

INFORME DE SITUACIÓN Y EVALUACIÓN DEL RIESGO DE LA **TULAREMIA** EN ESPAÑA

Abril 2013

Documento elaborado por:
Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias (CCAES)
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Fecha del informe: 29 de Abril de 2013

Este informe ha sido elaborado por:

Lucía García San Miguel, M^a José Sierra, Berta Suárez, Amaya Sánchez¹, Sara Santos¹, Fernando Simón y Carmen Amela

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES).
Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación.
Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

¹ Técnico Superior de apoyo, contratada por Tragsatec a través de encomienda del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Expertos Colaboradores:

Pedro Anda y Raquel Escudero

Centro Nacional de Microbiología.
Instituto de Salud Carlos III.
Ministerio de Ciencia e Innovación

Cristina Ruiz Sopena

Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles
Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad
Comunidad de Castilla y León

Se ha consultado también a los siguientes expertos: Rufino Álamo Sanz de la Agencia de Protección de la Salud y Seguridad Alimentaria (Consejería de Sanidad de la Comunidad de Castilla y León) y **Javier Viñuela Madera** del Instituto de Investigación en Recursos Cinegéticos (IREC)

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA:

La Tularemia es una enfermedad emergente en España. Hasta 1997 no se había notificado ningún caso, y desde entonces, se han registrado más de 1000 casos, habiendo ocurrido dos grandes brotes en 1997 y 2007 en Castilla y León. El microorganismo responsable de la enfermedad es capaz de adaptarse a distintos reservorios (liebres, conejos, roedores, ovejas, animales domésticos, cangrejos de río, agua), pudiendo transmitirse al ser humano por distintos mecanismos: mediante contacto con animales enfermos, a través de vectores como las garrapatas, por ingesta de carne o agua contaminada o por inhalación. Aunque no se ha producido ningún fallecimiento, una alta proporción de los casos detectados han requerido hospitalización.

El riesgo de que se presente la tularemia en España, debe ser evaluado en cada territorio y en cada situación teniendo en cuenta que la enfermedad podría presentarse en otro territorio diferente a Castilla y León. La tularemia es una enfermedad inusual e inesperada, por tanto los sistemas de vigilancia epidemiológica y el sistema asistencial, fuera de la Comunidad de Castilla y León, no tienen experiencia en la detección y diagnóstico de estos pacientes.

INDICE:

A. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	5
B. JUSTIFICACIÓN DE LA EVALUACIÓN DE RIESGO:	5
C. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD	6
1. El agente infeccioso: Francisella tularensis.....	6
2. La infección en animales:.....	7
3. Mecanismos de transmisión.....	8
i. El contacto con animales infectados, incluyendo la ingesta de carne contaminada ..	8
ii. El agua contaminada	9
iii. La inhalación de partículas infecciosas	10
iv. Las picaduras de garrapatas, mosquitos, tábanos y otros insectos.....	10
4. Comparación de la prevalencia de la tularemia en distintos hospedadores y vectores en situación basal y de brote en seres humanos	11
5. Trasmisibilidad de Francisella tularensis.....	11
D. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA EN EL MUNDO	12
E. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN ESPAÑA.....	13
F. EVALUACIÓN DEL RIESGO EN ESPAÑA	18
1. Metodología.....	18
2. Definición de los factores condicionantes de la transmisión.....	19
i. Transmisión por contacto con animales infectados.....	19
• <i>Transmisión por contacto con lagomorfos y roedores:</i>	19
• <i>Transmisión por contacto con otros animales distintos a los lagomorfos y roedores:</i>	20
ii. Transmisión por contacto con agua contaminada	20
iii. Transmisión por la inhalación de partículas infecciosas	20
iv. Transmisión por picaduras de garrapatas, mosquitos, tábanos y otros insectos ...	21
3. Escenarios posibles para la estimación de la probabilidad de transmisión de la tularemia en la Comunidad de Castilla y León	22
4. Análisis de las vulnerabilidades y su efecto esperado en la población	22
5. Evaluación del impacto en la salud humana y el medio ambiente:.....	25
H. RECOMENDACIONES.....	27
Bibliografía:	29

A. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La tularemia, también denominada fiebre de los conejos, fiebre de la mosca del venado, enfermedad de Ohara o enfermedad de Francis, es una zoonosis bacteriana causada por el cocobacilo gramnegativo *Francisella tularensis*. Sus manifestaciones clínicas en humanos son diversas en función de la forma de adquisición y la virulencia del patógeno (Tabla 1). El periodo de incubación medio en humanos es de 3-5 días (puede variar entre 1 y 14 días), iniciándose los síntomas de forma brusca, con un síndrome pseudogripal (1-3).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la tularemia

Forma clínica	Manifestaciones clínicas	Vía de adquisición
Ulceroglandular	Úlcera cutánea con o sin linfadenopatía regional	Contacto con animales infectados o por picadura de insectos
Glandular	Ganglios linfáticos agrandados y dolorosos sin lesión primaria evidente	No se conoce
Oculoglandular	Conjuntivitis con linfadenopatía preauricular	Contacto de los ojos con los dedos contaminados
Orofaríngea	Estomatitis o faringitis o tonsilitis y linfadenopatía cervical	Ingesta de carne o agua contaminada
Intestinal	Dolor abdominal, vómitos y diarrea	Ingesta de carne o agua contaminada
Pulmonar	Enfermedad pleuropulmonar primaria	Inhalación de material contaminado
Tifoidea	Enfermedad febril sin signos o síntomas localizados y septicemia	Cualquier forma de adquisición por diseminación de la infección

B. JUSTIFICACIÓN DE LA EVALUACIÓN DE RIESGO:

Hasta 1997 no se había detectado ningún caso de tularemia en España, y desde entonces han ocurrido tres brotes, dos de ellos con más de 500 casos. El microorganismo causante es capaz de adaptarse a numerosos entornos, y la infección humana puede producirse por diversos mecanismos de transmisión, como el contacto con animales

infectados, ingesta de carne o agua contaminada o incluso inhalación de productos contaminados. Debido a la extraordinaria versatilidad de este microorganismo, es posible que el patógeno, presente en el medio ambiente, encuentre mecanismos para causar nuevos casos en humanos. Por ello, es importante que tanto las autoridades sanitarias y los profesionales sanitarios, así como las organizaciones de cazadores, ganaderos y agricultores, conozcan la situación epidemiológica de la tularemia en España y se establezcan las medidas necesarias de prevención y control.

C. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

1. El agente infeccioso: *Francisella tularensis*

Es un pequeño coco bacilo gramnegativo, que se tiñe débilmente. Para su desarrollo se requiere la presencia de cisteína o cistina a una temperatura óptima de 35°C, y su crecimiento comienza apreciarse a los 2-4 días (4). Estos requerimientos especiales, implican que para que pueda ser diagnosticada en el laboratorio de rutina de microbiología, sea necesario un alto índice de sospecha clínica. Por otra parte, la bacteria es sensible al hipoclorito y otros desinfectantes habituales y se inactiva con calor, a 60°C durante una hora. También es sensible a aminoglucósidos (estreptomina y gentamicina), tetraciclinas (tetraciclina y doxiciclina), rifampicina, cloranfenicol y fluorquinolonas (3). Desde el punto de vista epidemiológico y bioquímico se pueden distinguir dos subespecies patógenas principales:

- *Francisella tularensis tularensis* (tipo A de Jellison): fermenta el glicerol y convierte la citrulina en ornitina. Origina el 70-90% de los casos a nivel mundial, distribuyéndose sobre todo en América del Norte. Sus hospedadores principales son los lagomorfos y en humanos sin tratamiento origina un 30% de letalidad. La Dosis Letal 50 (DL50) en conejos es de 10 ufc, mientras que la DL50 en humanos es de 100 ufc (unidades formadoras de colonias). Es sumamente infeccioso mediante aerosoles generados en la manipulación de los cultivos en el laboratorio de microbiología.
- *Francisella tularensis holartica* (también denominada *paleartica* o tipo B de Jellison): Se distribuye en un área geográfica más extensa y origina una enfermedad más benigna en humanos, siendo la tasa de letalidad próxima a cero. Sus hospedadores principales son los roedores. La DL 50 en lagomorfos es $>10^6$ ufc.

Francisella tularensis es altamente virulenta para humanos y una gran variedad de animales, siendo capaz de originar epidemias y epizootias. En España sólo se ha detectado hasta el momento *Francisella tularensis holartica*, que es la subespecie más benigna que apenas causa mortalidad. La bacteria se inactiva con desinfectantes habituales y calor y es sensible a antibióticos como la doxiciclina y la estreptomina.

2. La infección en animales:

Según su facilidad para adquirir la infección y/o la enfermedad, se pueden establecer tres grupos de hospedadores animales. La importancia relativa de cada grupo como reservorios de la enfermedad no está totalmente aclarada (3):

- **Grupo 1:** a este grupo pertenecen los lagomorfos (liebres y conejos) y los roedores (topillos, ratas, ratones, rata almizclera etc), que son los animales que más fácilmente adquieren la infección y que más manifestaciones clínicas presentan. El número de animales infectados depende de la densidad de la población susceptible. En general, las poblaciones de lagomorfos y roedores aumentan a lo largo del verano y disminuyen de forma natural durante el invierno. La amplitud del pico poblacional de verano-otoño puede ser particularmente elevado en ciertos años constituyendo una explosión demográfica o plaga. En muchos casos, los brotes en humanos han aparecido después de haberse detectado una epizootia o una plaga (3).

Francisella tularensis tularensis, más prevalente en Norteamérica, causa la muerte de los lagomorfos enfermos en 8-14 días. Posteriormente, los cadáveres son una fuente infección durante otros 4 meses. En América, por ello, a los lagomorfos, más que verdaderos reservorios, se les ha considerado amplificadores de la enfermedad (2,3). En España, la subespecie de *Francisella tularensis* circulante es la *holartica*, y aunque no hay estudios suficientes, parece que la enfermedad que origina en lagomorfos y roedores es menos grave que en la subespecie *tularensis* y que la tasa de letalidad no es muy elevada.

- **Grupo 2:** otros animales, mayoritariamente herbívoros, también se infectan pero raramente mueren y podrían ser importantes reservorios. Se afectan de forma importante algunos animales de ganadería, en especial los ovinos que muestran síntomas pero tienen baja letalidad. También se pueden afectar los porcinos y equinos, mientras que los bovinos son resistentes.

- **Grupo 3:** lo constituyen principalmente carnívoros, que requieren altas dosis infectantes y rara vez desarrollan bacteriemia o enfermedad manifiesta. Se incluye en este grupo a los perros y gatos domésticos.

3. Mecanismos de transmisión

El ser humano puede infectarse con *Francisella tularensis* por diferentes mecanismos :

- El contacto con animales infectados, incluyendo la ingesta de carne contaminada
- El agua contaminada
- La inhalación de partículas infecciosas
- Las picaduras de garrapatas, mosquitos, tábanos y otros insectos

No se ha demostrado la transmisión interhumana

i. El contacto con animales infectados, incluyendo la ingesta de carne contaminada

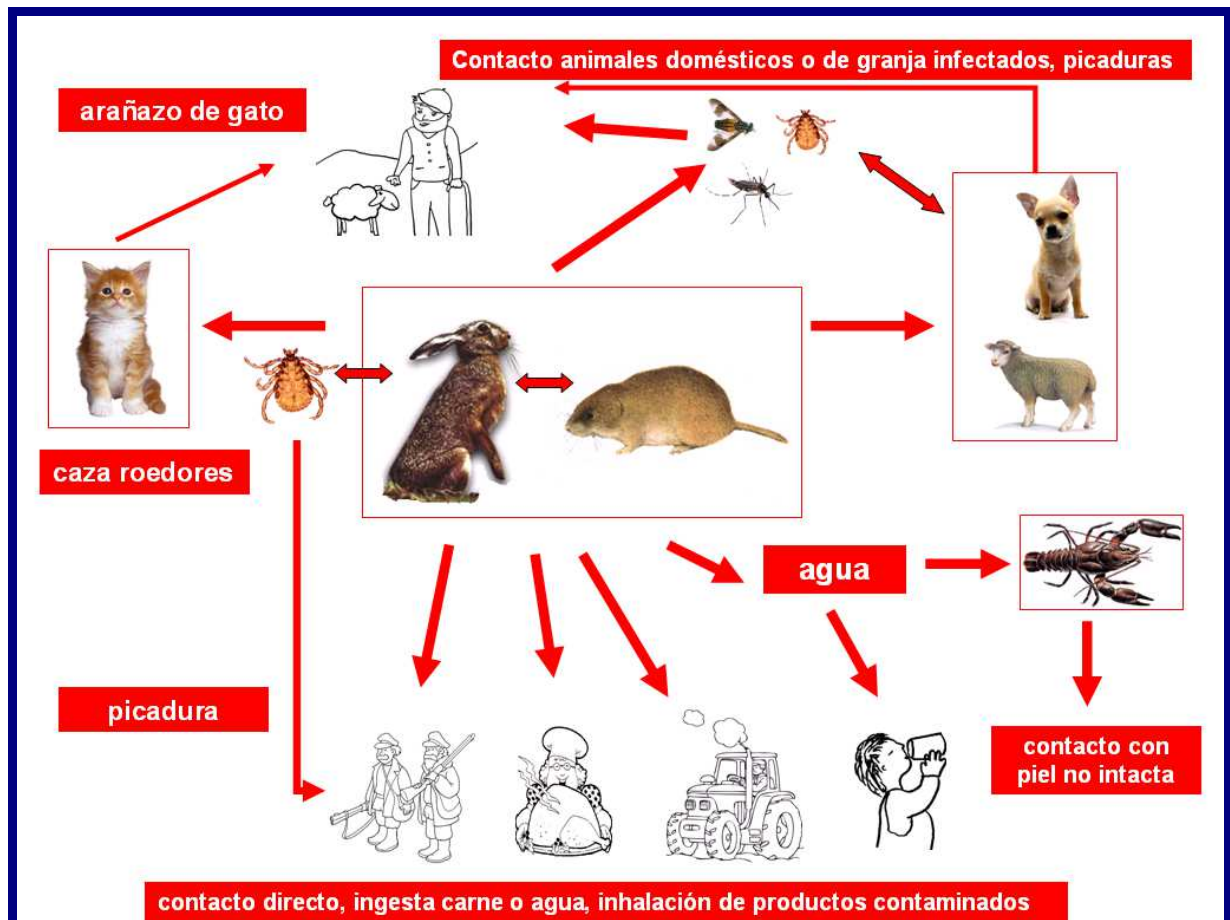
Se ha documentado la transmisión a personas en contacto con animales enfermos, sin que esté totalmente claro el periodo de infecciosidad. Han ocurrido casos de enfermedad en cazadores de liebres y en las personas que desollaron a los animales o ingirieron la carne contaminada poco cocinada (incluso previamente congelada). *Francisella tularensis* sobrevive en carne infectada congelada a -15° C (4).

La incidencia de tularemia humana aumenta en situaciones en que las personas entran en contacto con roedores (5,6). Así, en el brote ocurrido en Kosovo en 2000, con 327 casos, los factores de riesgo más importantes fueron la presencia de numerosos roedores en los alrededores de las viviendas o de heces de roedores en las zonas de almacenamiento y preparación de los alimentos. En esta situación, debido al conflicto bélico que se vivía en la zona, las viviendas estaban en malas condiciones, y los ratones pudieron entrar fácilmente en ellas (6).

El contacto directo con los perros, y otros animales domésticos ha sido descrito como el factor más importante asociado a la adquisición de la enfermedad en un brote reciente ocurrido en Turquía (7). Otra posibilidad es que la transmisión desde los animales domésticos ocurra a través de vectores, como la garrapata, que pican primero al animal y luego a las personas. Por ello, las encuestas de seroprevalencia en estos animales, podrían ser útiles como indicadores de la circulación de la bacteria en el entorno (8). Así, en un brote ocurrido en una localidad de EEUU, atribuido a picaduras de garrapatas, los perros domésticos pertenecientes a la población afectada, tuvieron una proporción significativamente superior de serologías positivas de tularemia, en comparación con los perros de la población más cercana (8).

Asimismo, la transmisión por arañazo de gato es posible, ya que los felinos podrían tener la bacteria en sus uñas, tras el contacto con los roedores enfermos.

Figura 1. Mecanismos de transmisión de la tularemia



Fuente: elaboración propia.

ii. El agua contaminada

La ingesta de agua contaminada es otra vía posible, y en España se ha detectado un brote por la manipulación de cangrejos de río. Estos, probablemente se contaminaron por el contacto con cadáveres de animales enfermos o con el agua contaminada por estos cadáveres (9).

Francisella tularensis sobrevive en agua entre 13 y 15° C de temperatura durante 3 meses y en cadáveres de animales (4 meses).

iii. La inhalación de partículas infecciosas

La infección se podría adquirir también por vía inhalatoria, a partir de aerosoles de cadáveres de animales enfermos o sus excretas. Situaciones en las que se podría dar esta vía de transmisión sería la recogida de la cosecha en campos de cultivo con heces o cadáveres de animales infectados, o en la manipulación de los cultivos en el laboratorio de microbiología (3,5,10).

iv. Las picaduras de garrapatas, mosquitos, tábanos y otros insectos

Numerosos artrópodos e insectos pueden transmitir la infección. Las garrapatas de diferentes géneros y especies (*Dermacentor andersonii*, *Dermacentor variabilis*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes* spp etc) constituyen el grupo más importante, debido a su longevidad (2 años) y la capacidad de mantenerse infectantes y transmitir la infección transováricamente a su descendencia. Por ello, las garrapatas son consideradas un verdadero reservorio, además de vectores humanos y animales. Otros insectos como la mosca del venado (tábano), mosquitos (*Aedes* spp.), pulgas y piojos, en los que se ha demostrado también la infección natural, son potenciales vectores (2,3).

Las garrapatas se reproducen mejor en primavera-verano, momento en el que la oportunidad de picaduras es mayor, por lo que muchos brotes que ocurren en verano pueden estar asociados a la picadura de artrópodos (3). La Organización Mundial de Sanidad Animal considera a las garrapatas, junto con los lagomorfos, muy importantes en el mantenimiento de la enfermedad, hasta el punto de que exige análisis negativos del parásito en estos artrópodos, para considerar libre de enfermedad a una región previamente afectada de tularemia (11). Otros vectores, menos longevos son infectantes durante un periodo más corto (por ejemplo el tábano durante 14 días).

En la isla de Martha's Vineyard, Massachusetts, EEUU, desde 2000 a 2009 se produjeron 90 casos de tularemia, la mayor parte de ellos de tipo neumónico. Entre 2004 y 2007 se analizaron 7168 garrapatas, resultando infectadas por *F. tularensis* un 3,4 % (IC 95% 2,9-3,8) (12). En este contexto, las garrapatas fueron consideradas, además de un reservorio, un vector interepizoótico, capaz de infectar a numerosas especies de animales entre las que se incluían mamíferos y aves salvajes. De ese modo, se mantenía una presencia importante del patógeno en el medio ambiente en forma de excretas de distintos animales, que finalmente fueron inhaladas por personas que realizaban trabajos de jardinería o agrícolas (12). En el brote ocurrido en Suecia en 2000, en el que se detectaron 270 casos, el factor de riesgo más importante tras ajustar por otros factores fue la picadura de mosquito (OR 9,4, IC95% 2,1-43) (13).

4. Comparación de la prevalencia de la tularemia en distintos hospedadores y vectores en situación basal y de brote en seres humanos

Con los datos disponibles en este momento no es posible todavía establecer umbrales de riesgo en relación a los valores de prevalencia de tularemia en los distintos hospedadores y vectores, a partir de los cuales deberíamos alertarnos y tomar medidas de control de la enfermedad, pero puede ser útil comparar los resultados de la prevalencia en el contexto de brotes frente a una situación basal (tabla 2).

Tabla 2. Comparación de la prevalencia de la tularemia en distintos hospedadores y vectores en situación basal y de brote en seres humanos

Hospedadores vectores	Situación basal		Brote en humanos	
	% prevalencia (IC 95%)	lugar; año [referencia]	% prevalencia (IC 95%)	lugar; año [referencia]
Liebres	28 (8-38) 8 (0-22) 0	Castilla y León; 2009 (14) Castilla y León; 2010 (14) Castilla y León; 2011 (14)	34 (24-45)	Castilla y León; 2007 (5)
Topillos	0	Castilla y León; 2011 (14)	2 (1-3)	Castilla y León; 2007 (5)
Garrapatas	0,5 (0,1-08)	Madrid, Toledo; 2003-4 (15)	3,4 (2,9-3,8)	Martha´s Vineyard, EEUU; 2000-9 (12)
Animales domésticos (perros)	18 (5-30) 3,4 (1,8-5) 3 (1,6-4,5)	Montana, EEUU; 1979 (8) Castilla y León; 2009 (14) Castilla y León; 2010 (14)	62 (52-72)	Montana, EEUU; 1979 (8)

5. Trasmisibilidad de Francisella tularensis

Es interesante conocer las estimaciones de la tasa de transmisibilidad de la bacteria a través de los distintos mecanismos de transmisión, sin olvidar que en cada brote éstas van a presentar importantes variaciones que será necesario estudiar en cada situación. Para tener una aproximación a los valores entre los que podría encontrarse las verdaderas tasas de transmisión se presentan las utilizadas para la construcción de un modelo matemático de transmisión de la tularemia en EEUU, aunque las condiciones epidemiológicas no sean totalmente superponibles con las de España (16). Las asunciones de este modelo incluyen una nula transmisión entre lagomorfos, teniendo en cuenta que estos animales no son carnívoros en situaciones normales. Las picaduras de garrapata se han estimado 100 veces menores en humanos que en lagomorfos, debido al menor contacto con el medio natural, la protección de la ropa y la eliminación del ectoparásito. Según este modelo, la transmisión de la infección por cualquier vía es muy

baja. Teniendo en cuenta estas estimaciones, podemos suponer que para que dicha transmisión tenga lugar es importante que aumente la densidad de animales hospedadores o vectores.

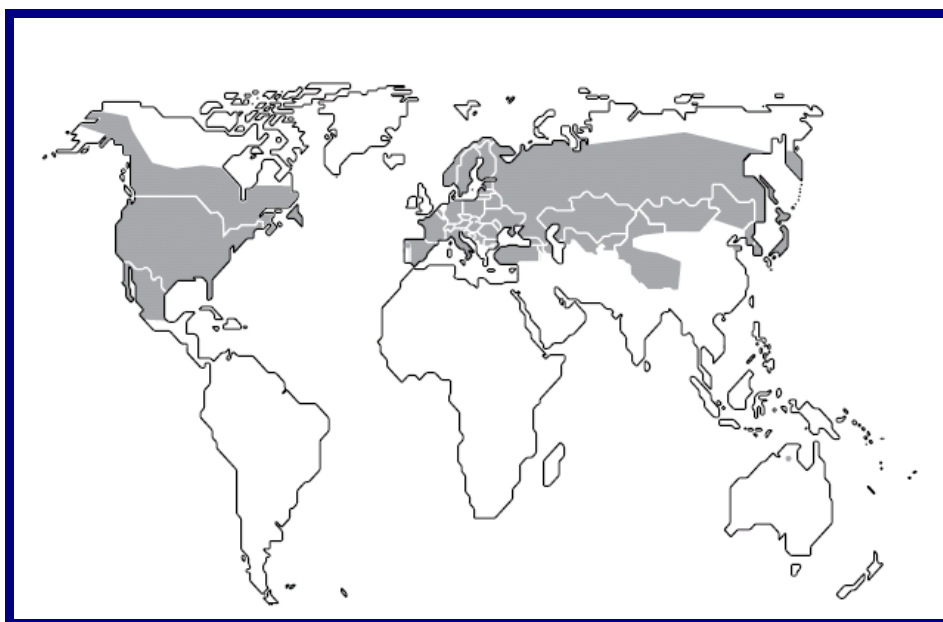
Tabla 3. Transmisibilidad de *Francisella tularensis tularensis* estimada en un modelo matemático, a partir de distintos mecanismos de transmisión (16)

Contacto	Tasa de transmisibilidad (infecciones/100.000 contactos)	
	Límite inferior	Límite superior
Garrapata a lagomorfo y lagomorfo a garrapata	1	100
Lagomorfo a lagomorfo	0	0
Lagomorfo a humano	0,01	1
Garrapata a humano y humano a garrapata	0,01	1
Lagomorfo al ambiente y ambiente a lagomorfo	1	100
Agua a humano	1	100
Aire a humano	1	100

D. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA EN EL MUNDO

Hasta el momento, todos los casos de tularemia se han presentado en el hemisferio norte (figura 2), aunque su ocurrencia varía ampliamente de una región a otra. En algunos países, puede haber regiones endémicas con brotes frecuentes que están próximas a regiones completamente libres de tularemia. En Kazakhstan y Turkmenistan se han detectado focos endémicos así como en Finlandia y Suecia (3). Cada año se notifican casos en la mayoría de los países de Europa del Este, mientras que en el resto de Europa se producen muy pocos. Recientemente han ocurrido grandes brotes en España, Kosovo (Serbia) y Suecia (6,13,17). También se comunican, de forma anual, casos en Japón y China. En Canadá y EEUU los casos se notifican de forma regular, y en México de forma ocasional. En EEUU históricamente se notificaban más de 1000 casos anuales y desde 1960 se ha reducido a unos 200 casos al año. Parece que la reducción fue debida al descenso de la demanda de pieles de castor y rata almizclera, además de la desaparición de la obligatoriedad de notificar esta enfermedad (2,3). En la antigua Unión Soviética en 1940 se notificaban 100.000 casos, y actualmente sólo unos pocos cientos (3).

Figura 2. Distribución geográfica de los casos humanos de tularemia, según los datos publicados en la literatura médica desde 1952 a 2006.



Fuente: OMS (3)

También existe una **amplia variación en la distribución temporal** de la enfermedad. De acuerdo con la Guía de Tularemia de la OMS (3), recientemente actualizada en 2007, en áreas endémicas pueden producirse brotes de tularemia incluso durante 5 años consecutivos, seguidos de ausencias de la enfermedad durante períodos que pueden llegar a abarcar una década completa. Las razones de esta variación temporal en la presentación de los brotes no están todavía bien determinadas.

E. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA EN ESPAÑA

Hasta 1997, no se había notificado ningún caso humano de tularemia en España, aunque estudios serológicos retrospectivos han demostrado que la infección en humanos ya existía (18).

En la temporada de caza de 1994-95 se detectó una epizoonosis en liebres en Burgos, Valladolid y Palencia con cientos de animales muertos, mientras que en 1997, la epizoonosis se calcula que mató entre 15.000 y 20.000 liebres en Tierra de Campos (Palencia, Burgos, Zamora y León).

En los años 1997 y 2007 se han producido dos brotes explosivos en Castilla y León con más de 500 casos humanos confirmados, mientras que en 1998 se produjo otro en Cuenca con 19 casos y cada año continúa la notificación de casos esporádicos. Los tres brotes se resumen en la tabla 4.

1. Brote de Castilla y León de 1997

En el otoño-invierno de 1997, precedida de una epizootia en liebres, tuvo lugar un brote con 559 casos confirmados de infección por *F. tularensis holartica*. El origen del brote se localizó en la comunidad de Castilla y León (513 casos), aunque también se produjeron notificaciones de casos en otras ocho CCAA: 25 en el País Vasco, 6 en Asturias, 4 en Cantabria, 3 en Navarra, 3 en la Comunidad de Madrid, 2 en Galicia, 1 en Cataluña, 1 en la Rioja y 1 en la Comunidad Valenciana. Los datos de la distribución por edades, publicados por el Centro Nacional de Epidemiología, corresponden a 46 encuestas (23 hombres), situándose entre 31 y 64 años. La totalidad de las personas encuestadas habían tenido contacto con liebres (caza, desollado, ingesta de la carne) y el 71% presentaron formas clínicas úlcero-glandulares, sin que hubiera ningún caso fatal ni con complicaciones graves (17).

2. Brote de Cuenca de 1998

En el verano de 1998 ocurrió otro brote en Cuenca, entre las semanas 28 y 32, con 19 casos confirmados. Se pudo comprobar la relación con la manipulación de cangrejos de río, en personas que accidentalmente sufrieron heridas en las manos, bien en la captura o en la preparación. Se encontró *F. tularensis holartica* en los cangrejos y el agua del río, que se pudo haber contaminado a partir de algún cadáver de liebre donde permanecía la bacteria (9).

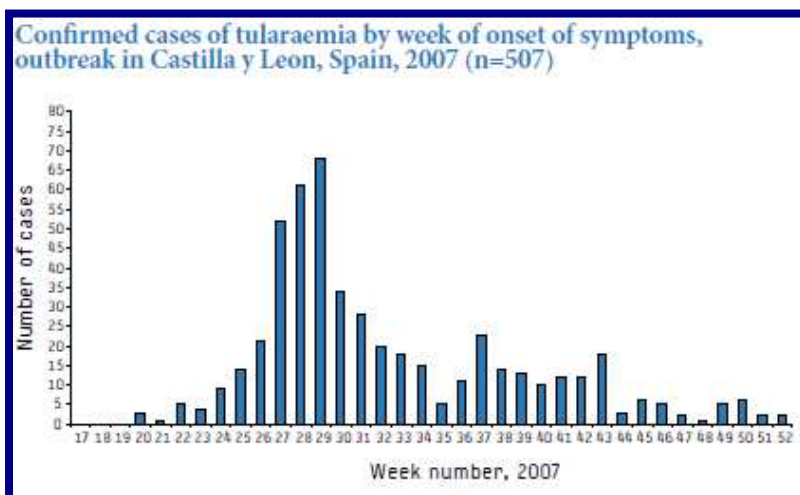
3. Brote de Castilla y León de 2007

En el verano de 2007 tuvo lugar otro brote importante, con un total de 507 casos confirmados en Castilla y León. El brote se inició en la semana 20 y presentó la máxima incidencia entre el 24 junio y el de 18 agosto, periodo en el que se detectaron el 59,5% de los casos (Figura 3). Afectó exclusivamente a la comunidad de Castilla y León, sin extensión a otros lugares de España. La mayor parte de los casos fueron hombres (80%) con edades comprendidas entre los 41 y 70 años (69,2%) y con formas clínicas tifoídicas y neumónicas (>60%) lo que sugirió que la transmisión podría ser por vía inhalatoria. A pesar de que el 25% de los casos fueron hospitalizados, la respuesta al tratamiento con fluorquinolonas o tetraciclinas fue buena y no ocurrieron complicaciones graves ni fallecimientos (5). En la Figura 4 se muestra la evolución de los casos y tasas de tularemia en la Comunidad Autónoma de Castilla y León desde el año 2000.

El brote de 2007 coincidió con una plaga de topillos de grandes dimensiones, en la que la población de roedores alcanzó densidades de hasta 1.350 topillos por hectárea (en

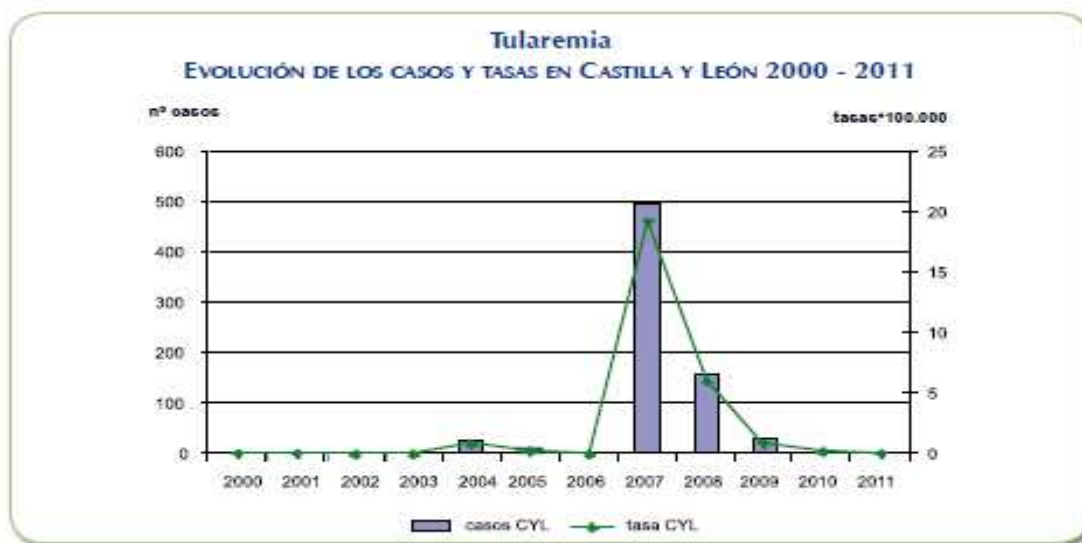
condiciones normales la densidad habitual era de 5-10 topillos/hectárea). Estudios realizados en estos animales demostraron que el 2% estaban infectados por *Francisella tularensis*. La presencia de gran número de topillos, sus excretas y sus cadáveres en zonas tanto urbanas como agrícolas, pudo aumentar las posibilidades de contacto por distintos mecanismos, como la inhalación de productos contaminados que pudo ocurrir en los agricultores que realizaron tareas relacionadas con la siega y empacado de alfalfa, paja u otro forraje, o tenían otra profesión con exposición medioambiental (jardineros, mantenimiento y limpieza de cunetas, etc.). Otras fuentes de infección como las liebres (en las que se demostró un 34% de seropositividad), también pudieron estar implicadas, aunque en menor medida (sólo el 6,5% de los casos declaró haber estado en contacto con liebres), mientras que los cultivos de las muestras obtenidas de los cangrejos de río, agua y garrapatas resultaron negativos.

Figura 3. Curva epidémica del brote de tularemia de 2007 en Castilla y León.



Fuente: (5)

Figura 4. Evolución de los casos y tasas de tularemia por 100000 habitantes en Castilla y León 2000-2011.



Fuente (19)

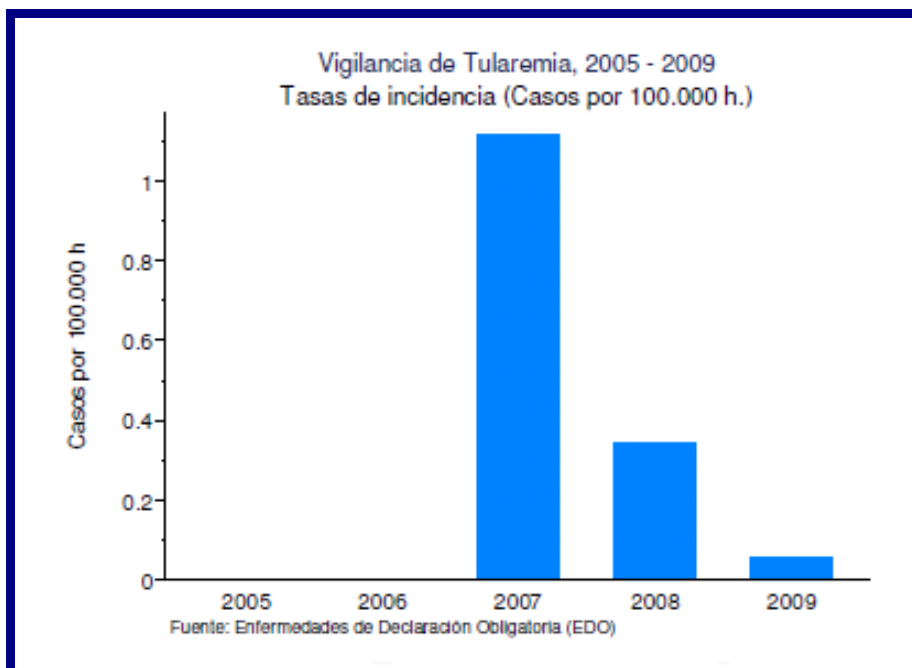
Tabla 4. Resumen de los tres brotes más importantes de tularemia en España desde 1997-2012

Año	Lugar	Nº casos	% varones, (edad)	Forma clínicas	Mecanismo de transmisión	Fuente de infección
1997	Castilla y León	559	50%, (entre 31 y 64 años)	71% úlcero ganglionar	contacto con liebres	liebres
1998	Cuenca	19	58%, (59 años de media)	89% úlcero ganglionar	heridas por manipulación de cangrejos de río	agua contaminada
2007	Castilla y León	507	80%, (69,2% entre 41 y 70 años)	59% tifoideas, 8% neumónicas	desconocido; se sugiere inhalación	topillos

4. Situación actual en España

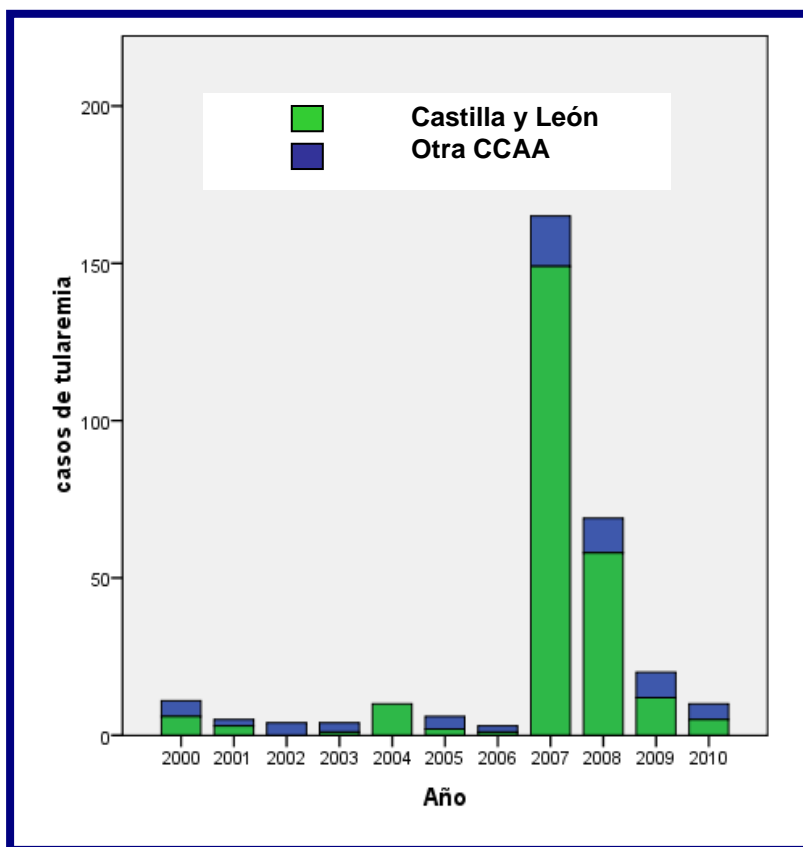
Según datos recientes (31/08/2012) de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), desde 1998 se han declarado en Castilla y León, mediante el sistema de declaración numérica, 704 casos. La mayor parte de estos (664 casos, 94%) han ocurrido entre 2007 y 2009, observándose únicamente casos esporádicos y pequeños brotes en el resto de los años. En el último informe de la RENAVE, de 2009, se describen las tasas de incidencia entre 2005 y 2009, con 493 casos declarados en 2007, 154 en 2008 y 25 en 2009 (Figura 5). Los casos corresponden sobre todo a hombres (76%) entre 25 y 74 años (20). Por otra parte, los datos registrados en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) muestran 307 casos de tularemia hospitalizados entre 2000 y 2010, fundamentalmente en Castilla y León (80,5%), mayoritariamente varones (64,2%). En las figuras 5 y 6 se resumen los datos de la RENAVE y el CMBD.

Figura 5. Casos notificados de tularemia por 100.000 habitantes en España entre 2005 y 2009.



Fuente: (20)

Figura 6. Casos de tularemia hospitalizados por años, comparando los detectados en Castilla y León frente a otras CCAA



Fuente: elaboración propia, con datos del CMBD

F. EVALUACIÓN DEL RIESGO EN ESPAÑA

1. Metodología

Para realizar esta evaluación se han seguido los pasos propuestos en diferentes guías de evaluación de riesgos (21,22). Se ha realizado una aproximación al tema mediante una revisión bibliográfica, utilizando tanto publicaciones científicas como datos oficiales de informes o de registros solicitados a diferentes instituciones, así como materiales más informales encontrados en páginas web relacionadas. Además se han realizado entrevistas con personas con gran experiencia en los distintos campos de interés, como microbiólogos del Centro Nacional de Microbiología, entomólogos, biólogos expertos en el control de plagas de topillos, autoridades sanitarias y epidemiólogos de Castilla y León y del Centro Nacional de Epidemiología y del MSSSI.

En la evaluación del riesgo se han tenido en cuenta todos los factores posibles implicados en la transmisión de la enfermedad y las posibles vulnerabilidades. La vulnerabilidad viene

definida por las condiciones o procesos físicos, sociales, económicos y ambientales, que aumentan la susceptibilidad y la probabilidad de exposición de una población a los factores de riesgo de adquirir la tularemia.

2. Definición de los factores condicionantes de la transmisión

En las zonas endémicas, los brotes de tularemia pueden aparecer de forma cíclica anualmente o cada 3-5 años, pudiendo igualmente desaparecer durante una década (3,23). Los factores que influyen en esta periodicidad no están aún suficientemente estudiados, pero probablemente tienen que ver con la prevalencia de la infección y la densidad de población de los animales hospedadores y los vectores, y la vulnerabilidad de determinados grupos poblacionales (3).

i. Transmisión por contacto con animales infectados

- **Transmisión por contacto con lagomorfos y roedores:**

En España sólo se ha detectado *Francisella tularensis holartica*, y la historia natural de la infección de esta subespecie en lagomorfos y roedores no se conoce de forma completa. Parece que la tasa de letalidad en estos animales no es tan elevada como ocurre con la subespecie *tularensis*, por lo que podrían permanecer infectivos durante mucho tiempo. La liebre, tiene una mayor prevalencia de tularemia y vive unos 7-9 años, mientras que el topillo con una prevalencia mucho menor, tiene una vida media mucho más corta, de unos 2 años. En España, se podría considerar que las liebres son un reservorio importante de la enfermedad, y que los topillos, en sus explosiones demográficas, son un amplificador de la misma.

El brote de tularemia en España de 2007 se relacionó con una plaga de topillos (*Microtus arvalis asturianus*). La rápida y amplísima expansión del topillo campesino en la submeseta norte ha constituido uno de los fenómenos ecológicos a gran escala más llamativos de los ocurridos durante las últimas décadas en España. Esta especie de pequeño roedor es más típica de latitudes más altas, y en nuestro país se encontraba únicamente en las grandes cadenas montañosas en la mitad noroeste de la Península Ibérica. A finales de los años 70, comenzó a expandirse a tierras más bajas y en tan sólo una década, los topillos habían colonizado ya buena parte del valle del Duero. Esta colonización parece estar relacionada con la modernización agrícola, en la que se ha producido un aumento de la superficie de regadíos, en especial de alfalfa (*Medicago sativa*), en lugar de los ecosistemas cerealistas de secano tradicionales (23–25) (tabla 5). El topillo campesino ha utilizado riberas y cunetas para su expansión, a partir de las cuales ha ocupado cultivos de regadío donde ha encontrado alimento y refugio (26).

Desde finales de los 80, se han observado en Castilla y León explosiones demográficas o plagas de topillos cíclicas cada 3-5 años, habiendo ocurrido en 1985/6, 1989/90, 1993/4, 1997/8, 2001/2 y 2006/7 (27). Este patrón observado hasta ahora, indica que es previsible que ocurran nuevas plagas en los próximos años, en Castilla y León. Sin embargo, no parece probable que las poblaciones de topillos se extiendan hacia Aragón o hacia el sur, ya sea por las barreras geográficas o por las altas temperaturas, en principio desfavorables para la supervivencia de este roedor.

Tabla 5. Distribución por CCAA de la producción de alfalfa en España, en 2011 y 2012

Comunidad autónoma	Nº de industrias	Producción en toneladas	Hectáreas de cultivos
Andalucía	2	53.500	3.634
Aragón	37	1.066.000	86.587
Baleares	1	3.500	317
Castilla la Mancha	5	83.000	5.450
Castilla León	13	216.000	40.598
Cataluña	12	398.000	31.492
Extremadura	1	3.000	341
Navarra	4	97.000	7.027
Total	75	1.920.000	175.443

Fuente (25)

- **Transmisión por contacto con otros animales distintos a los lagomorfos y roedores:**

Existen estudios en ganado ovino de Castilla y León del año 2000, en los que se ha demostrado una seroprevalencia de tularemia entre el 12,1 y el 26,5% según la técnica utilizada. El título serológico medio de cada rebaño se ha correlacionado con los porcentajes de positividad en las serologías realizadas en la fauna salvaje (liebres) y los cultivos de la bacteria en los campos de cultivo (28).

ii. Transmisión por contacto con agua contaminada

Durante el brote de 1998, se demostró la presencia de *F. tularensis* en cangrejos de río y una muestra de agua en Cuenca, no habiendo más datos de estudios posteriores en la zona. Durante el brote de 2007 se estudiaron 236 cangrejos (106 de Palencia) y 59 muestras de agua que resultaron negativas (6).

iii. Transmisión por la inhalación de partículas infecciosas

La Junta de Castilla y León incluye dentro de su vigilancia activa la realización de muestreos en cultivos de alfalfa. El riesgo de transmisión por inhalación se relaciona con la densidad de animales infectados, que pueden producir aerosoles a partir de sus excretas o cadáveres.

iv. Transmisión por picaduras de garrapatas, mosquitos, tábanos y otros insectos

Se han realizado escasos estudios de prevalencia de infección de garrapatas por *F. tularensis*. Tras el brote de 2007 se capturaron 51 garrapatas en Valladolid y León, resultando todas negativas (5). Por otra parte, en esta comunidad ha establecido una vigilancia activa de tularemia en garrapatas (14). En un estudio sistemático realizado en la comunidad de Madrid y Toledo en los años 2003 a 2005, se analizaron 1480 garrapatas de 5 géneros y 8 especies distintas. En un total de 7 garrapatas (0,47%) de distintas especies se encontró la bacteria (14). En España, no existen estudios de prevalencia de *F. tularensis* en otros insectos.

3. Escenarios posibles para la estimación de la probabilidad de transmisión de la tularemia en la Comunidad de Castilla y León

Tabla 6. Escenarios posibles para la estimación de la probabilidad de transmisión de la tularemia en la comunidad de Castilla y León.

Factor de riesgo	Escenarios de probabilidad de transmisión		
	Baja	Media	Alta
Liebres infectadas	Densidad baja de liebres	Densidad media de liebres	Alta densidad de liebres
Topillos infectados	Hay una baja densidad de topillos (5-10 por hectárea), se mantiene las mismas hectáreas de explotaciones agrícolas de regadío	Se producen explosiones demográficas de topillos leves (200 por hectárea) o se extienden los topillos por otras zonas con regadíos o aumentan las explotaciones agrícolas de regadío de forma moderada	Se producen explosiones demográficas de topillos grandes (>1000 por hectárea) o se extienden de forma muy importante por otras zonas con o sin regadíos o aumentan de forma muy importante las explotaciones agrícolas de regadío
Agua	Densidad y/o prevalencia baja de tularemia en liebres y/o topillos, cuyas heces o cadáveres podrían contaminar el agua	Densidad y/o prevalencia media de tularemia en liebres y/o topillos, cuyas heces o cadáveres podrían contaminar el agua	Densidad y/o prevalencia alta de tularemia en liebres y/o topillos, cuyas heces o cadáveres podrían contaminar el agua
Inhalación	Densidad y/o prevalencia baja de tularemia en liebres y/o topillos, cuyas heces o cadáveres podrían producir aerosoles	Densidad y/o prevalencia media de tularemia en liebres y/o topillos, cuyas heces o cadáveres podrían producir aerosoles	Densidad y/o prevalencia alta de tularemia en liebres y/o topillos, cuyas heces o cadáveres podrían producir aerosoles
Vectores	Densidad baja de artrópodos y/o insectos potencialmente vectores en áreas con animales infectados	Densidad media de artrópodos y/o insectos potencialmente vectores en áreas con animales infectados	Densidad alta de artrópodos y/o insectos potencialmente vectores en áreas con animales infectados

Fuente: elaboración propia

4. Análisis de las vulnerabilidades y su efecto esperado en la población

La enfermedad ocurre en todas las edades, mientras que la incidencia en varones es superior. Esta mayor vulnerabilidad masculina se debe, probablemente, a que los hombres realizan más actividades en el exterior (13).

Respecto a las actividades relacionadas con la adquisición de la infección, las actividades que ponen en contacto a las fuentes de infección o los vectores y las personas, son las que están asociadas al riesgo de adquirir la infección. Los cazadores de liebres y otros animales, están en riesgo si tienen contacto directo con la carne del animal, así como las personas encargadas de desollarlo y cocinarlo (5). Los agricultores, también tienen riesgo

durante las tareas de la cosecha, en el caso de que se produzcan aerosoles que pueden estar contaminados con productos de animales infectados (5).

En situaciones de brote, especialmente si hay plaga de roedores, el riesgo se extiende a la población general, ya que la infección se puede adquirir en el propio entorno de la vivienda o durante la realización de actividades de aire libre sencillas, como un paseo por el campo (5,6).

En la tabla 7 se resume un análisis de la vulnerabilidad, que como se ha comentado anteriormente, viene dada por las condiciones o procesos físicos, sociales, económicos y ambientales que aumentan el porcentaje de población susceptible y la probabilidad de exposición a la bacteria.

Tabla 7. Análisis de vulnerabilidades y su efecto esperado en la población

Vulnerabilidad	Factores que influyen	Acción probable	Efecto esperado
Cambio climático	Inviernos más benignos	Se favorece el aumento de las poblaciones de lagomorfos y roedores	Aumenta la densidad de estas poblaciones facilitando el aumento en las tasas de transmisión de la infección
Actividades agrícolas	Aumento de los cultivos de alfalfa	Plagas cíclicas de topillos	Aumenta la densidad de estas poblaciones pudiendo aumentar las tasas de transmisión y desencadenar brotes en humanos
Actividades de ocio	Aumento de las actividades de aire libre y cinegéticas	Mayor probabilidad de contacto con los reservorios y vectores	Aumenta la transmisión en ausencia de medidas de protección
Programas de control de topillos	Uso de rodenticidas sin retirada de cadáveres	Aumentan las fuentes de infección en el medio ambiente	Aumenta la transmisión
Enfermedad emergente y poco frecuente en España	Brotes localizados únicamente en Castilla y León cada 5-10 años	Escasa percepción del riesgo en las instituciones sanitarias, sociedades de cazadores, agricultores...en especial en CCAA diferentes a Castilla y León	No se sospecha la enfermedad, no se realizan prácticas de prevención, retraso en las medidas de prevención y control de brotes
	Escasos estudios epidemiológicos sobre los mecanismos de transmisión, vectores y reservorios y tasas de transmisión	Ausencia de indicadores de alerta. Detección y estudio tardío de los brotes	Retraso en las medidas de prevención y control de brotes
	La percepción del riesgo de la enfermedad es muy baja entre profesionales sanitarios	Bajo nivel de sospecha clínica	Retraso en el diagnóstico, subnotificación de casos

Fuente: elaboración propia

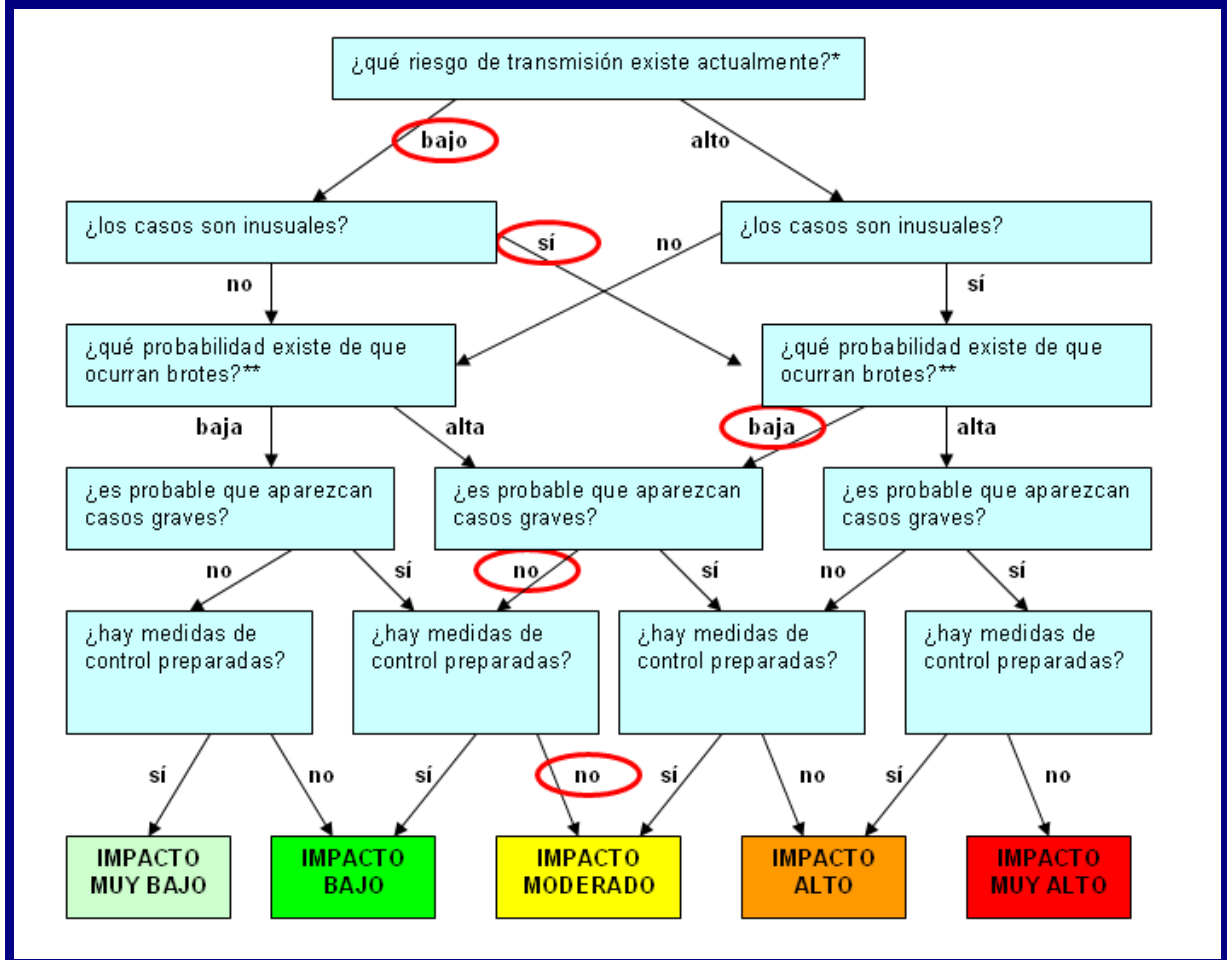
5. Evaluación del impacto en la salud humana y el medio ambiente:

Hasta el momento, en España no se han producido casos fatales de la enfermedad, ni secuelas a largo plazo, si bien en el brote de 2007, un cuarto de los pacientes requirieron hospitalización. La enfermedad se trata de forma efectiva con antibióticos como la doxiciclina, las quinolonas y la estreptomina cuya disponibilidad está garantizada. Por lo tanto, en la enfermedad diagnosticada y tratada oportunamente, el impacto sobre la salud humana debería ser bajo.

El control de la tularemia, implica un esfuerzo de múltiples instituciones, tanto sanitarias, como veterinarias, agrícolas y de cazadores. Además de programas de control de la enfermedad, son necesarios estudios de investigación para conocer mejor los distintos mecanismos de transmisión y los aspectos relacionados con el riesgo, con el consiguiente coste de los mismos. Las explosiones demográficas de topillos han sido causa de enormes pérdidas económicas en el sector agrario de la comunidad de Castilla y León. Las campañas rodenticidas para limitar este problema, han tenido a su vez un gran impacto medioambiental.

Utilizando el algoritmo propuesto por el ECDC (21) podemos situar el impacto sobre la salud en España, en el momento de redactar este informe, en un nivel moderado, considerando que las medidas de control no están preparadas en su totalidad en todo el país, pero que se activarían en el momento en el que fuera necesario. Según este esquema, en el peor de los escenarios, en el que ocurrieran brotes explosivos y la enfermedad apareciera de forma importante fuera de la comunidad de Castilla y León, teniendo en cuenta que los casos no son graves, y el tratamiento está disponible, el impacto seguiría situado en un nivel moderado. Este algoritmo puede ser útil para realizar evaluaciones rápidas, en localizaciones y situaciones diferentes a la existente en el momento de la realización de este informe.

Figura 7. Algoritmo de evaluación del impacto sobre la salud humana de una enfermedad teniendo en cuenta la probabilidad de transmisión, la gravedad de la misma y el grado de preparación para tomar medidas de control



* el riesgo de transmisión se puede estimar según los datos de la tabla 6. En caso de duda, elegir siempre la situación de más riesgo.

** igualmente se puede usar la tabla 6 para estimar esta probabilidad

Fuente: elaboración propia, basado en al algoritmo del ECDC (21)

H. RECOMENDACIONES

- La diversidad de reservorios, vectores y situaciones medioambientales implicados en la transmisión de la tularemia hace necesario elaborar un **Plan de acción integral y multisectorial** en el que estén involucrados todas las instituciones que jueguen algún papel en la preparación y en la respuesta frente a la enfermedad. Los componentes que tendría que considerar serían: la detección temprana de la transmisión, la promoción de prácticas de reducción de riesgo, la vigilancia epidemiológica, el diagnóstico y tratamiento de los casos y el control de los brotes desde una perspectiva de salud humana, animal y ambiental. Teniendo en cuenta la identificación de los factores de riesgo, el Plan debería establecer *zonas de especial vigilancia* que permita la anticipación ante nuevos brotes o resurgimientos de la enfermedad.
- Coordinar la preparación y respuesta frente a esta enfermedad con el Ministerio de Agricultura, Alimentación y Medio Ambiente que cuenta con recomendaciones concretas para la vigilancia de distintas enfermedades en los diferentes taxones en su Plan nacional de vigilancia sanitaria en fauna silvestre.
- Realizar, especialmente en las zonas de riesgo, un control y regulación de los reservorios de la infección.
- Realizar estudios sobre la dinámica de esta infección en los reservorios descritos para ampliar el conocimiento sobre la historia natural de la infección por *Francisella tularensis holartica* en lagomorfos y roedores.
- Seguir los requisitos y recomendaciones sanitarias sobre eliminación y transformación de animales muertos y protección frente a agentes patógenos en productos de origen animal en relación con la carne de caza, piezas y/o carne de liebre objeto de comercialización (normas establecidas en el Real Decreto 2224/1993, de 17 de diciembre).
- Reforzar la vigilancia epidemiológica. En las zonas de riesgo, las autoridades de salud pública deben informar a los servicios asistenciales para que tengan presente la enfermedad y se pueda realizar el diagnóstico de forma oportuna. Asimismo, se debe difundir información al personal de microbiología con las normas de seguridad para los cultivos de *Francisella tularensis* en el laboratorio. Hay que tener en cuenta que en ciertas profesiones pueden ser consideradas como enfermedad profesional (R.D. 1299/2006, de 10 de noviembre, que aprueba el cuadro de enfermedades profesionales).

- Elaborar recomendaciones en relación a la prevención de la enfermedad dirigidas a aquellas personas con profesiones de exposición medioambiental que presenten factores de riesgo de infección por tularemia. Mantener una estrecha coordinación con Sociedades de Cazadores, Organismos de Agricultura, Veterinaria y Medio Ambiente para difundir información específica dirigida a cazadores, carniceros, granjeros, agricultores, peleteros, guardas y en general a personas que viven en el medio rural o que frecuentan el campo, adaptadas a la situación epidemiológica de cada zona.
- Informar a la población de los territorios donde aparezcan casos, sobre la enfermedad, los factores de riesgo y las medidas preventivas a adoptar.

Bibliografía:

1. Heymann DL. El control de las enfermedades transmisibles. 19th ed. Organización panamericana de la salud; 2011.
2. Ancha PN, Szyfres B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Volumen I. Bacteriosis y Micosis. 3rd ed. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud; 2001.
3. World Health Organization. WHO guidelines on tularaemia. WHO; 2007.
4. Mandell, Douglas, Bennet. *Francisella tularensis* (tularemia). Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. page 2907–19.
5. Allue M, Sopeña CR, Gallardo MT, Mateos L, Vian E, Garcia MJ, et al. Tularaemia outbreak in Castilla y León, Spain, 2007: an update. Euro Surveill. 2008 Aug 7;13(32).
6. Reintjes R, Dedushaj I, Gjini A, Jorgensen TR, Cotter B, Lieftucht A, et al. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. Emerging Infect. Dis. 2002 Jan;8(1):69–73.
7. Leblebicioglu H, Esen S, Turan D, Tanyeri Y, Karadenizli A, Ziyagil F, et al. Outbreak of tularemia: a case-control study and environmental investigation in Turkey. Int. J. Infect. Dis. 2008 May;12(3):265–9.
8. Schmid GP, Kornblatt AN, Connors CA, Patton C, Carney J, Hobbs J, et al. Clinically mild tularemia associated with tick-borne *Francisella tularensis*. J. Infect. Dis. 1983 Jul;148(1):63–7.
9. Anda P, Segura del Pozo J, Díaz García JM, Escudero R, García Peña FJ, López Velasco MC, et al. Waterborne outbreak of tularemia associated with crayfish fishing. Emerging Infect. Dis. 2001;7(3 Suppl):575–82.
10. Dahlstrand S, Ringertz O, Zetterberg B. Airborne tularemia in Sweden. Scand. J. Infect. Dis. 1971;3(1):7–16.
11. Organización Mundial de Sanidad Animal. Capítulo 8. 14. Tularemia. Código sanitario para los animales terrestres. 2012.
12. Goethert HK, Telford SR 3rd. Nonrandom distribution of vector ticks (*Dermacentor variabilis*) infected by *Francisella tularensis*. PLoS Pathog. 2009 Feb;5(2):e1000319.
13. Eliasson H, Lindbäck J, Nuorti JP, Arneborn M, Giesecke J, Tegnell A. The 2000 tularemia outbreak: a case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden. Emerging Infect. Dis. 2002 Sep;8(9):956–60.
14. Agricultura y ganadería [Internet]. Junta de Castilla y León. [cited 2012 Aug 8]. Available from:

http://www.jcyl.es/web/jcyl/AgriculturaGanaderia/es/Plantilla66y33/1246464862173/_/_/_

15. Toledo A, Olmeda AS, Escudero R, Jado I, Valcárcel F, Casado-Nistal MA, et al. Tick-borne zoonotic bacteria in ticks collected from central Spain. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2009 Jul;81(1):67–74.
16. Gee K, Addison K, Smith R. Modelling the impact of a live vaccine for Tularemia. *Understanding the Dynamics of Emerging and Re-Emerging Infectious Diseases Using Mathematical Models*. Kerala, India: Transworld Research Network; 2012.
17. Boletín Epidemiológico semanal. Semana 43. Red Nacional de Vigilancia epidemiológica en España. Centro Nacional de Epidemiología; 1997 page 249–56. Report No.: Vol. 5. n.º 26.
18. Gutiérrez MP, Orduña A, Dueñas A, Bratos MA, Almaraz A, Alamo R, et al. [Prevalence of antibodies against *Francisella tularensis* in Castilla y León (Spain) before 1997]. *Med Clin (Barc)*. 2003 Feb 1;120(3):97–8.
19. Enfermedades de Declaración Obligatoria. Informe Epidemiológico. Año 2011. Red de Vigilancia Epidemiológica de Castilla y León; 2012.
20. Red Nacional de Vigilancia epidemiológica. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles Informe anual. 2009.
21. European Centre for Disease Prevention and Control. Operational guidance on rapid risk Assessment Methodology. Stockholm: ECDC; 2011.
22. Risk Management Guidelines Companion to AS/NZS 4360:2004. Standards Australia/Standards New Zealand; 2005.
23. Luque-Larena J, Viñuela J, Baglione V, Chiarati E, Vera R. Consideraciones científico-técnicas en relación a la campaña de control de la actual explosión demográfica de topillo campesino (*Microtus arvalis*) en zonas agrícolas de Castilla y León. [cited 2012 Aug 1]; Available from: http://www.ruralnaturaleza.com/files/Comunicado%20control%20topillos%2007_CyL.pdf.
24. Ministerio de agricultura, alimentación y medio ambiente. Encuesta sobre Superficies y Rendimientos Cultivos (ESYRCE). Encuesta de Marco de Áreas de España. [Internet]. 2012 [cited 2012 Aug 29]. Available from: <http://www.magrama.gob.es/es/estadistica/temas/estadisticas-agrarias/agricultura/esyrce/>
25. Asociación española de fabricantes de alfalfa deshidratada, AEFA. Algunos datos sobre el sector 2011/12 [Internet]. [cited 2012 Aug 28]. Available from: <http://aefa-d.com/>
26. Grupo de Rehabilitación de fauna autóctona y su hábitat. Control biológico de la plaga de topillos [Internet]. [cited 2012 Aug 28]. Available from: http://grefa.org/alfonsopaz/?page_id=51
27. Delibes de Castro J. Plagas de topillos en España. *Revista Quercus*. 1989;35:17–

20.

28. Reviriego F, Fernández F, Reques F, Álvarez J, Galve C. Tularemia en la especie ovina. Estudio epidemiológico de la importancia de la especie ovina en el brote de tularemia de Castilla y León. XXV Jornadas Científicas y IV Internacionales de la Sociedad Española de Ovinotecnia y Caprinotecnia. Teruel; 2000.