

Revisión sistemática: Diagnóstico y tratamiento para ehrlichiosis en caninos

Juanita Gómez Cortés (1), Juan Carlos González Corrales (2) Dana Paola Parra Puentes (3).

1. Estudiante de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Tecnológica de Pereira. Correo e: juanita.gomez123@utp.edu.co, móvil: (+57) 313-3568839.

2. PhD, MVZ, Docente de la Universidad Tecnológica de Pereira. Correo e: juancorrales@utp.edu.co, móvil: (+57) 310-4447033.

3. Estudiante de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Tecnológica de Pereira. Correo e: paola.parra@utp.edu.co, móvil: (+57) 316-3380598.

Resumen

La ehrlichiosis, también conocida como “fiebre de garrapata”, es una enfermedad que se encuentra con regularidad en la clínica diaria, ocasionada por una bacteria de la familia de las rickettsias denominada *Ehrlichia spp.* En Colombia, la prevalencia de la misma va directamente relacionada con su clima tropical, el cual posee todas las características para que la reproducción y desarrollo de las garrapatas sea propicio, aumentando así, los índices de incidencia y prevalencia de la enfermedad, de la cual su sintomatología se puede presentar de forma aguda, subclínica o crónica. En este trabajo se hizo un análisis sobre las características de la ehrlichiosis canina, incluyendo el desarrollo de la enfermedad, evolución, así como el diagnóstico y tratamiento, haciendo énfasis en estas dos últimas; asimismo se realizó una triangulación entre lo encontrado en la revisión documental, casos clínicos y el análisis de los mismos, con el fin de determinar el diagnóstico y tratamiento más adecuado para el manejo de la enfermedad, buscando aumentar la supervivencia del paciente.

Palabras clave: Bacterias, *ehrlichia*, garrapata, perros, tetraciclinas.

Título en segunda lengua: Systematic review: Diagnosis and treatment for ehrlichiosis in canines.

Abstract

Ehrlichiosis, also known as "tick fever", is a disease that is found regularly in the daily clinic, caused by a bacterium of the rickettsia family called *Ehrlichia spp.* In Colombia, its prevalence is directly related to its tropical climate, which has all the characteristics for the reproduction and development of ticks to be conducive, thus increasing the incidence and prevalence rates of the disease, of which its symptoms can be acute, subclinical or chronic. In this work, an analysis is made of the characteristics of canine ehrlichiosis, including the development of the disease, its evolution, as well as the diagnosis and treatment, emphasizing the latter two. Likewise, a triangulation of what was found in the documentary review, clinical cases and their analysis is carried out, in order to determine the most appropriate diagnosis and treatment for the management of the disease, seeking to increase the survival of the patient.

Introducción

La ehrlichiosis o fiebre de garrapatas, es una enfermedad producida por un hemoparásito denominado *Ehrlichia canis* el cual no solo afecta las células sanguíneas si no también órganos como el riñón y el cerebro y es una de las patologías más comunes en la clínica diaria ya que es transmitida por una garrapata de fácil desarrollo en un país como Colombia por sus condiciones tropicales. Los signos clínicos son variables, desde signos inespecíficos hasta respiratorios, neurológicos, locomotores y oftálmicos, pudiendo ser confundida con otras enfermedades, lo cual provoca un diagnóstico tardío y tratamientos no específicos (1).

A pesar de la importancia de la enfermedad y sus repercusiones negativas en el paciente, el plan terapéutico no es homogéneo y cada médico veterinario lo realiza a su criterio, en algunas ocasiones sin considerar el estado individual del paciente y sus necesidades específicas, no teniendo en cuenta la función de los medicamentos utilizados o aplicando protocolos generales que pueden o no ser efectivos o incluso empeorar el cuadro clínico. La falta de actualización y la información amplia y disímil sobre diagnóstico y tratamiento de la ehrlichiosis, puede hacer que el pronóstico y

sobrevida de los pacientes no sea el más adecuado y una enfermedad susceptible de tratamiento pueda llevar a consecuencias fatídicas al animal. Se debe tener en cuenta que la ehrlichiosis es una de las enfermedades infecciosas más reportadas en caninos y puede presentar tres fases: aguda, subclínica o crónica, afectando a perros de todas las razas y edades (20).

Conocer qué nos brinda la medicina basada en la evidencia y recopilar esta información para ser tenida en cuenta por los profesionales, puede ayudar a entender la enfermedad y determinar el diagnóstico y tratamiento más adecuado con lo cual los efectos de la enfermedad pueden disminuir y la sobrevida del paciente puede ser más alta.

Por lo anterior, el objetivo del trabajo fue recopilar información de la literatura respecto al diagnóstico y tratamiento actual para la *Ehrlichia* en la especie canina, concluyendo con un contraste de la información encontrada.

Materiales y métodos

Se buscó información en las bases de datos Pubmed, Scimedirect, Scopus, Scielo y Google Scholar, usando las palabras claves: hemoparásitos, ehrlichiosis, caninos, tetraciclinas, corticoides. Se usaron los conectores AND, OR y NOT. Se buscó artículos originales de los últimos 10 años tanto en español como en inglés, haciendo una revisión sistemática sobre el diagnóstico y tratamiento de la ehrlichiosis en caninos, con el fin de determinar el más apropiado según la medicina basada en la evidencia.

Resultados y discusión

Ehrlichiosis canina (EC)

La EC es causada por un organismo del género *Ehrlichia*, conocido como hemoparásito; los hemoparásitos son causantes de enfermedad en perros y gatos, tienen gran importancia veterinaria debido a que en casos graves puede llevar a la muerte del animal. Además, algunos de los hemoparásitos pueden ser de carácter

zoonótico, aumentando el riesgo de infección debido a la estrecha relación entre animales de compañía y propietarios (1, 34).

Etiología

La ehrlichiosis canina es una enfermedad infecciosa emergente causada por un organismo con la siguiente clasificación taxonómica (Tabla 1):

TAXONOMÍA	
Dominio	Bacteria
Filo	Proteobacteria
Clase	A-Proteobacteria
Orden	<i>Rickettsiales</i>
Familia	<i>Anaplasmataceae</i>
Género	<i>Ehrlichia</i>
Especie	<i>Ehrlichia Canis</i>
	<i>Ehrlichia Ewingii</i>
	<i>Ehrlichia Chaffeensiis</i>

Tabla 1. Taxonomía (1, 4, 16)

Esta bacteria se caracteriza por ser intracelular obligada, su tamaño es de 0.4-1.5 µm, gram negativa, puede ser redonda o pleomórfica, se replica dentro de una vacuola derivada de la membrana de la célula eucariota del hospedero (21).

La EC es una enfermedad multisistémica grave y en algunas ocasiones mortal que afecta a la familia *Canidae*, incluyendo lobos, perros, chacales, coyotes y zorros (16).

Transmisión

La enfermedad se transmite a través de la garrapata marrón del perro denominada *Rhipicephalus sanguineus* (2, 4, 16) (Imagen 1). Las garrapatas son ectoparásitos hematófagos obligados de

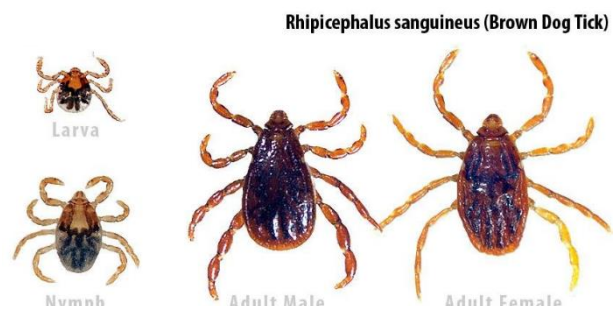


Imagen 1. Garrapata Marrón del perro (53).

casi todos los vertebrados terrestres, principalmente mamíferos y son consideradas parásitos cosmopolitas (10). La mayoría de los casos de ehrlichiosis se presentan durante los meses de primavera y verano, cuando la población de garrapatas es más activa (19).

La infección se da cuando la garrapata infectada ingiere sangre del mamífero y las secreciones salivales contaminan el sitio donde se alimenta (38), la saliva de la garrapata contiene moléculas anticoagulantes, antiinflamatorias e inmunoreguladoras que facilitan la adquisición y transmisión del patógeno (11). El agente patógeno ingresa y se disemina vía sanguínea o linfática dentro de las células mononucleares infectadas, llegando a otros sistemas orgánicos como hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos, el microorganismo se multiplica en linfocitos, monocitos y macrófagos del mamífero hospedador (16).

Además de la transmisión por garrapatas, las transfusiones sanguíneas y accidentes con objetos cortopunzantes contaminados con sangre infectada son consideradas formas potenciales de transmisión de *Ehrlichia spp.*, ya que los organismos pueden mantenerse viables por meses en sangre refrigerada (2, 4, 39).

El microorganismo no se transmite de modo trans ovárico en las garrapatas, por tanto, las no expuestas deben alimentarse en un perro rickettsiémico en fase aguda para llegar a infectarse y perpetuar la enfermedad; el macho de *R. sanguineus* puede alimentarse varias veces y de esta forma adquirir y transmitir *E. canis* (5).

Ehrlichiosis como zoonosis

Las enfermedades transmitidas por garrapatas representan un problema progresivo en la actualidad de la medicina veterinaria y son de gran importancia en términos de salud pública debido a que se pueden transmitir de forma natural entre animales vertebrados y el hombre, teniendo en cuenta la alta prevalencia de garrapatas y su adaptación al medio por los cambios climáticos, afectando a personas de cualquier edad y sexo, debido a la estrecha relación perro, garrapata y hombre por su convivencia. Un ejemplo es la Ehrlichiosis que puede afectar tanto perros como humanos (20,55, 56).

Como se mencionó en párrafos anteriores, la *Ehrlichia canis*, necesita a la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* como vector, así que teniendo en cuenta que su hospedador natural es el perro, esta especie se encuentra frecuentemente cerca de las viviendas humanas por lo que se considera intradomiciliaria y puede infestar al hombre (20, 54, 55, 56).

La Ehrlichiosis es una enfermedad inmunodepresora e infectocontagiosa, de curso agudo, subagudo y crónico. En humanos produce síntomas similares a la gripe o enfermedades tropicales que incluyen: fiebre, dolor de cabeza, mialgias, sudoración y malestar. En exámenes de laboratorio se puede evidenciar leucopenia, trombocitopenia y aumento de enzimas hepáticas (54).

Fisiopatología

La patogénesis de la EC involucra efectos directos del patógeno y mecanismos secundarios indirectos dados por la respuesta del sistema inmune (18). El periodo de incubación de la EC es de 8 a 20 días, y cuenta con 3 fases: aguda, subclínica y crónica; sin embargo, cuando se da la enfermedad de manera natural es complicado determinar la fase en la que se encuentra (16). *Ehrlichia canis* se multiplica en células mononucleares circulantes, las células infectadas son transportadas vía sanguínea a otros órganos, especialmente pulmones, riñones y meninges. Las células infectadas se adhieren al endotelio vascular, produciendo una vasculitis y una infección en el tejido subendotelial (2).

La enfermedad inicia usualmente como un proceso agudo caracterizado por depresión, anorexia, letargo, anemia, pérdida de peso y fiebre, seguido por una etapa subclínica; la fase crónica se manifiesta con hemorragias, edema, linfadenopatías, esplenomegalia, poliartropatías y signos neurológicos como ataxia y paresia, además va a presentar signología según el sistema u órgano afectado (19).

La trombocitopenia (nivel bajo de plaquetas) es considerada la anormalidad hematológica más común en los casos de EC, y es atribuida a diferentes mecanismos en las diferentes etapas de la enfermedad, como un incremento en el consumo de plaquetas debido a procesos inflamatorios como vasculitis, aumento del secuestro esplénico, destrucción inmunológica o lesión; la trombocitopenia está acompañada

generalmente por trombocitopenia (es decir, disfunción plaquetaria), ambos factores contribuyen a las hemorragias características de la enfermedad (2, 4, 17). Por lo tanto, la trombocitopenia es generada por una disminución de la vida media plaquetaria más que por un descenso en la producción de plaquetas y en la fase aguda llega incluso a observarse un incremento de la trombopoyesis, mientras que, en la fase crónica de la enfermedad, la principal causa de trombocitopenia sería la hipoplasia de médula ósea (8).

La anemia observada en algunos casos se debe a una supresión en la producción de eritrocitos y mayor destrucción de estos (2).

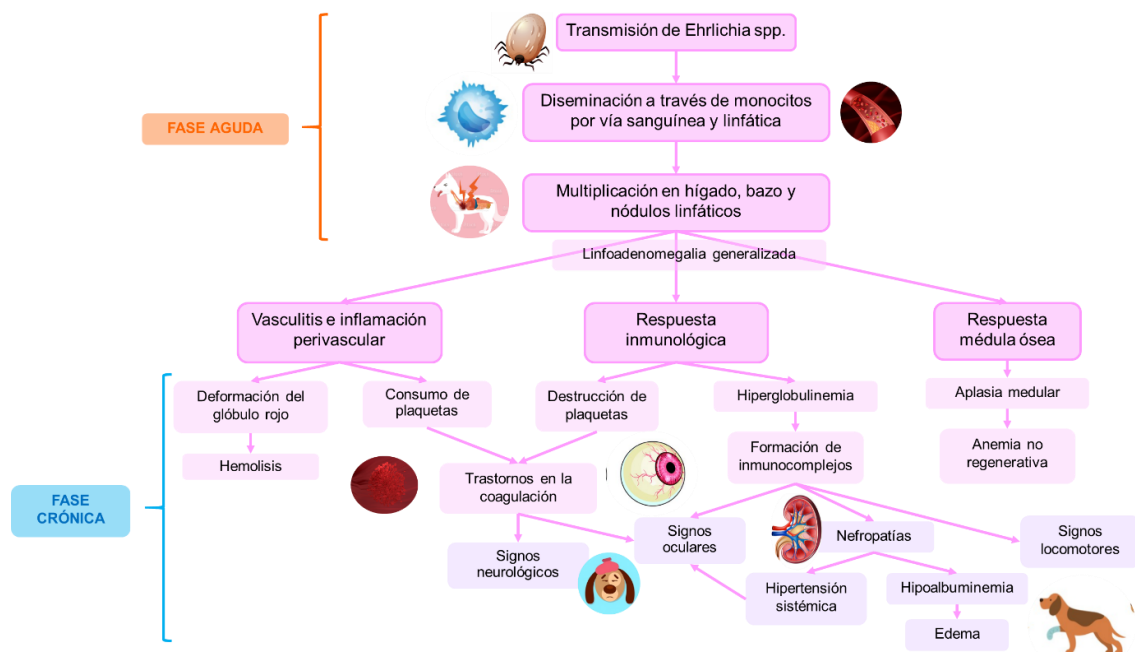


Imagen 2. Fase aguda y crónica de la ehrliquiosis (16, 17, 18).

Signos clínicos

La EC es una enfermedad multisistémica, por lo tanto, es asociada a varios signos clínicos, la presentación de los signos va a depender de la dosis del patógeno transmitido, edad y respuesta del sistema inmunológico del canino, virulencia de la cepa, coinfecciones y fase de la enfermedad, esto hace que se vean desde casos asintomáticos hasta casos graves o fatales (23). La muerte usualmente se debe a hemorragias extensas o a infecciones bacterianas secundarias (16)

FASES		
Aguda	Subclínica	Crónica
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Depresión ✓ Fiebre (>39.6°) ✓ Pérdida de peso ✓ Anorexia ✓ Linfadenomegalia generalizada ✓ Esplenomegalia ✓ Hepatomegalia ✓ Alteraciones oftalmológicas: uveítis anterior, conjuntivitis, secreción ocular. 	<p>Se da cuando no se trata la fase aguda, puede no presentar signos clínicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hiperglobulinemia ✓ Trombocitopenia 	<p>En esta fase se pueden dar leves alteraciones o severas como:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Signos inespecíficos: depresión, letargia, anorexia, pérdida de peso/emaciación, debilidad general, apatía, fiebre o hipotermia, palidez/ictericia, edema periférico. ✓ Hemorragias: epistaxis, melena, petequias, equimosis, hifema, hematuria, extravasculaciones. ✓ Signos neurológicos: ataxia, paresia, temores, convulsiones (compatible con meningoencefalitis). ✓ Signos respiratorios: secreción nasal bilateral seropurulenta, disnea, neumonía intersticial. ✓ Signos locomotores: claudicaciones, rigidez. ✓ Alteraciones oftalmológicas: uveítis anterior, conjuntivitis, secreción ocular, blefaroespasmo, fotofobia. ✓ Nefropatías con pérdida de proteínas. ✓ Linfadenomegalia generalizada. ✓ Esplenomegalia ✓ Hepatomegalia
2 a 4 semanas	1 – 4 meses	hasta 5 años

Tabla 2. Fases de la ehrliquiosis. (2,16, 17, 18)

Diagnósticos diferenciales

Existen otras enfermedades transmitidas por garrapatas y que producen signos clínicos similares a los de la ehrlichiosis canina, como lo son la babesiosis canina, enfermedad de Lyme, fiebre de las montañas rocosas y la bartonelosis canina. Otras enfermedades que no son transmitidas por la garrapata pero presentan signos similares, como fiebre, anorexia y epistaxis puede incluir enfermedades sistémicas como hemorragia gastrointestinal, hepatopatía, pancreatitis aguda, hipertensión sistémica, septicemia y CID, neoplasias e hipoadrenocorticism; enfermedades que cursan con trombocitopenia o con hemorragias, son intoxicación por estrógenos o con warfarina, distemper, hepatitis infecciosa viral canina y leptospirosis; e igualmente se incluyen enfermedades inmunológicas como las coagulopatías inmunomediadas y el lupus eritematoso sistémico o neoplásicas tales como el mieloma y la leucemia linfocítica crónica (57).

Diagnóstico

El diagnóstico de la EC se basa en la anamnesis y reseña del paciente, signos clínicos, la detección de garrapatas durante el examen clínico, y además, se apoya en los hallazgos de laboratorio encontrados en el hemoleucograma y bioquímica sanguínea, detección del organismo mediante extendido de sangre o identificación del antígeno o anticuerpo por medio de serología o PCR (2,14, 16).

Si bien no existen signos patognomónicos de la enfermedad, el análisis de la sintomatología clínica es fundamental para, en su caso, poner en marcha las pruebas encaminadas al diagnóstico de esta enfermedad (8).

Hay que tener en cuenta, por un lado, las características clínicas y laboratoriales compatibles con ehrlichiosis y, por otro lado, aquellas pruebas que determinan directa o indirectamente la presencia del agente patógeno en el animal (14).

- **Anamnesis**

La información que proporciona el propietario, resulta en una herramienta valiosa para contribuir al diagnóstico de esta enfermedad, ya que el conocimiento de una infestación previa en un animal, es suficiente para tener como diagnóstico diferencial la EC, en especial, en áreas con una alta tasa de prevalencia (8, 9).

- **Hemoleucograma**

Esta es una prueba en la cual se analizan diferentes células sanguíneas de forma cualitativa y cuantitativa, ofreciendo datos para confrontar con valores de referencia (20). El principal hallazgo es la trombocitopenia (aparece 15-20 días post infección y puede permanecer durante todas las fases), también se puede observar leucopenia, anemia normocítica normocrómica no regenerativa, en la fase crónica es común encontrar pancitopenia y anemia aplásica, la cual indica la aplasia medular (2, 8, 12). Puede encontrarse hiperglobulinemia debido al estímulo antigénico crónico, esto acompañado de hipoalbuminemia por consumo durante el proceso inflamatorio, catabolismo proteico, hepatopatías y proteinuria (9, 14).

Es importante destacar la importancia del hallazgo de la trombocitopenia debido a que es la anormalidad más frecuente y consistente en perros con EC, se da en más del 90% de los casos (4, 8, 14). El recuento plaquetario no siempre se correlaciona con la presencia y gravedad de cuadros hemorrágicos, pudiéndose encontrar trombocitopenia en ausencia de hemorragia y hemorragias en ausencia de trombocitopenia (14).

- **Bioquímica sanguínea**

La bioquímica sanguínea es una prueba de sangre que permite identificar el funcionamiento de los órganos de manera cuantitativa, principalmente hígado y riñón; dependiendo de los resultados, se va a determinar la necesidad de la utilización de otras pruebas (20).

Con respecto a la funcionalidad renal se reporta elevación de BUN y creatinina la cual puede tener un origen pre renal (por deshidratación) o renal (por enfermedad renal primaria debido a glomerulopatías) (20, 32). Al evaluar la funcionalidad hepática es común observar aumento de las enzimas hepáticas como ALT (alanina aminotransferasa) y FA (fosfatasa alcalina) en aproximadamente 80 a 90% y 25 a 60% respectivamente de los pacientes principalmente durante la fase aguda, debido a la destrucción de los glóbulos rojos y la hepatomegalia (14, 16, 20).

- **Uroanálisis**

En el uroanálisis las dos alteraciones más frecuentes son la proteinuria y la hematuria debido a la existencia de una glomerulonefritis inmunomediada. La densidad específica de la orina se encuentra disminuida, así como en los pacientes inmunosuprimidos es posible la aparición de infecciones secundarias con bacteriuria (14).

El análisis de orina demuestra proteinuria (1+ a 3+ de albúmina), hematuria microscópica (desde 4 a 30 células por campo de alta potencia), además 0 a 2 leucocitos por campo de alta potencia (valores normales: negativo) (14). Además, se ha observado una relación inversamente proporcional entre la cantidad de proteína perdida en la orina y la concentración sérica de albúmina, por lo que la presencia de proteinuria es un indicador importante de la disminución de la albúmina en sangre (14).

- **Examen microscópico**

Esta es una técnica rápida, sencilla y económica; se realiza a través de un frotis directo de muestras de sangre periférica, preparaciones de capa leucocitaria, médula ósea, aspirados de tejidos y líquidos biológicos como líquido cefalorraquídeo y líquido sinovial, su objetivo es observar los cuerpos de inclusión (2, 3, 8); se pueden utilizar diferentes tinciones como eosina-azul (Romanovsky), tinción de Wright, Diff-Quik, de Giemsa o de Leishman (14). En el caso de sangre se observa la mórula de *E. canis* en monocitos y/o linfocitos, sin embargo, es un método poco sensible debido a que solo en un 4% de los casos agudos es posible observar la mórula (8, 14).

Debido a que en un paciente pueden coexistir infecciones mixtas causadas por otros microorganismos transmitidos por garrapatas, la visualización de mórulas en una extensión de sangre, si bien indica infección, no indica el tipo de agente ehrlichial responsable (4, 14, 20).

- **Pruebas moleculares**

Aquí se incluye la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que detecta secuencias de ácidos nucleicos características del organismo (*Ehrlichia spp.*) (3). Esta prueba es considerada altamente sensible en la etapa aguda de la enfermedad (4, 13, 24, 37). Esta prueba puede detectar *Ehrlichia spp.* tempranamente, de 4 a 10 días post inoculación, en pacientes infectados experimentalmente. La muestra puede ser cualquier tejido del hospedador que pueda portar al agente investigado (14).

Si bien el diagnóstico molecular parece ser la prueba más específica y fiable en cuanto a la detección de organismos, tiene también sus limitaciones. Así la extremada sensibilidad de estas pruebas, puede conducir con facilidad a resultados falsos positivos por contaminación, incluso tras la muerte del microorganismo investigado, sus ácidos nucleicos pueden permanecer en el hospedador, sin que el periodo de permanencia de los mismos se conozca en la actualidad y aunque es menos probable, se pueden observar falsos negativos debido a la presencia en la muestra de inhibidores de la PCR, como la heparina, también, la elección de la muestra puede condicionar los resultados (14).

Las *Ehrlichias* podrían permanecer secuestradas en células de tejidos del sistema mononuclear fagocitario (como bazo, médula ósea); generalmente las muestras empleadas en el diagnóstico rutinario proceden de sangre del paciente, por lo que se podría obtener resultados negativos en sangre y existir *Ehrlichia canis* secuestrada en otros tejidos (14).

Esta prueba puede ser usada no sólo para el diagnóstico de la enfermedad, sino también para evaluar la eliminación del patógeno después del manejo antibiótico, con lo cual puede reducirse el riesgo de reinfección del paciente o determinarse el estado del paciente como portador en la etapa subclínica de la enfermedad (20).

- **Pruebas serológicas**

Son las pruebas más utilizadas, estas no detectan el organismo causal, sino los anticuerpos producidos frente al agente (8, 9, 14), aquí se incluye la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). La IFI se encarga de detectar anticuerpos para *Ehrlichia spp.*, esta prueba es considerada la prueba de oro (Gold estándar), sin embargo, no es la prueba de primera elección debido a su elevado costo, su ventaja frente a ELISA es que reporta los títulos de anticuerpos (7, 9, 16, 20, 59).

La ELISA es una prueba cualitativa que detecta anticuerpos IgG, su ventaja frente a IFI es que permite diferenciar entre cada especie, actualmente existen muchas pruebas comerciales de este tipo, como SNAP 3Dx® y SNAP 4Dx® de laboratorios IDEXX (16, 20). Estos kits de prueba están diseñados para detectar anticuerpos IgG en pacientes infectados a partir de los 14 a 15 días post infección, debido a que entre los días 4 a 7 aparece la IgM e IgA y a partir del día 15 aumenta la IgG (20).

Estos kits están basados en el principio de inmunocromatografía, la cual está comprendida de una membrana de nitrocelulosa o nylon, en donde se encuentran absorbidos en la línea de reacción, anticuerpos contra el antígeno que buscamos y sobre la línea de control, anticuerpos anti conjugado, de forma que cuando la muestra contiene el antígeno, este fluye por la membrana quedando retenido en la línea de reacción y visualizándose como un punto o línea coloreado para indicar un resultado positivo (20). En fases iniciales de la infección aguda y en la fase crónica se pueden encontrar títulos negativos, en el primero por baja producción de una respuesta humoral y en la segunda por agotamiento de la producción de anticuerpos (9).

Con estas pruebas se puede detectar los anticuerpos anti-ehrlichia en pacientes infectados experimentalmente, a partir de los siete días post infección, aunque algunos no desarrollan los anticuerpos sino hasta 28 días después de la infección (7), debido a esto, es determinante la fase de la enfermedad en la cual se realiza la toma de la muestra, ya que se pueden presentar diagnósticos erróneos (20).

El diagnóstico serológico puede ser poco confiable debido a la demora en la respuesta de anticuerpos durante la fase aguda de la enfermedad, a la reacción cruzada con otros organismos íntimamente relacionados (como *Anaplasma spp.* y *Neorickettsia spp.*) y a la persistencia de los anticuerpos después de la resolución de la infección, lo que dificulta diferenciar entre el estado subclínico de la enfermedad y una infección anterior (7).

Los títulos elevados de anticuerpos se pueden observar tras la exposición al agente, durante la fase aguda, subclínica y crónica de la infección e incluso después de un tratamiento efectivo. Por ello es importante entender que un diagnóstico serológico positivo puede indicar infección activa, o simplemente exposición al agente, y que la interpretación de los resultados de estas pruebas siempre debe realizarse en el contexto del caso clínico y no de forma aislada (8, 14).

La prueba ELISA es considerada un análisis confiable para obtener un diagnóstico rápido de la enfermedad y está reemplazando a la IFI, ya que no requiere de equipo especializado, de tal manera que se puede practicar en centros clínicos mediante los kits mencionados; pero se debe tener en cuenta la confiabilidad con la que se da un diagnóstico ya que , la prueba IFI va a reportar conteo de los anticuerpos IgG, lo que va a confirmar si el diagnóstico es positivo o si solamente hay una elevación de anticuerpos anti ehrlichia por exposición al agente (20). La sensibilidad y especificidad de las pruebas moleculares y serológicas varían, tal como se describe en la tabla 3.

PRUEBAS MOLECULARES		
	Sensibilidad	Especificidad
IFI	67-71%	100%
ELISA	96,2-98,9%	97,7-100%
PCR	95%	99%

Tabla 3. Comparación pruebas moleculares. (7, 20, 33,58)

Título	Autor-Año	Prueba	N	Resultados positivos (%)
Comparación entre las técnicas ELISA e inmunofluorescencia indirecta para detectar anticuerpos (IgG) contra Ehrlichia spp en dos albergues caninos del municipio de Caldas, Antioquia	Machado-Arango M (2018)	ELISA	191	11%
		IFI	191	12.56%
Determinación de <i>Ehrlichia canis</i> en perros en la ciudad de Machala.	Valarezo-Ojeda J. P. (2013)	Frotis sanguíneo (tinción Giemsa)	200	4.5%
Seroprevalencia de <i>Ehrlichia canis</i> y su relación con algunos parámetros clínicos y hematológicos en caninos admitidos en clínicas veterinarias de la ciudad de Ibagué (Colombia)	Salazar H, Buriticá E, Echeverry D, Barbosa I (2014)	IFI	398	31.66%
Monitoreo de <i>Ehrlichia canis</i> , <i>Anaplasma phagocytophilum</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , y <i>Dirofilaria immitis</i> en perros de tres ciudades en Colombia.	Michael E Mccown, Víctor H. Monterroso, Wilder Cardona	ELISA (SNAP 4Dx®)	Medellín: 175	25%
			Barranquilla: 223	82%
			Cartagena: 100	80%
Factores asociados a la infección por <i>Ehrlichia canis</i> en perros infestados	Huerto-Medina E, Damaso-Mata B (2015)	ELISA	150	51,3%

con garrapatas en la ciudad de Huánuco, Perú				
Identificación de Ehrlichia canis & Lestoquard) Moshkovski mediante PCR anidada	Alberto Rojas Triviño, Adriana Rueda Hurtado, Daniel Mauricio Díaz Molano, Nora Cristina Mesa Cobo, Javier Antonio Benavides Montaña, Karol Imbachi López, Leonardo Álvarez Ríos, Rodrigo López Bermúdez (2013)	PCR-anidada	Palmira 16	92.8%
			Santiago de Cali: 16	68.75%
			Buga: 10	30%
			Ginebra: 10	20%
			Cartago: 10	90%
			Caicedonia: 10	10%

Tabla 4. Porcentajes de resultados positivos en pacientes evaluados con diferentes pruebas diagnósticas (19, 25, 42, 48, 59, 60).

Se observa que los resultados varían según el tamaño de la muestra poblacional, la prueba diagnóstica utilizada y la zona geográfica donde se llevaron a cabo los estudios. Por ejemplo, podemos observar que en lugares cálidos como Cartagena o Barranquilla y Valle del Cauca hay mayor seroprevalencia de *Ehrlichia sp*, en comparación a ciudades con climas templados como Medellín. El frotis sanguíneo, a pesar de ser una prueba de fácil aplicación y acceso tiene poca sensibilidad en las fases agudas de la enfermedad.

- **Cultivo**

Este método resulta ser muy sensible y confiable para detectar la presencia de *E. canis*, sin embargo, es muy costoso y poco útil para ser utilizado en la práctica clínica, debido a que el aislamiento se logra después de las 8 semanas, por lo tanto, este procedimiento se utiliza con fines de investigación (17, 30).

Tratamiento

La mayoría de autores coinciden en el tratamiento de sostén (transfusión sanguínea, electrolitos, vitaminas) de acuerdo a la necesidad, pero, sí hay discrepancias en el manejo antibiótico. El tratamiento de elección para la Ehrlichiosis está basado en antibióticos del grupo de las tetraciclinas, a las que responde muy bien la enfermedad de tipo agudo; en el caso de presentación crónica la respuesta al tratamiento es débil y se presentan casos de resistencia (5).

Debe tenerse en cuenta los efectos adversos de las tetraciclinas, tales como: vómitos tras su administración vía oral, además, no se deben usar en cachorros menores de 6 meses, ya que derivan afinidad por el calcio, por lo que se puede desarrollar raquitismo, malformaciones óseas, decoloración en los dientes en desarrollo y puede afectar la funcionalidad renal y/o hepática, son nefrotóxicas y no deben administrarse en pacientes con insuficiencia renal (20).

- **Antibioticoterapia**

Las tetraciclinas, actúan como antibiótico bacteriostático e inhibe la síntesis proteica, además de ser liposolubles (importante al ser un organismo intracelular obligado). Tienen actividad contra la mayoría de las micoplasmas, espiroquetas, clamidias y rickettsias (36). Existen varios protocolos reportados para el tratamiento de la enfermedad:

- a. Iniciar con Oxitetraciclina IV a 10 mg/kg cada 12-24 horas durante 3 a 4 días y continuar con Doxiciclina VO a 5-10 mg/kg cada 12-24 horas hasta completar 28 días (17, 34, 37).
- b. Doxiciclina VO a 5-10 mg/kg cada 12-24 horas durante 2 semanas o Cloroquina VO a 2,5 mg/kg cada 12 horas durante 2 semanas (6, 26). La Doxiciclina es la indicada en caso de infecciones crónicas con evidencia de falla renal (2, 8, 34).
- c. Tetraciclina VO, IM, IV a 22mg/kg cada 8 horas o 4-10mg/kg cada 8 -12 horas por 21 días (20).
- d. Minociclina VO a 5-12.5mg/kg cada 12-24 horas (20).
- e. Cloranfenicol VO, IV, SC 15-50mg/kg cada 8 horas por 14 días. Sin embargo, su toxicidad sobre la médula ósea, hacen que no sea un fármaco de primera

elección, sobre todo en perros anémicos y/o trombocitopénicos (8), en general no está recomendado por el riesgo para la salud pública (37).

- f. Enrofloxacin 5mg/kg cada 24 horas por 15 días. Sin embargo, estudios posteriores demostraron la falta de respuesta a este fármaco de perros con ehrlichiosis (8).

La Doxiciclina y la Minociclina son tetraciclinas que en la actualidad son de elección para el tratamiento de EC, debido a que son más liposolubles y esto permite que tenga mayor penetración en las células, excelente absorción y menor nefrotoxicidad (20).

Según el estado de la enfermedad:

- a. En estados agudos administrar Doxiciclina VO 10 mg/kg cada 24 horas durante 1 mes (2).
- b. En estados crónicos administrar Oxitetraciclina VO a 33 mg/kg cada 8 horas por 2-4 semanas (2).
- c. En estados crónicos con falla renal administrar Doxiciclina VO 10 mg/kg cada 24 horas por 2 meses (2).

● **Dipropionato de imidocarb**

Pertenece a las diamidinas y al grupo de las carbanilidas, posee una excelente acción antiprotozoaria, interfiere en la glucólisis anaeróbica y la síntesis de ADN en el parásito produciendo una hipoglucemia en el hospedador. *Babesia spp.*, al igual que muchos otros parásitos como los tripanosomas, dependen de la glucosa del hospedador para la glucólisis aeróbica (8).

Se recomienda a una dosis de 5-7 mg/kg SC o IM y repetir en 15 días, este es un fármaco de carácter ácido, por lo que puede producir dolor en el sitio de la inoculación, en ocasiones provoca efectos anticolinesterasa como salivación, disnea, taquicardia, temblores o diarrea, que pueden revertirse mediante el uso de Atropina (a 0.025 mg/kg) o Glicopirrolato (8, 16, 20, 24).

Este fármaco es clínicamente tan eficaz como la Doxiciclina, respondiendo favorablemente los perros al tratamiento en 24-72 horas, en el caso de formas agudas o crónicas leves. No obstante, se ha observado una normalización más lenta, tanto

del recuento plaquetario como del proteinograma, en aquellos casos tratados con Dipropionato de imidocarb (8). Tal y como ocurre con el recuento de plaquetas, se ha observado que la normalización de los valores proteicos se realiza más tempranamente en aquellos individuos en los que se emplea Doxiciclina o un tratamiento mixto de Doxiciclina y Dipropionato de imidocarb, que en los tratados exclusivamente con este último (8).

- **Tratamiento de apoyo**

La EC requiere un manejo integral según el paciente, fase y signos clínicos presentes, esto puede requerir el uso de analgésicos, antipiréticos, suplementos a base de vitaminas del complejo B y minerales, antiácidos, fluidoterapia (46).

- **Antiinflamatorio:** Para el manejo de la vasculitis causada por los inmunocomplejos se recomienda la Prednisolona a una dosis de 0.5-2 mg/kg VO cada 12-24 horas o Prednisona 1-2mg/kg VO cada 12 horas (20, 36).
- **Hemoderivados:** Como sangre completa (en casos de anemia grave o pancitopenia) o plasma rico en plaquetas (en caso de trombocitopenia marcada).
- **Control de garrapatas:** Tanto en el entorno como en el animal, se pueden utilizar productos comerciales a base de fipronilo, fluralaner, isoxazolina, permectrina (16, 20).

- **Uso de ozono**

Actualmente se están realizando estudios donde se busca evaluar la eficacia de la autohemoterapia con ozono en el tratamiento de la Ehrlichiosis canina. En uno de los estudios fue posible concluir que la mayor autohemoterapia ozonizada fue efectiva en la reversión de hallazgos clínicos y de laboratorio de Ehrlichiosis en un perro (13). Sin embargo, se requieren más pruebas para incluir el ozono dentro de la terapia de EC.

Los diagnósticos para *E. canis* encontrados se dieron mediante las pruebas PCR, ELISA, IFI y frotis sanguíneo, de acuerdo a lo anterior, la PCR y la ELISA fueron las más utilizadas debido a su alta sensibilidad y especificidad como se observa en la tabla 3. A pesar que la prueba serológica IFI es denominada como gold standard por autores citados en el presente documento, el protocolo de ELISA es tan bueno o incluso superior que la IFI, puesto que también cuenta con una alta capacidad de procesamiento de muestras en menor tiempo.

La mejoría clínica de los pacientes caninos es rápida y generalmente ocurre dentro de las 24 a 48 horas posteriores al inicio del tratamiento con antibiótico, principalmente con las tetraciclinas (Oxitetraciclina, Doxiciclina y Tetraciclina) en perros con enfermedad de fase aguda o crónica leve. Los conteos de plaquetas aumentan constantemente durante este tiempo y generalmente se restablecen dentro de los parámetros normales después de 14 días (26).

De los tratamientos mencionados, los resultados obtenidos como tratamiento a la EC es el manejo con Doxiciclina a 10 mg/kg cada 24 horas durante 28-30 días según el autor Alcántara y compañía, en un estudio comparativo de tratamientos. Además, en combinación con Dipropionato de Imidocarb a 5 mg/kg SC, con una repetición en 15 días según Carrión-Herrera tiene mayor eficacia.

Los resultados con ozonoterapia, a pesar de que se reportó una mejoría no se puede tener en cuenta debido a que solo fue un paciente en el estudio por lo cual no es un punto de comparación, se requieren más estudios con mayor número de pacientes para poder incluirse como plan de tratamiento.

Después del tratamiento, es importante realizar controles hematológicos, así como pruebas de detección del parásito, para descartar la reaparición de la infección o la persistencia de por vida del mismo (24). El único método profiláctico de EC existente es el control de la garrapata. En algunos lugares endémicos se administran bajas dosis de Oxitetraciclina como método preventivo, con muy buenos resultados; sin embargo, no se puede descartar que esta práctica conlleve al desarrollo de cepas resistentes al medicamento (35, 48).

Conclusiones y recomendaciones

De acuerdo al análisis realizado en esta revisión sistemática queda claro que:

- La Ehrlichiosis es una enfermedad zoonótica cosmopolita emergente, pudiendo ser mortal en perros y humanos. Debido a los síntomas inespecíficos que manifiesta en ambas especies puede confundirse con otras enfermedades de países tropicales, por tal motivo los médicos veterinarios como profesionales y responsables de la salud pública, tienen un papel importante en las medidas profilácticas necesarias para prevenir el riesgo de infección y transmisión entre caninos y humanos.
- El diagnóstico de EC inicia desde el examen físico, anamnesis (antecedente de presentación de garrapatas) y signos clínicos, en combinación con el hallazgo de conteos bajos de plaquetas, hematocrito, hemoglobina y la detección de inclusiones en muestras sanguíneas, aunque estas anormalidades representan un fuerte indicio de infección no enseña el agente involucrado, por esa razón es necesaria la aplicación de una técnica molecular y/o serológica como método diagnóstico confirmativo.
- Es importante tener presente que la Ehrlichiosis no solo representa un problema de salud para los animales de compañía, en particular el perro, sino que el agente etiológico representa un riesgo para la salud humana, debido a que es considerada una enfermedad zoonótica; por este motivo conocer la terapéutica más conveniente se convierte en una prioridad tanto para el perro afectado como su propietario.
- Las pruebas diagnósticas deben ser seleccionadas por el Médico Veterinario según la etapa en la que considere que se encuentre la enfermedad según los signos clínicos que se evidencian en el paciente. Ya que, en pacientes en fase aguda la prueba PCR es la más indicada, pero en fases crónicas la ELISA demuestra más especificidad y sensibilidad.
- En general los planes terapéuticos mencionados están enfocados en eliminar al agente infeccioso, así como también a restablecer las funciones del

organismo que han sido alteradas (como la funcionalidad hepática y renal). El tratamiento más utilizado y que reporta mayor eficacia incluye la Doxiciclina a 10 mg/kg cada 24 horas durante 28-30 días, en combinación con Dipropionato de Imidocarb a 5 mg/kg SC, con una repetición en 15 días, siempre acompañado de la terapia de soporte según la fase y signos clínicos del paciente.

- Es preciso destacar el manejo profiláctico que incluye el control del entorno y del animal, utilizando productos comerciales a base de fipronilo, sarolaner, afoxolaner, fluralaner, isoxazolina, lotilaner, algunas marcas disponibles en el país son Bravecto®, Nexgard®, Credelio®, Simparica®.
- Se recomienda que los médicos veterinarios utilicen las pruebas más sensibles y específicas según el estadio de la enfermedad y se aplique un tratamiento basado en la evidencia. No se deben usar planes terapéuticos en fase experimental o que se hayan usado en pocos pacientes.

Agradecimientos

Total agradecimiento a nuestro tutor, Juan Carlos González Corrales, quien nos guió y brindó todas las herramientas necesarias para el desarrollo de este artículo de revisión.

Bibliografía

1. Aceña, M. C., Andrés, A., & Borobla, M. (2006). Pancitopenia en un perro por infección crónica por *Ehrlichia canis*. Vol. 26, No. 2. Hospital Clínico Veterinario, Universidad de Zaragoza.
2. Alcántara, R. T., Ampuero, M. V., Castillo, C. P., & Talenas, M. C. (2016). Estudio comparativo de dos tratamientos (tetraciclina clorhidrato y doxiciclina) contra la ehrlichiosis canina. *Investigación Valdizana*, 10(2), 55-60.
3. Allison RW, Little SE. (2013). Diagnosis of rickettsial diseases in dogs and cats. *Vet. Clin. Pathol.* 42(2):127-144.

4. Arellano Idrovo, N. A., & Saavedra Lucas, A. T. (2019). *Valores hematológicos relacionados con la presencia de ehrlichia en perros* (Bachelor's thesis, Universidad de Guayaquil-Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia).
5. Avendaño, L. P. J., Centeno, F. A. C., & Navas, J. H. A. (2017). La Ehrlichiosis canina: *Ehrlichia canis* (caso clínico). *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, 18(8), 1-9.
6. Aysul N, Ural K, Cetinkaya H, Kuşkucu M, Toros G, Eren H, Durum C. (2012). Doxycycline-chloroquine combination for the treatment of canine monocytic ehrlichiosis. *Acta Sci. Vet.* 40(2), pp. 1-7.
7. Bonilla, L. M. C., Cardona, S. B., Cardona, D. R., Jaramillo, J. E. P., Rivera, D. G., Echeverri, É. T. L., & Echeverri, C. A. G. (2012). Implementación de un método basado en PCR, para el diagnóstico de *Ehrlichia* spp., en caninos de Medellín (Colombia). *Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 7(2), 38-46.
8. Carrión-Herrera, F. A. (2017). Cambios hematológicos en caninos positivos a *Ehrlichia canis* tratados con Dipropionato de Imidocarb. Universidad Nacional Hermilio Valdizán, Perú. Disponible en: <http://repositorio.unheval.edu.pe/handle/UNHEVAL/3413>
9. Catherine Guerrero Puentes. (2016). Problemática de la ehrlichiosis canina vista desde el aspecto teórico y el aspecto clínico en una clínica veterinaria de Bogotá (central de urgencias veterinarias). (Trabajo de grado) Universidad de ciencias aplicadas y ambientales.
10. Cortés J, Forero E. 2013. Influencia del calentamiento global en la frecuencia y distribución de garrapatas. En: Mem XL Congreso Colombiano de Entomología. Bogotá .
11. Day MJ. (2011). The immunopathology of canine vector-borne diseases. *Parasit. Vectors.* 4:48.
12. Domínguez, G. (2011.). "Prevalencia E Identificación De Hemoparásitos (*Ehrlichia Canis*, *Babesia Canis* Y *Anaplasma Phagocytophilum*) En Perros De La Ciudad De Cuenca". . Universidad de Cuenca, facultad de ciencias agropecuarias. Bogotá,

Colombia.

13. Garcia, C. A., Berbert, R. P., Rodrigues, G. M., de Oliveira Nascimento, F. G., Cipriano, L. F., & Violatti, I. C. A. (2010). The use of ozonated major autohemotherapy in canine ehrlichiosis' treatment: case report. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 41, 1-7.
14. Gómez Muchotrigo, B. L. (2014). Detección de anticuerpos contra Ehrlichia spp. en propietarios de caninos domésticos con ehrlichiosis.
15. Gómez, B., Li, O., Hoyos, L., Manchego, A., & Suárez, F. (2017). Detección de anticuerpos contra Ehrlichia spp en propietarios de caninos domésticos con ehrlichiosis. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 28(4), 939-946.
16. Gutiérrez, C., Pérez, L & Agrela, I. (2016). EHRlichiosis CANINA. SABLE. Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente, 28 (4), pp. 641-665.
17. Harrus S, Waner T, Neer M. (2012). Ehrlichia canis infection. In: Greene C (Ed.). Infectious diseases of the dog and cat. Fourth edition. Elsevier Saunders. St. Louis, Missouri, pp. 227-238.
18. Harrus S. (2015). Perspectives on the pathogenesis and treatment of canine monocytic ehrlichiosis (Ehrlichia canis). *Vet. J.* 204(3), pp. 239-240.
19. Huerto E, Dámaso B. (2015). Factores asociados a la infección por Ehrlichia canis en perros infestados con garrapatas en la ciudad de Huánuco, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 32, pp. 756-760.
20. Insuasty Pérez, S. B. (2017). Criterios diagnósticos y terapéuticos de la ehrlichiosis canina. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia UPTC, Tunja, Colombia.
21. Ismail N, Bloch KC, McBride JW. (2010). Human ehrlichiosis and anaplasmosis. *Clin Lab Med*, 30, pp. 261-292. doi: 10.1016/j.cll.2009.10.004
22. Lázaro, C. A., Hoyos, L. A., Díaz, D., Fernández, V., & Li, O. Ensayo Clínico de la aplicación de Proxifen® 23 LA (asociación de oxitetraciclina y ketoprofeno) vía

subcutánea en el tratamiento de Ehrlichiosis canina.

23. Little SE, O'Connor TP, Hempstead J, Saucier J, Reichard MV, Meinkoth K, Meinkoth JH, Andrews B, Ullom S, Ewing SA, Chandrashekar R. (2010). Ehrlichia ewingii infection and exposure rates in dogs from the southcentral United States. Vet. Parasitol. 172(3-4), pp. 355-360.
24. López, L. K. R., & Flórez, J. C. R. (2017). Revisión sistemática: Prevalencia y tratamiento de Ehrlichiosis en humanos y caninos de países tropicales de América.
25. McCown, M. E., Monterroso, V. H., & Cardona, W. (2015). Monitoreo de Ehrlichia canis, Anaplasma phagocytophilum, Borrelia burgdorferi, y Dirofilaria immitis en perros de tres ciudades en Colombia. Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia, 10(2), 224-231.
26. Monsalve Buriticá, S. (2020). Ensayo preclínico de seguridad de un microestructurado para la liberación de doxiciclina en el tratamiento de la ehrlichiosis canina.
27. Monsalve, S., Gallego, V., Molina, V. M., & Rodas, J. (2017). Farmacocinética y efectos adversos de la doxiciclina en el tratamiento de la Ehrlichiosis: fundamentos teóricos
28. Moran Loayza, J. C. (2017). Variaciones hematológicas post tratamiento oral con doxiciclina y doxiciclina amoxicilina, en Canis familiaris con Ehrlichiosis en el distrito de Trujillo.
29. Mylonakis, M. E., Harrus, S., & Breitschwerdt, E. B. (2019). An update on the treatment of canine monocytic ehrlichiosis (Ehrlichia canis). The veterinary journal, 246, 45-53.
30. Navarrete, D. M. G. (2018). Ehrlichia canis en perros domiciliados aparentemente sanos y en garrapatas de cuatro municipios del occidente de Cuba.
31. Olaya Guzman, A. J. (2017). Efecto hepatoprotector del ácido tióctico en Canis familiaris con Ehrlichiosis canina tratados con doxiciclina en el distrito de Trujillo.
32. Paniagua, M., & Guzmán, C. (2010). Características Hematológicas, Bioquímicas

- E Histopatológicas De Ehrlichiosis Canina. (Tesis de pregrado). Hospital Universitario de Veterinaria. Recuperado de www.onlinelibrary.wiley.com.
33. Paulino Ruiz, A. (2011). Detección serológica de anticuerpos contra Ehrlichia canis y Ehrlichia Chaffeensis en humanos que realizan actividades veterinarias en Lima Metropolitana.
 34. Peña, I., Vidal, F., del Toro, A., & Hernández, A. (2018). Uso de la oxitetraciclina en el tratamiento de la ehrlichiosis canina: estudio retrospectivo de 15 casos en Camagüey, Cuba. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 29(2), 699-705.
 35. Pérez, L. E. R., Wiedner, G. D., Zúñiga, J. J. R., Guevara, A. M., Soto, M. J., & Sánchez, L. S. (2010). Evaluación del diagnóstico de Ehrlichia canis mediante frotis sanguíneo y técnica molecular en perros de Costa Rica. *Ciencias Veterinarias*, 28(1), 23-36.
 36. Plumb D. 2010. Manual de farmacología veterinaria. 6ª edición. Buenos Aires: Inter-Médica. Pp. 820.
 37. Ponsoda i Miralles, S., & Simón Valencia, M. C. Problemática del diagnóstico de la ehrlichiosis monocitotrópica canina.
 38. Procajło A, Skupień EM, Bladowski M, Lew S. (2011). Monocytic ehrlichiosis in dogs. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 14(3), pp. 515-520.
 39. Regan J, Matthias J, Green-Murphy A, Stanek D, Bertholf M, Pritt BS, Sloan LM, Kelly AJ, Singleton J, McQuiston JH, Hocevar SN, Whittle JP. (2013). A Confirmed Ehrlichia ewingii infection likely acquired through platelet transfusion. *Clin. Inf. Dis*, 56(12), pp. 105-107.
 40. Ruiz Barahona, A. G., & Salinas Almendárez, C. J. (2017). *Estudio comparativo entre las técnicas, Frotis sanguíneo, Inmunocromatografía y Biología molecular para la identificación de Ehrlichia Canis* (Doctoral dissertation, Universidad Nacional Agraria).
 41. Salazar, C. L. EHRlichiosis Monocítica Canina: REPORTE DE CASO.

42. Salazar, H., Buriticá, E. F., Echeverry, D. F., & Barbosa, I. X. (2014). Seroprevalencia de Ehrlichia canis y su relación con algunos parámetros clínicos y hematológicos en caninos admitidos en clínicas veterinarias de la ciudad de Ibagué (Colombia). *Revista Colombiana de Ciencia Animal*, 7.
43. Shiroma, P., & Becerra, D. (2019). Hallazgos clínicos en perros (Canis familiaris) infectados con Ehrlichia canis. *Ciencia y Desarrollo*, 22(3), 23-27.
44. Siadén Paiva, M. G. (2017). Perfil de las Proteínas Sanguíneas en Perros Positivos con Ehrlichia Canis Agosto 2015. Febrero 2016, Ciudad de Chiclayo departamento de Lambayeque.
45. Tarragona, E. L., Flores, F. S., Herrera, C. L., Dalinger, M., Aguirre, N., Monje, L. D., & Nava, S. (2019). Primer reporte de un caso de ehrlichiosis monocítica canina en la provincia de Santa Fe, Argentina.
46. Tasayco R, Vásquez M, Pineda C, Chuquiyauri M. 2015. Estudio comparativo de dos tratamientos (tetraciclina clorhidrato y doxiciclina) contra la ehrlichiosis canina. *Invest Valdizana*, 10(2), pp. 55-60.
47. Tenjo, S. A. G. (2015). MANEJO BIORREGULADOR DE LA ENCEFALOMIELITIS INFECCIOSA POR DISTEMPER CANINO Y EHRlichIA. *FAGROPEC-Facultad de Ciencias Agropecuarias*, 7(2).
48. Valarezo Ojeda, J. P. (2014). Determinación de ehrlichia canis en perros en la ciudad de Machala (Bachelor's thesis, Machala: Universidad Técnica de Machala).
49. Valdivieso Inoñán, M. A. (2019). Efecto del sulfato ferroso, ácido fólico y vitamina b12 como coadyuvante para el tratamiento de caninos diagnosticados con Ehrlichia Canis en Lambayeque, 2019.
50. Van Houtven González, J. L. (2017). Determinación de la presencia de anticuerpos circulantes contra Ehrlichia canis en perros con historia de garrapatoxis, atendidos en una clínica veterinaria de Mazatenango, Suchitepéquez, Guatemala (Doctoral dissertation, Universidad de San Carlos de Guatemala).
51. Viteri Flórez, J. A. (2016). Ehrlichiosis monocítica canina. Revisión de su estado del arte.

52. Zúñiga, H. S., & Buritica, E. F. (2011). Infección por *Ehrlichia canis*: patogenia, diagnóstico y recomendaciones terapéuticas. *Revista Colombiana de Ciencia Animal*, 4.
53. *Rhipicephalus sanguineus*. Field guide to ticks. Tick Encounter. The University of Rhode Island. Taken from: <https://web.uri.edu/tickencounter/fieldguide/#top>
54. Astigarraga, M. J. T., Amarilla, S. P., & Nara, E. M. (2016). Ehrlichiosis, enfermedad transmitida por garrapatas y potencial zoonosis en Paraguay. REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria, 17(9), 1-9.
55. Botero, A. H., Ramirez, F. M., & Miranda, J. V. (2014). Primer caso de ehrlichiosis monocítica humana reportado en Colombia. *Infectio*, 18(4), 162-166.
56. Silva, A. B., Canseco, S., Torre, M. D. P., Mayoral Silva, A., Mayoral, M. A., & Mayoral, L. (2014). Infección humana asintomática por contacto con perros. Un caso de ehrlichiosis humana. *Gaceta médica de México*, 150(2), 171-174.
57. León Goñi, Avelina Caridad y Gómez Rosales, Dennys (2008). Ehrlichiosis canina. REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria, IX (2),. [Fecha de Consulta 28 de Junio de 2021]. ISSN:. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63690207>
58. Franco-Zetina M, Adame-Gallegos J, Dzul-Rosado K (2019). Efectividad de los métodos diagnósticos para la detección de ehrlichiosis monocítica humana y canina. *Revista Chilena de Infectología*, vol. 36, No. 5, Santiago, Chile.
59. Machado-Arango M (2018). Comparación entre las técnicas de ELISA e inmunofluorescencia indirecta para detectar anticuerpos (IgG) contra *Ehrlichia* spp en dos albergues caninos del municipio de Caldas, Antioquia. Facultad de Ciencias Administrativas y Agropecuarias. Corporación Universitaria Lasallista, Caldas, Antioquia.
60. Rojas-Triviño A, Rueda-Hurtado A, Díaz-Molano D, Mesa-Cobo N.C., Benavidez-Montaña J. A., Imbachi-López K, Álvarez-Ríos L, López-Bermudez R (2013). Identificación de *Ehrlichia canis* (Donatien & Lestoquard) Moshkovski mediante PCR anidada. Vol. 7, No.1. Grupo de Investigación en Acarología, Facultad de

Ciencias Agropecuarias, Universidad Nacional de Colombia sede Palmira.