y las adenopatías habitualmente aparecieron entre el 1.º y el 3.º día tras el inicio de la clínica, causando en todos los casos dolor (fig. 1). En 5 pacientes (62,5%) se desarrolló un enrojecimiento posterior de la piel y una fluctuación de las adenopatías.

Tras establecerse el diagnóstico de tularemia, se instauró tratamiento con ciprofloxacino en todos los pacientes, excepto en una joven de 11 años, en la que se sustituyó la quinolona por eritromicina para evitar daños en el cartilago de crecimiento. La duración del tratamiento antibiótico osciló entre las 2 y las 5 semanas. La resolución absoluta de las adenopatías ocurrió al cabo de 2-3,5 meses (media: 2,6). Para que esto sucediera, 3 (37,5%) de los casos precisaron el drenaje quirúrgico debido a la mala o lenta respuesta al tratamiento antibiótico impuesto (fig. 2), y en 2 (25%), se observó fistulización espontánea (fig. 3).



Figura 2 Supuración después de drenaje quirúrgico.



Figura 3 Forma evolucionada de adenopatía.

Discusión

En el brote de tularemia de los años 1997-1998 en la Comunidad Autónoma de Castilla y León, predominaron las formas ulceroglandulares y ganglionares, y se encontró una asociación clara entre la manipulación de liebres contaminadas por parte de cazadores y de sus familiares y el desarrollo de la enfermedad. En ese período, el porcentaje de TO osciló entre el 1,4% descrito por Pérez-Castrillón et al⁹ en Valladolid (2 pacientes de un total de 142 casos de tularemia) y el 11,36% (5 de 44) en nuestra serie de Palencia^{4,6}. Sin embargo, en el brote de 2007-2008, el porcentaje de formas neumónicas, tifoideas y orofaríngeas ha sido superior, y en la mayoría de los casos se ha observado el antecedente de pasar por el campo, realizar labores agrícolas o ingerir agua contaminada. Creemos que en nuestros pacientes los gérmenes alcanzaron la mucosa orofaríngea por vía inhalatoria, lo que provocó, además de la clínica sistémica, amigdalitis, faringitis y, de forma casi simultánea, las adenopatías cervi-

cales. Éstas inicialmente son duras y dolorosas, y posteriormente su tendencia es la de crecer en tamaño, fluctuar, enrojeciendo la piel que las recubre y, finalmente, fistulizar a la piel de forma espontánea. En los casos que nos ocupan, hemos apreciado que el uso empírico inicial de antibióticos no dirigidos frente a la tularemia (habitualmente betalactámicos) ocasionó una resolución rápida del cuadro faringoamigdalino. Sin embargo, no pudo frenar la evolución de las adenopatías.

Hemos constatado que hay una demora importante entre el inicio de los síntomas y la fecha en la que los pacientes acuden a nuestra consulta. Estudios previos coinciden en la necesidad de efectuar un tratamiento temprano para evitar complicaciones^{8,10}. Sin embargo, su escasa incidencia, junto a las dificultades que entraña su diagnóstico (se recomiendan medidas dentro del nivel 3 de bioseguridad para el personal de laboratorio por el riesgo elevado de contagio durante su cultivo y, por otra parte, es habitual que en los primeros 7-10 días los anticuerpos frente a *F. tularensis* sean aún indetectables), probablemente hayan contribuido a esta demora¹¹. Tal vez la generalización del uso de la reacción en cadena de la polimerasa, sumada al mayor conocimiento de la enfermedad, aceleren en un futuro próximo el diagnóstico, al igual que ha sucedido en regiones escandinavas, en las que los brotes se han repetido en el tiempo^{7,12}.

Hemos tratado a nuestros pacientes adultos con ciprofloxacino, a dosis de 1.500 mg/día, durante un mínimo de 14 días. La evolución de los síntomas ha determinado la necesidad de prolongar el tratamiento. En niños, y dada la toxicidad de las quinolonas y la favorable sensibilidad de la cepa de *F. tularensis* que nos ocupa, se ha empleado eritromicina. En todos los casos, con estos antibióticos se frenó la evolución de las adenopatías, e incluso en 3 pacientes se resolvieron; en otros 3, su persistencia obligó a drenarlas quirúrgicamente, sin ser precisa la resección.

Nos hallamos, pues, ante una nueva entidad a tener en cuenta en nuestro medio. En nuestra experiencia, las adenopatías cervicales por TO son procesos de larga duración que requieren un tratamiento y un seguimiento adecuados, con los que se obtiene la curación en el 100% de los casos. Ante toda sospecha clínica, debiera iniciarse un tratamiento antibiótico correcto y temprano, a pesar de no tener la confirmación serológica, a fin de evitar complicaciones y secuelas. En algunos casos, el proceso se puede acortar mediante el drenaje quirúrgico.

Bibliografía

1. Ellis J, Oyston PCF, Green M, Titball RW. Tularemia. Clin Microbiol Rev. 2002;15:631-46.
2. Petersen JM, Schriefer ME. Tularemia: emergence/re-emergence. Vet Res. 2005;36:455-67.
3. Levin W. Tularemia. Bull Med Libr Assoc. 1940;29:17-22.
4. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Brote de tularemia en Castilla y León. Bol Epidemiol Semanal. 1997;5:249-52.
5. Martín C, Gallardo MT, Mateos L, Vián E, García MJ, Ramos J, et al. Outbreak of tularaemia in Castilla y León, Spain. Euro Surveill. 2007;12:E071108.1. [Acceso 15-12-2007] Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org>

6. Martín-Serradilla JI, Sánchez Navarro JJ. Características clínicoepidemiológicas de 44 pacientes con tularemia. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:78.
7. Eliasson H, Bäck E. Tularaemia in an emergent area in Sweden: An analysis of 234 cases in five years. *Scan J Infect Dis*. 2007;39:880-9.
8. Helvacı S, Gedikoğlu S, Akalin H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur J Epidemiol*. 2000;16:271-6.
9. Pérez-Castrillón JL, Bachiller-Luque P, Martín-Luquero M, Mena-Martín FJ, Herreros V. Tularemia epidemic in Northwestern Spain: Clinical description and therapeutic response. *Clin Infect Dis*. 2001;33:573-6.
10. Çelebi G, Baruoñü F, Ayoğlu F, Çinar F, Karadenizli A, Uğur MU, et al. Tularemia, a reemerging disease in Northwest Turkey: Epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. *Jpn J Infect Dis*. 2006;59: 229-34.
11. Labayru C, Palop A, López-Urrutia L, Avellaneda C, Mazón MA, Alberte A, et al. *Francisella tularensis*: puesta a punto en el diagnóstico microbiológico tras un brote epidémico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999;17:458-62.
12. Eliasson H, Sjöstedt A, Bäck E. Clinical use of a diagnostic PCR for *Francisella tularensis* in patients with suspected ulceroglandular tularaemia. *Scan J Infect Dis*. 2005;37: 833-7.