

UNIVERSIDAD NACIONAL HERMILIO VALDIZAN

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA



**CAMBIOS HEMATOLÓGICOS EN CANINOS
POSITIVOS A *EHRlichia CANIS* TRATADOS CON
DIPROPIONATO DE IMIDOCARB**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
VETERINARIO**

TESISTA:

Fiorella Alejandra, CARRIÓN HERRERA

ASESOR:

MG. WALTER RICHARD TASAYCO ALCANTARA

HUÁNUCO – PERÚ

2017

DEDICATORIA

A Dios, por darme la vida y la fortaleza
necesaria en los momentos difíciles.

A mis padres, por haberme forjado con
valores y apoyarme a lo largo de mis estudios.

A mis hermanos y a mi enamorado, por
haberme acompañado en todo este camino.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar agradezco a Dios por haberme dado la vida y las fuerzas para superar obstáculos y dificultades a lo largo de toda mi vida.

A mis padres, pilares fundamentales en mi vida, quienes a lo largo de los años han apoyado y motivado mi formación académica pudiendo culminar con éxito mi tesis.

A mi asesor de tesis, el Dr. Richard Tasayco Alcántara, por la orientación y ayuda que me brindó para la realización de este trabajo de investigación.

A mis hermanos Cinthya y Juan Manuel, por su preocupación y compañía a lo largo de mi formación académica.

A mi enamorado Henry, quien durante estos años ha sabido apoyarme y alentarme para culminar mi tesis, gracias por su amor incondicional y su ayuda en este trabajo.

CONTENIDO

	PAG
LISTA DE CUADROS -----	v
LISTA DE FIGURAS -----	vi
RESUMEN -----	vii
ABSTRACT -----	viii
I. INTRODUCCIÓN -----	1
II. MARCO TEÓRICO -----	3
2.1 Revisión de estudios realizados -----	3
2.2 Revisión bibliográfica -----	6
2.3 Definición de términos básicos -----	28
2.4 Objetivos -----	29
2.5 Hipótesis -----	29
2.6 Sistema de variables -----	31
2.7 Población y muestra -----	31
III. MARCO METODOLÓGICO -----	32
3.1 Nivel y Tipo de Investigación -----	32
3.2 Diseño de Investigación -----	32
3.3 Lugar de Ejecución -----	32
3.4 Periodo de estudio -----	33
3.5 Materiales y Métodos -----	33
3.6 Análisis y Presentación de datos -----	38
IV. RESULTADOS-----	39
V. DISCUSIÓN -----	54
VI. CONCLUSIONES -----	58
VII. RECOMENDACIONES -----	59
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	60
ANEXOS -----	69

LISTA DE CUADROS

CUADRO 1. Valores normales del hemograma canino -----	Pag. 37
CUADRO 2. Valores hematológicos de la serie roja de los caninos positivos a <i>E. canis</i> al inicio del estudio. -----	Pag. 39
CUADRO 3. Valores hematológicos de la serie blanca de los caninos positivos a <i>E. canis</i> al inicio del estudio. -----	Pag.40
CUADRO 4. Valores hematológicos de la serie roja de los caninos positivos a <i>E. canis</i> a los 15 días de la primera dosis de imidocarb.-----	Pag.41
CUADRO 5. Valores hematológicos de la serie blanca de los caninos positivos a <i>E. canis</i> a los 15 días de la primera dosis de imidocarb.-----	Pag.42
CUADRO 6. Valores hematológicos de la serie roja de los caninos positivos a <i>E. canis</i> a los 15 días de la segunda dosis de imidocarb. -----	Pag.43
CUADRO 7. Valores hematológicos de la serie blanca de los caninos positivos a <i>E. canis</i> a los 15 días de la segunda dosis de imidocarb.-----	Pag.44
CUADRO 8. Número de caninos que presentaron los principales cambios hematológicos antes y durante el tratamiento con dipropionato de imidocarb-----	Pag.45
CUADRO 9. Número de caninos que presentaron dos o más alteraciones hematológicas en combinación antes y durante el tratamiento con dipropionato de imidocarb. -----	Pag.47
CUADRO 10. Número de caninos que presentaron mórula y cuerpos elementales al frotis sanguíneo antes y durante el tratamiento con dipropionato de imidocarb -----	Pag.48
CUADRO 11. Número de caninos con los principales signos clínicos presentados antes de iniciar el tratamiento. -----	Pag.48
CUADRO 12. Porcentaje de caninos con los principales signos presentados durante la primera semana de tratamiento. -----	Pag.49
CUADRO 13. Medidas de Tendencia central y dispersión-----	Pag.51
CUADRO 14. Análisis de varianza de los valores hematológicos-----	Pag.52
CUADRO 15. Prueba de comparación de medias de Duncan -----	Pag.53

LISTA DE FIGURAS

EN EL TEXTO

Fig. 1: Procesamiento del Kit del Test Rápido Anigen para *E. canis*.----- **Pag. 35**

Fig. 2: Resultado positivo a *E. canis*. Presencia de dos bandas de color (“T” y “C”) en la ventana de resultado.----- **Pag. 35**

Fig. 3: Toma de muestra de sangre de la vena cefálica. -----**Pag. 36**

EN LOS ANEXOS

Fig. 4: Evaluación de signos clínicos. Medición de temperatura. ----- **Pag.69**

Fig. 5: Epistaxis en uno de los pacientes. -----**Pag.69**

Fig. 6: Toma de muestra de sangre de la vena cefálica para hemograma--- **Pag.70**

Fig. 7: Aplicación de dipropionato de imidocarb vía subcutánea. ----- **Pag. 70**

Fig. 8: Mórula basofílica en linfocito. ----- **Pag. 71**

Fig. 9: Cuerpos elementales en linfocito. ----- **Pag. 71**

CAMBIOS HEMATOLÓGICOS EN CANINOS POSITIVOS A *Ehrlichia canis* TRATADOS CON DIPROPIONATO DE IMIDOCARB

Fiorella Alejandra, Carrión Herrera

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar los cambios hematológicos en caninos positivos a *Ehrlichiosis canina* tratados con dipropionato de imidocarb. De un total de 50 perros con signos compatibles con la enfermedad, se seleccionaron 10 caninos positivos mediante la prueba con el Kit del Test Rápido Antígeno para *E. canis*. A estos 10 caninos se les realizó tres hemogramas, al inicio y cada 15 días. El tratamiento se realizó con dipropionato de imidocarb (Imidox® 120) a dosis de 5-7mg/kg cada 15 días, vía SC en la zona dorsal, se aplicaron dos dosis a cada canino. Antes de iniciar el tratamiento, los 10 caninos presentaron trombocitopenia y anemia, disminuyendo en la segunda y tercera muestra. Del mismo modo 05 de ellos presentaron pancitopenia al inicio, lo cual disminuyó a lo largo del tratamiento y en 02 caninos se encontró mórula intracitoplasmática antes del tratamiento. En el tercer hemograma, todos los caninos presentaron signos de curación de la Ehrlichiosis, en 01 de ellos se observó inclusiones citoplasmáticas y 07 aún presentaron trombocitopenia. Se observó que la media del hematocrito, hematíes y hemoglobina, se encontraron por debajo de lo normal en los tres hemogramas, reflejando anemia durante todo el tratamiento; la media de las plaquetas en el segundo hemograma se encontró dentro de lo normal. De acuerdo al análisis de varianza, se observó que no existe diferencia significativa ($p > 0.05$) en el hematocrito, hemoglobina y leucocitos; mientras que en los hematíes y plaquetas, sí existe diferencias significativas ($p < 0.05$). El presente estudio permitió confirmar las alteraciones hematológicas que produce la *E. canis* y el efecto del dipropionato de imidocarb en el tratamiento de Ehrlichiosis canina.

Palabras claves: Pancitopenia, trombocitopenia, anemia, inclusiones citoplasmáticas.

HEMATOLOGICAL CHANGES IN POSITIVE CANINES TO *Ehrlichia canis* TREATED WITH IMIDOCARB DIPROPIONATE

Fiorella Alejandra, Carrión Herrera

ABSTRACT

The objective of the present study was to evaluate the hematological changes in canines positive to canine Ehrlichiosis treated with imidocarb dipropionate. Of a total of 50 dogs with signs compatible with the disease, 10 positive canines were selected by the test with the Kit of the Rapid Anigen Test for *E. canis*. To these 10 dogs, three blood tests were performed, at the beginning and every 15 days. The treatment was performed with imidocarb dipropionate (Imidox® 120) at a dose of 5-7mg / kg every 15 days, via SC in the dorsal area; two doses were applied to each canine. Before starting treatment, the 10 dogs showed thrombocytopenia and anemia, decreasing in the second and third samples. In the same way, 05 of them presented pancytopenia at the beginning, which decreased during the treatment and in 02 canines an intracytoplasmic morula was found before treatment. In the third hemogram, all the canines showed signs of healing of Ehrlichiosis, in 01 of them cytoplasmic inclusions were observed and 07 still presented with thrombocytopenia. It was observed that the mean of the hematocrit, red blood cells and hemoglobin, were below normal in the three blood count, reflecting anemia throughout the treatment; the mean of the platelets in the second blood count was within normal. According to the analysis of variance, it was observed that there is no significant difference ($p > 0.05$) in the hematocrit, hemoglobin and leukocytes; while in the red cells and platelets, there are significant differences ($p < 0.05$). The present study allowed confirming the hematological alterations produced by *E. canis* and the effect of imidocarb dipropionate in the treatment of canine Ehrlichiosis.

Key words: Pancytopenia, thrombocytopenia, anemia, cytoplasmic inclusions.

I. INTRODUCCIÓN

La ehrlichiosis canina es una enfermedad causada por el agente *Ehrlichia canis* y es transmitido por un vector artrópodo, *Rhipicephalus sanguineus* o garrapata parda del perro **(Parnell, 2004)**.

Existen muchas enfermedades transmitidas por garrapatas tanto a animales como a humanos en todo el mundo. Entre las principales se encuentran aquellas producidas por rickettsias del género *Ehrlichia*, dentro del género *Ehrlichia*, se encuentran incluidas las especies *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. ruminantium* y *E. muris* **(Breitschewerdt, 1995)**.

La sintomatología asociada a la ehrlichiosis canina es muy inespecífica, habiéndose llegado a identificar más de 50 signos clínicos diferentes asociados a esta patología **(Sainz, 1996)**. La ehrlichiosis canina es una enfermedad aguda mortal **(Merchant & Paiker, 1998)**. Entre la signología clínica destacan la fiebre, diarrea, erupciones cutáneas papuloeritematosas en axilas, ingles, abdomen y mucosas **(Horst-Joachim, 1981)**; así mismo, es manifiesta la depresión, anorexia, pérdida de peso, anemia, leucopenia moderada, trombocitopenia, epistaxis, hemorragias retinales, linfadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, edema de miembros y trastornos del sistema nervioso central **(Green, 1998)**; **(Nelson, et al., 2000)**; **(Shaw & Irwin, 2001)**. Sin embargo, la fase subclínica es la más frecuente y se caracteriza

por trombocitopenia variable y persistente, leucopenia y anemia en ausencia de signos clínicos **(Rodríguez & Bolio, 2003)**.

Entre los fármacos eficaces frente a estos agentes destacan las tetraciclinas, el dipropionato de imidocarb, la amicarbacida y el cloranfenicol **(Neer & Harrus, 2006)**. Cada vez se está dando más importancia a estas enfermedades en la especie canina, tanto por los efectos que pueden tener sobre el animal como por su potencial papel zoonótico, que viene ligado al estrecho contacto entre estos animales y sus dueños.

Por estas razones el presente estudio estuvo orientado a establecer las variaciones en los parámetros hematológicos de caninos con Ehrlichiosis canina y tratados con dipropionato de imidocarb.

Problema general:

¿Se producen cambios hematológicos en los caninos positivos a ***Ehrlichia canis*** tratados con dipropionato de imidocarb?

Problemas específicos:

¿Qué alteraciones se producen en las células sanguíneas de la serie blanca de los pacientes positivos a ***Ehrlichia canis***?

¿Qué alteraciones se producen en las células sanguíneas de la serie roja de los pacientes positivos a ***Ehrlichia canis***?

¿Qué alteraciones se producen en las células sanguíneas de la serie plaquetaria de los pacientes positivos a ***Ehrlichia canis***?

¿Cuál es la efectividad del dipropionato de imidocarb en los pacientes positivos a ***Ehrlichia canis***.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 REVISIÓN DE ESTUDIOS REALIZADOS

2.1.1 Estudios Internacionales

En un estudio con el objetivo de determinar la frecuencia de Ehrlichiosis canina e identificar las principales alteraciones hematológicas asociadas a su presencia en perros domésticos atendidos en consulta privada en la ciudad de Cardel, Municipio de la Antigua, Veracruz, se encontró una frecuencia del 5% de casos positivos a *Ehrlichia spp.* en animales con un rango de edad de 2 meses - <4 años siendo los principales hallazgos hematológicos identificados en los animales afectados anemia normocítica normocrómica y normocítica hipocrómica, trombocitopenia y monocitosis; adicionalmente, se detectó un 5% de perros positivos a *Babesia spp.* Como resultado de la clasificación taxonómica, el 100% de las garrapatas correspondió a *R. sanguineus*. La presente investigación permitió conocer que la ciudad de Cardel, Ver., es un área enzootica a esta enfermedad. **(Ortega Ortiz, 2005)**

En otro estudio, se identificó un 15% de animales con mórulas en linfocitos y monocitos clasificándolos en la fase aguda de la infección, se encontraron 38 casos con trombocitopenia de los cuales, el 12% fueron seropositivos y de éstos, el 50% presentó anemia normocítica normocrómica. Nueve animales seropositivos fueron negativos a frotis y se clasificaron en la etapa subclínica de la enfermedad. Solamente se tuvieron tres perros en fase crónica

positivos a frotis y a serología de los cuales, dos presentaron epistaxis y uno petequias abdominales difusas. **(Hernández Ferruz, 2006)**

2.1.2 Estudios Nacionales

En el 2002 se encontró una seroprevalencia de 16.5 % en Lima Metropolitana en caninos de distritos colindantes a zonas con aguas naturalmente estancadas (Chorrillos, La Molina y San Juan de Miraflores) en los meses de febrero a mayo del 2001 **(Adrianzen, et al., 2003)** y en 2006 en Sullana - Piura se encontró una seroprevalencia de hasta 76% **(San Miguel, 2006)**.

8.1.3 Estudios Regionales

En otro estudio con el objetivo de determinar la frecuencia y factores asociados a la infección por Ehrlichia canis en perros, se recolectaron muestras de sangre de 150 perros infestados con garrapatas en 10 consultorios veterinarios de la ciudad de Huánuco en Perú, los perros fueron seleccionados al azar sin distinción de raza, edad ni sexo. Se detectó anticuerpos contra Ehrlichia canis mediante inmunoensayo cromatográfico. El 51,3% de perros estuvieron infectados por Ehrlichia canis. En el análisis multivariado se encontraron asociados a la presencia de Ehrlichia canis, el mal estado de salud del perro ($p=0,049$), un promedio mayor de infestación por garrapatas ($p=0,018$), perros de edad adulta ($p=0,038$). La frecuencia de Ehrlichia canis en perros de esta ciudad es alta. Se recomienda el control de la garrapata marrón del perro (*Rhipicephalus*

sanguineus) vector de la Ehrlichia canis. **(Huerto-Medina & Dámaso-Mata, 2015)**

En otro estudio, con el objetivo de evaluar signos clínicos, identificar las alteraciones hematológicas más frecuentes y observar inclusiones intracitoplasmáticas en frotices sanguíneos de pacientes positivos a Ehrlichiosis canina (Kit del Test Rápido Anigen) en la ciudad de Huánuco, de los 50 caninos muestreados, 10 resultados positivos a *Ehrlichia canis*, de los cuales el 100% presentó una o más alteraciones en el hemograma. La alteración más frecuente fue la anemia, un bajo porcentaje presentó tricitopenia y ningún paciente presentó pancitopenia; además se identificó leucopenia en varios pacientes y no se observó mórulas intracitoplasmáticas en ninguno de los casos. Se concluye que el 50% de los perros estudiados presentaron leucopenia, neutropenia y eosinopenia y el otro 50% presentaron anemia y leucopenia; asimismo la trombocitopenia no fue el hallazgo más común en los perros positivos a Ehrlichia canis y las ptequias con equimosis fueron signos clínicos que se presentaron solo en el 40% de ellos. **(Sifuentes Tocas, 2014)**

2.2 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.2.1 Etiología y Clasificación Taxonómica

La Ehrlichiosis monocítica canina (CME) es una enfermedad grave y a veces fatal transmitida por garrapatas del género *Rhipicephalus sanguineus* (Ewing, 1969); (Skotarczak, 2003). El agente etiológico es *Ehrlichia canis*, una bacteria Gram negativa, intracelular obligada perteneciente a la familia Anaplasmataceae, orden Rickettsiales (Dumler, et al., 2001) que invade y se desarrolla en los monocitos caninos y los macrófagos.

En un principio la etiología de este proceso creó confusión, por lo que recibió diversos nombres, como rickettsiosis canina, fiebre hemorrágica canina, enfermedad del perro rastreador, tifus de la garrapata canina, desorden hemorrágico de Nairobi, entre los que el más aceptado fue el de “pancitopenia tropical canina”, siendo estos nombres que representan diferentes aspectos de una misma enfermedad (Warner & Harrus, 2000). Aunque finalmente se confirmó que el agente causal de aquella patología era *E. canis* (Huxoll , et al., 1969). A finales de los años 80 se produjo un nuevo repunte en la importancia que se daba a esta enfermedad debido a la descripción de la infección por *E. canis* en el hombre, aunque posteriormente se determinó que aquellos casos en medicina humana estaban causados por otra especie ehrlichial, *E. chaffeensis* (Maeda, et al., 1998); (Dawson, et al., 1991); (Neer & Harrus, 2006).

El género Ehrlichia se designó como tal en 1945 en honor a Paul Ehrlich **(Moshkovski, 1945); (Silverstein, 1998)**. *Ehrlichia canis* fue descrita por otros autores, aunque fue denominada *Rickettsia canis*. Estos autores también describen en 1936 *E. bovis* con la denominación *Rickettsia bovis*. **(Donatien & Lestoquard, 1935)**. Parece ser que *E. phagocytophila* fue descrita por otro autor como *Cytoecetes microciti*; sin embargo no existe material original ni cultivos que verifiquen su identidad **(Tyzzer, 1938)**. Con posterioridad se han ido describiendo otras especies *Neorickettsia helminthoeca* **(Philip, et al., 1953)**, *E. sennetsu* **(Misao & Kobayashi, 1955)**, *E. equi* **(Lewis, et al., 1975)**, *E. platys* **(French & Harvey, 1983)**, *E. risticii* **(Holland, et al., 1985)**, *E. chaffeensis* **(Anderson, et al., 1991)**, *E. ewingii* **(Anderson, et al., 1992)** y *E. muris* **(Wen, et al., 1995)**.

2.2.2 Distribución en el Perú

En Lima Perú, se encontró el 16,50% de perros positivos a Ehrlichiosis en los distritos de Chorrillos, La Molina y San Juan de Miraflores, que constituye una cifra inicial de la situación de la Ehrlichiosis canina en nuestro país **(Adrianzen, et al., 2003)**.

También en Lima se reportaron caninos seropositivos en los siguientes distritos: Santa Anita, Callao, San Juan de Miraflores, San Juan de Lurigancho, Comas, San Martín de Porras, Chorrillos, la Molina y San Bartolo **(Barrios, et al., 2013)**. Además se cuentan con los datos de una población canina positivo a ehrlichiosis canina,

proveniente de distintos distritos de Lima, los cuales son: Ate, Santiago de Surco, San Juan de Lurigancho, Chaclacayo, Lurín, El Agustino, Santa Anita, Lima Cercado, Villa el Salvador, Callao, La Victoria, San Luis, Villa María del triunfo, Surquillo, La Molina, San Juan de Miraflores, San Borja, Ancón, Los Olivos y Puente Piedra **(Contreras, et al., 2006)**.

2.2.3 Ehrlichiosis Humana

Históricamente, fue en 1953 cuando se identificó la primera especie de Ehrlichia capaz de producir enfermedad en humanos; concretamente, fue en Japón y se trataba de *Ehrlichia sennetsu*, actualmente *Neorickettsia sennetsu* **(Misao & Kobayashi, 1955)**.

Si bien inicialmente se pensaba que el agente causal de esta nueva ehrlichiosis era *E. canis*, en 1990 Dawson y colaboradores consiguieron aislar al agente etiológico de esta enfermedad de un paciente con sintomatología leve en Fort Chaffee **(Dawson, et al., 1991)**. El agente fue caracterizado a través de análisis de secuencia del gen 16S rRNA y se denominó *E. chaffeensis* **(Anderson, et al., 1991)**. Desde entonces esta enfermedad considerada como anecdótica ha ido cobrando importancia al diagnosticarse en cada vez más pacientes afectados por infestaciones por garrapatas, no sólo en Estados Unidos sino en otras regiones del mundo. De 1985 a 1990 se examinaron 237 pacientes seropositivos a *E. canis* o *E. chaffeensis* en 21 estados de Norteamérica **(Fishbein, et al., 1994)**. Se han diagnosticado serológicamente casos de Ehrlichiosis monocítica

humana (EMH) en Portugal **(Morais, et al., 1991)**, Mali **(Uhaa, et al., 1992)**, y China **(Wen, et al., 2003)**.

En 1990 se observó que los monocitos humanos son susceptibles de infección por *E. canis*, por lo que se consideró posible la infección de personas por *E. canis* **(Ristic, et al., 1990)**. Con posterioridad, *E. canis* se ha aislado de una persona sana, un veterinario en Venezuela **(Pérez, et al., 1996)**, comprobándose genéticamente la identidad de esta Ehrlichia **(Unver, et al., 2001)**

2.2.4 Transmisión y ciclo biológico de la garrapata

La Ehrlichiosis canina es causada principalmente por el agente *Ehrlichia canis* y es transmitido por un vector artrópodo, *Rhipicephalus sanguineus* o garrapata parda del perro **(Parnell, 2004)**.

En el perro las garrapatas adultas se encuentran fundamentalmente en las orejas, a lo largo de la nuca y en los espacios interdigitales. Las larvas y ninfas se suelen encontrar en las áreas de pelo largo del cuello y en infecciones masivas se pueden encontrar todos los estadios evolutivos en la mayoría de las regiones corporales **(Hoskins, 1991)**.

Las garrapatas son parásitos externos pertenecientes taxonómicamente al suborden *Metastigmata*, orden *Parasitiformes*, subclase *Acari*, clase *Arachnida*, subphylum *Chelicerata*, phylum *Artropoda*. Existen dos familias: *Ixodidae* o garrapatas duras y *Argasidae* o garrapatas blandas **(Hoskins & Cupp, 1988)**.

Uno de los principales grupos de agentes patógenos, con desconocido potencial zoonótico, de los que las garrapatas son vectores son los agentes ehrlichiales. Siendo las garrapatas de la familia *Ixodiade* las principalmente relacionadas con la transmisión de estas enfermedades **(Kidd & Breitschwerdt, 2003)**.

Rhipicephalus sanguineus o garrapata marrón del perro se encuentra distribuida mundialmente, es vector entre otros agentes de *Ehrlichia canis* y *Anaplasma platys*, por ello la ehrlichiosis canina es una enfermedad de distribución mundial. Las garrapatas vectores de *Ehrlichia ruminantium* pertenecen a diversas especies de *Amblyoma* que sólo se encuentran en África, de ahí que la enfermedad del corazón de agua de los rumiantes se encuentre limitada a ese área geográfica **(Bezuidenhout, 1987); (Walker & Olwage, 1987); (Camus & Barre, 1987); (Deem, 1998)**.

Las garrapatas son ectoparásitos hematófagos obligados, cada uno de sus estadios evolutivos necesitan sangre como fuente nutritiva y en los adultos es necesaria para la producción de esperma y huevos **(Cupp, 1991)**. Las garrapatas presentan cuatro estados evolutivos en su ciclo vital: huevo, larva hexápoda, ninfa octópoda y adulto, las dos últimas son las más importantes como vectores de enfermedad **(Kidd & Breitschwerdt, 2003)**. La transformación entre un estado evolutivo y otro requiere de una o más mudas y puede necesitar de uno, dos o más huéspedes, esto tiene su importancia a la hora de su función como vector de enfermedades.

Las garrapatas inciden la piel del hospedador con el par de quelíceros y posteriormente insertan el hipostoma en la herida y lo hacen penetrar en la piel hasta llegar a los capilares sanguíneos que laceran produciendo un pequeño hematoma desde el que se alimentan **(Cupp, 1991)**. El anclaje de la garrapata al hospedador depende de sus partes bucales, éstas son más o menos grandes dependiendo de la especie, en general las garrapatas con partes bucales más pequeñas producen una sustancia cementante que ancla estrechamente la garrapata al hospedador **(Binnington & Kemp, 1980)**. Las garrapatas inyectan secreciones salivares que contienen sustancias que ayudan a penetrar en la piel del huésped además de alterar localmente la hemostasia y producir una reacción inflamatoria local que facilita la nutrición de la garrapata desde la lesión producida **(Tatchell & Moorhouse, 1970); (Balashov, 1972); (Ribeiro, et al., 1985); (Ribeiro, 1987)**.

La garrapata ingresa los patógenos en su organismo al alimentarse de un hospedador infectado, éstos llegan al epitelio intestinal y penetran en la cavidad corporal de la garrapata (el hemocele) acompañados del agua y de los iones en exceso que son aprovechados por las glándulas salivares para formar la saliva que será de nuevo inoculada, en ese o en otro hospedador, permitiendo la transmisión de los agentes infecciosos ingeridos con la comida **(Tatchell, 1967); (Tatchell, 1969); (Sauer, et al., 1986)**.

Existe una transmisión transestadial de los patógenos vehiculizados por las garrapatas, de tal manera que una infección

adquirida en el estadio de ninfa se mantendrá hasta el adulto, pudiendo infectar a más de un huésped a lo largo de su desarrollo **(Cupp, 1991)**. La transmisión transovárica, desde la garrapata hembra a su progenie, no parece jugar un papel importante en la transmisión natural de las enfermedades ehrlichiales. Así, mientras Donatien y Lestoquard en 1937 indicaban la existencia de transmisión transestadial y transovárica de *E. canis* en *R. sanguineus*, estudios posteriores demuestran que la transmisión es exclusivamente transestadial **(Groves, et al., 1975)**; **(Smith, et al., 1976)**.

Las garrapatas son longevas y son capaces de mantenerse vivas, sin alimentarse, por periodos prolongados en cualquiera de sus estadios de desarrollo. En general el desarrollo de las garrapatas viene favorecido por climas cálidos, ya que no son capaces de soportar condiciones extremas de frío o humedad, sin embargo pueden buscar protección en casas, madrigueras, perreras, etc., pudiendo sobrevivir en climas fríos **(Kidd & Breitschwerdt, 2003)**.

2.2.5 Cuadro clínico

La sintomatología asociada a la ehrlichiosis canina es muy inespecífica, habiéndose llegado a identificar más de 50 signos clínicos diferentes asociados a esta patología **(Sainz, 1996)**.

Se describen clásicamente tres fases de la enfermedad: aguda, subclínica y crónica. Estas fases han sido descritas en las infecciones experimentales, sin embargo, en la infección natural no son fácilmente distinguibles entre sí **(Woody & Hoskins, 1991)**.

Una vez que se ha producido la entrada de *Ehrlichia spp.* en el organismo, el periodo de incubación de la enfermedad viene a durar de 9 a 14 días, tras los cuales comienzan a aparecer las primeras manifestaciones de la enfermedad que se corresponden en el tiempo con la fase aguda de la enfermedad. Ésta suele durar de 4 a 7 semanas. La presencia de garrapatas debería observarse en esta fase; sin embargo, no es un signo constante y sólo se ha constatado en un 40% de los animales afectados **(Troy, et al., 1980); (Greene, et al., 1985)**. Por supuesto el contacto con garrapatas es imprescindible para el desarrollo de la enfermedad, por lo que en zonas endémicas realizar una buena anamnesis demandando información sobre el contacto con los vectores es fundamental **(Woody & Hoskins, 1991); (Breitschewerdt, 2003)**.

Tras la fase aguda se presenta la fase subclínica, caracterizada por la ausencia de sintomatología. Su duración en infecciones naturales puede ser de hasta 5 años **(Codner & Farris-Smith, 1986)**. Durante la misma el animal puede superar la enfermedad **(Greene & Harvey, 1984); (Hibler, et al., 1986)** o progresar en un momento dado hacia la fase crónica **(Buhles, et al., 1974); (Greene & Harvey, 1984)**, que puede conducirle a la muerte **(Buhles, et al., 1974)**.

El cuadro clínico más frecuente (en el 75% de los casos) es la aparición de sintomatología general inespecífica **(Sainz, et al., 1996)**. Entre los signos generales se puede detectar fiebre, apatía, decaimiento, anorexia o apetito caprichoso, pérdida de peso, linfadenomegalia, esplenomegalia **(Huxsoll, et al., 1970); (Troy, et al.,**

1980); (Greene & Harvey, 1984); (Kuehn & Gaunt, 1985); (Greene, et al., 1985); (Breitschwerdt, et al., 1987); (Waddle & Littman, 1988); (Sainz, et al., 1996). También puede aparecer edema de extremidades o de escroto **(Huxsoll, et al., 1970); (Woody & Hoskins, 1991); (Breitschewerdt, 1995).**

Las manifestaciones respiratorias, oculares y cutáneas son las siguientes en frecuencia de presentación, apareciendo en un 35- 40% de los casos **(Sainz, 1996).** Estos signos suelen ser más habituales en la fase crónica, aunque también se han descrito en la fase aguda **(Huxsoll, et al., 1970); (Codner, et al., 1985); (Gelatt, 1991).**

Los signos oftalmológicos suelen ser más frecuentes en la fase crónica de la enfermedad, habiéndose descrito uveitis anterior, fotofobia, conjuntivitis, opacidad corneal e hipema. Más raramente se puede presentar retinitis difusa, desprendimiento de retina, hemorragia subretiniana y neuritis óptica **(Troy, et al., 1980); (Hoskins, et al., 1983); (Troy & Forrester, 1990).** Se ha descrito también la aparición de ceguera aguda en casos de ehrlichiosis monocítica canina **(Gould, et al., 2000).** Estos cuadros oftalmológicos graves parecen estar asociados a la hiperviscosidad sanguínea secundaria a la gammapatía monoclonal presente en algunos casos de ehrlichiosis **(Harrus, et al., 1998c).**

Si bien la única sintomatología cutánea relacionada con la ehrlichiosis hasta hace poco tiempo era la aparición de equimosis y petequias **(Troy, et al., 1980); (Waddle & Littman, 1988); (Perille & Matus, 1991); (Sainz, 1996)** describe una incidencia relativamente

elevada de problemas cutáneos asociados a la ehrlichiosis, que pueden variar desde la mala calidad del pelo hasta la aparición de dermatitis alopécicas con eritema y descamación que remiten tras el tratamiento; lesiones semejantes han sido descritas por otros autores **(Price, et al., 1987); (Sagredo, et al., 1994)**

La frecuencia de presentación de hemorragias se estima en un 35% **(Kuehn & Gaunt, 1985); (Waddle & Littman, 1988); (Sainz, et al., 1996)**, si bien algunos estudios refieren incidencias más altas **(Troy, et al., 1980)** y otros, más bajas **(Price, et al., 1987)**. El signo hemorrágico más frecuente (en el 70% de los casos con hemorragias) es la epistaxis **(Price, et al., 1987); (Troy & Forrester, 1990); (Sainz, et al., 1996)**. Otros signos hemorrágicos que pueden aparecer son petequias, equimosis, hematoquecia, hematuria o hemorragia subconjuntival. También ha sido descrita la aparición de hematomas tras la extracción sanguínea o la inyección de fármacos **(Troy, et al., 1980)**.

A nivel neurológico se ha observado la aparición de episodios de ataxia, síndromes de neurona motora superior e inferior, hiperestesia generalizada, polineuropatía periférica, e incluso **convulsiones (Troy, et al., 1980); (Greene & Harvey, 1984); (Hibler, et al., 1986); (Maretzki, et al., 1994); (Meinkoth & Clinkenbeard, 2000); (Sainz, 1996); (Hernández & Lorente, 2003)**.

Los signos digestivos suelen ser infrecuentes, limitándose a la aparición de hematemesis y de sangre en heces en animales con tendencias hemorrágicas **(Hildebrant, et al., 1973); (Woody &**

Hoskins, 1991), aunque más recientemente se han descrito procesos diarreicos de intestino grueso (**Sainz, 1996**).

2.2.6 Alteraciones hematológicas

La alteración hematológica más frecuentemente descrita en la Ehrlichiosis canina es la trombocitopenia, habiendo sido muy empleada su presencia como dato previo para la sospecha de Ehrlichiosis en perros (**Woody & Hoskins, 1991**). La trombocitopenia es casi un factor constante en la infección por *Ehrlichia*, apareciendo a los 15-20 días post-infección y pudiendo persistir durante todas las fases de la enfermedad (**Troy, et al., 1980**); (**Greene, et al., 1985**); (**Kuehn & Gaunt, 1985**); (**Codner & Farris-Smith, 1986**); (**Breitschwerdt, et al., 1987**); (**Waddle & Littman, 1988**); (**Davoust, et al., 1991a**); (**Harrus, et al., 1997**). Sin embargo, se han descrito casos de ehrlichiosis sin trombocitopenias (**Woody & Hoskins, 1991**); (**Frank & Breitschwerdt, 1999**). La patogenia de la trombocitopenia es compleja y multifactorial, participando mecanismos inmunológicos y no inmunológicos que producen una disminución de la producción y un aumento de la destrucción de plaquetas (**Weisiger, et al., 1975**); (**Harrus, et al., 1996b**); (**Grindem, et al., 1999**).

La trombocitopenia es generada por una disminución de la vida media plaquetaria más que por un descenso en la producción de **plaquetas** (**Reardon & Pierce, 1981**). En esta fase llega incluso a observarse un incremento de la trombopoyesis (**Waner, et al., 1995**), mientras que, en la fase crónica de la enfermedad, la principal causa de trombocitopenia sería la hipoplasia de médula ósea (**Woody & Hoskins, 1991**).

La fase aguda de la Ehrlichiosis puede cursar con anemia producida por la destrucción acelerada de eritrocitos por mecanismos inmunológicos **(Buhles, et al., 1974); (Reardon & Pierce, 1981)**. En esta fase la anemia normalmente es regenerativa **(Woody & Hoskins, 1991)** ya que la médula ósea suele ser hipercelular **(Buhles, et al., 1975)**. Un elevado número de perros con anemia regenerativa serán positivos al test de Coombs, lo cual debe ser tenido en cuenta para no incurrir en errores diagnósticos **(Greene, et al., 1985)**. Se ha descrito la existencia frecuente de anemia en animales con Ehrlichiosis sintomáticos **(Troy, et al., 1980); (Kuehn & Gaunt, 1985); (Waddle & Littman, 1988)**. Otros autores que han incluido en su estudio animales sintomáticos y asintomáticos reflejan una incidencia de anemia ligeramente inferior **(Sainz, 1996)**.

Durante la fase subclínica, el recuento de eritrocitos generalmente se normaliza **(Buhles, et al., 1974)**, aunque se pueden encontrar casos con ausencia de sintomatología clínica y presencia de alteraciones hematológicas **(Codner & Farris-Smith, 1986)**. En la fase crónica, la anemia será no regenerativa debido a la destrucción continuada de eritrocitos, la pérdida crónica de sangre y la existencia de hipoplasia o aplasia medular **(Hildebrant, et al., 1973); (Buhles, et al., 1974); (Woody & Hoskins, 1991); (Makinde & Bobade, 1994)**.

El recuento de leucocitos en sangre es variable, encontrando inicialmente una ligera leucopenia **(Buhles, et al., 1974); (Reardon & Pierce, 1981)** debida al secuestro de leucocitos motivado por procesos inmunológicos e inflamatorios **(Ristic, et al., 1990)**. Esta leucopenia puede transformarse posteriormente en leucocitosis **(Hibler, et al., 1986)**. Se ha descrito una inversión de la fórmula leucocitaria en perros con Ehrlichiosis, con presentación de una neutropenia y

una linfocitosis relativa **(Sainz, 1996)**, también se ha reseñado la existencia de linfocitosis granular **(Weiser, et al., 1991); (Hebb, et al., 2003)**.

Estas citopenias (anemia, leucopenia, trombocitopenia) son mucho más graves en la fase crónica y se suelen asociar a una hipoplasia medular; habiéndose observado incluso la aparición de aplasia medular completa con cuadro severo de pancitopenia que desemboca en la muerte del perro **(Hildebrant, et al., 1973); (Buhles, et al., 1974); (Waddle & Littman, 1988); (Makinde & Bobade, 1994)**.

2.2.7 Diagnóstico

2.2.7.1 Diagnóstico Clínico

Tal y como se ha abordado previamente, el cuadro clínico de la Ehrlichiosis canina es totalmente inespecífico: depresión, letargia, pérdida de peso, anorexia, fiebre, linfadenomegalia **(Huxsoll, et al., 1970); (Greene & Harvey, 1984); (Breitschwerdt, et al., 1987); (Waddle & Littman, 1988); (Troy, et al., 1980); (Kuehn & Gaunt, 1985); (Greene, et al., 1985); (Sainz, 1996)**. Estos signos clínicos pueden aparecer en numerosas enfermedades y no siempre aparecen conjuntamente en el curso de la Ehrlichiosis canina. Por otro lado, el cuadro clínico de la Ehrlichiosis también varía en función del animal y de la fase de la enfermedad.

La aparición de cuadros hemorrágicos como epistaxis, petequias en piel o mucosas, melena, hematuria, hipema o hemartrosis hacen más probable la inclusión de la Ehrlichiosis en un listado de diagnósticos diferenciales; sin embargo, esta sintomatología hemorrágica se presenta en menos de la mitad de los perros con Ehrlichiosis **(Troy & Forrester, 1990)**.

La detección de garrapatas en la exploración o el conocimiento de una infestación previa en un animal enfermo, o incluso sano, es suficiente para sugerir una probable infección por *Ehrlichia* spp, en especial, en áreas con una alta tasa de prevalencia **(Keefe, et al., 1982); (Garris, 1991); (Woody & Hoskins, 1991).**

Así pues, el cuadro clínico puede sugerir la presencia de Ehrlichiosis, si bien no existen signos patognomónicos de la enfermedad. En cualquier caso, el análisis de la sintomatología clínica es fundamental para, en su caso, poner en marcha las pruebas encaminadas al diagnóstico de esta enfermedad.

2.2.7.2 Diagnóstico Hematológico

Los resultados de pruebas como la hematología y la bioquímica sanguínea pueden ayudar al diagnóstico de Ehrlichiosis canina. Entre los hallazgos que nos pueden hacer sospechar de la presencia de esta enfermedad se encuentra la trombocitopenia. Es éste el hallazgo más frecuente en perros con Ehrlichiosis canina, apareciendo a los 15-20 días pos-infección y pudiendo perdurar durante todas las fases de la enfermedad. **(Lorente, 2004).** Sin embargo, si los datos clínicos sugieren Ehrlichiosis, no se debe excluir el diagnóstico diferencial aunque no haya trombocitopenia.

Examen Microscópico Del Agente Etiológico

Frotis Directo es un extendido sanguíneo en un portaobjetos cuyo objetivo es la evaluación microscópica de cuerpos de inclusión, en frotis sanguíneos, resulta una técnica rápida, sencilla y económica; sin embargo, aproximadamente, solo en un 4% de los casos agudos es posible demostrar la mórula intracitoplasmática de *E. canis* **(Waner & Harrus, 2000).**

Ocasionalmente, las mórulas pueden visualizarse tanto en líquido sinovial como en el cefalorraquídeo **(Domínguez, 2011)**.

2.2.7.3 Diagnóstico Serológico

Las técnicas serológicas son las pruebas diagnósticas más utilizadas ante una infección por Ehrlichia. Estas técnicas no detectan el organismo causal, sino anticuerpos producidos frente a éste. **(Lorente, 2004)**.

Los títulos elevados de anticuerpos se pueden observar tras la exposición al agente, durante la fase aguda, sub clínica 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 **(Cohn, 2003)**.

2.2.7.4 Diagnóstico Diferencial

Debido a la gran variedad de signos clínicos con los que cursa la ehrlichiosis, el diagnóstico diferencial debe incluir numerosas patologías. Sin embargo, la leishmaniosis, en áreas geográficas como la nuestra, es la enfermedad con la que más frecuentemente se puede confundir, debido a la similitud de muchos de sus signos: hemorragias, apatía, pérdida de peso, linfadenopatía, uveitis, hiperproteinemia con hiperglobulinemia, artritis, etc. **(Sainz, 1996)**. También se debe diferenciar de otras enfermedades transmitidas por garrapatas como la babesiosis o la hepatozoonosis.

Se basa en manifestaciones tales como fiebre, anorexia, descarga nasolagrimal, epístaxis y presencia del vector infestando al enfermo. Se asocia

con enfermedades sistémicas como hemorragia gastrointestinal, hepatopatía, pancreatitis aguda, hipertensión sistémica, septicemia y CID, neoplasia, hipoadrenocorticismo y fiebre maculosa de las Montañas Rocosas.

Enfermedades que cursan con trombocitopenia o con sintomatología hemorrágica en la práctica clínica, ej., intoxicación por estrógenos o con warfarina, otras como la babesiosis, el distemper, la hepatitis infecciosa viral canina, la leptospirosis y la hepatozoonosis.

Enfermedades inmunológicas como las coagulopatías inmunomediadas y el lupus eritematoso sistémico o neoplásicas tales como el mieloma y la leucemia linfocítica crónica.

2.2.8 Kit del Test Rápido Antígeno para *E. canis* Ab

El kit de prueba Antígeno Rápido *E. canis* Ab es un inmunoensayo cromatográfico para la detección cualitativa de anticuerpos de *Ehrlichia canis* en suero, plasma o sangre total canina. El kit de prueba Antígeno Rápido *E. canis* Ac tiene las letras "T" y "C" como línea de prueba y línea control respectivamente sobre la superficie del dispositivo. Estas dos líneas no son visibles en la ventana de resultados antes de la aplicación de cualquier muestra. La línea control es usada como control del procedimiento, y debe aparecer siempre, si el procedimiento de prueba es realizado correctamente y los reactivos de prueba están funcionando. Una línea de prueba púrpura aparecerá en la ventana de resultados si en la muestra hay presencia de anticuerpos contra *E. canis*. Los antígenos de *E. canis* especialmente seleccionados son usados en la banda de prueba como materiales de detección y captura. Estos permiten al kit de prueba Antígeno Rápido *E. canis* Ac

identificar los anticuerpos de *Ehrlichia canis* en muestras de suero, plasma o sangre total canina con una alto grado de exactitud. La prueba tiene una sensibilidad del 97.6 % y especificidad del 99.0 %.

2.2.9 Tratamiento

Entre los fármacos eficaces frente a estos agentes destacan las tetraciclinas, el dipropionato de imidocarb, la amicarbacida y el cloranfenicol **(Neer & Harrus, 2006)**. Se recomienda comenzar el tratamiento lo más pronto posible, ya que muchas de las complicaciones o alteraciones que se producen en el curso de la fase crónica de la Ehrlichiosis canina hacen que sea más complicada la recuperación del animal **(Woody & Hoskins, 1991); (Mylonakis, et al., 2003)**.

La tetraciclina y los antibióticos de su familia han sido tradicionalmente los fármacos efectivos empleados para el tratamiento de la Ehrlichiosis **(Huxsoll, et al., 1970); (Buhles, et al., 1974)**. Aunque la tetraciclina y la oxitetraciclina siguen manteniendo su eficacia, son la doxiciclina y la minociclina los fármacos de este grupo más empleados en la actualidad, debido a su excelente absorción y a su sencilla administración una vez al día **(Shaw & Rubin, 1986); (Troy & Forrester, 1990); (Neer, et al., 2002)**, en comparación con la dosificación de las otras tetraciclinas cada 8 horas y en ayunas. Además, la oxitetraciclina puede ser nefrotóxica, mientras que la baja toxicidad renal de la doxiciclina hace recomendable su empleo en perros con insuficiencia renal **(Van Heerden & Immelman, 1979)**. Hay que tener en cuenta que cualquiera de los fármacos incluidos en este grupo de antibióticos produce decoloración dental en cachorros.

El cloranfenicol se ha venido empleando en cachorros, para evitar la coloración dental que se produciría al emplear tetraciclinas a esa edad, y en hembras gestantes o lactantes **(Troy & Forrester, 1990); (Woody & Hoskins, 1991)**. Los protocolos utilizados varían de los 15 a los 50 mg/kg cada 8 horas durante 14 días, vía oral, intravenosa o subcutánea **(Troy & Forrester, 1990); (Woody & Hoskins, 1991)**. Su efectividad es cada vez más controvertida **(Brouqui & Raoult, 1992); (Troy & Forrester, 1990)** y ello, unido a su toxicidad sobre la médula ósea, hacen que no sea un fármaco de primera elección, sobretodo en perros anémicos y/o trombocitopénicos **(Troy & Forrester, 1990)**.

Recientemente y también con el fin de evitar la coloración dental producida por la doxiciclina en niños, se ha empleado con éxito la rifampicina en el tratamiento de la Ehrlichiosis granulocítica humana **(Krause, et al., 2003)**. Hasta el momento no se han encontrado estudios sobre el empleo de este antibiótico en el tratamiento de la Ehrlichiosis canina.

La enrofloxacin para el tratamiento de la ehrlichiosis canina se ha empleado a dosis de 5 mg/kg cada 24 horas durante 15 días **(Kontos & Athanasiou, 1998)**. Sin embargo, estudios posteriores demostraron la falta de respuesta a este fármaco de perros con ehrlichiosis **(Neer, et al., 1999)**. El empleo de ciprofloxacina para el tratamiento de la ehrlichiosis humana tampoco ha sido efectivo **(Brouqui & Raoult, 1992)**.

El dipropionato de imidocarb es una diamidina que ha mostrado gran actividad tanto curativa como profiláctica en babesiosis canina **(Kuttler, 1980)**. Durante más de 20 años, éste fármaco ha mostrado ser un efectivo tratamiento frente a la Ehrlichiosis canina en dos dosis separadas de 5-7

mg/kg, vía intramuscular o subcutánea, cada 15 días **(Matthewman, et al., 1994b) (Sainz, et al., 2000)**. 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 **(Sainz, et al., 2000)**.

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 dipropionato de imidocarb **(Sainz, 1996)**.

Con relativa frecuencia se presentan, tras la administración de dipropionato de imidocarb, efectos secundarios como disnea, sialorrea, diarrea, exudado nasal, taquicardia y temblores **(Woody & Koskins, 1991)**, que parecen ser debidos a un efecto anticolinesterasa provocado por el fármaco **(Ogunkoya, et al., 1981); (Adeyanju & Aliu, 1982)**. Estos signos remiten tras la administración de sulfato de atropina a dosis de 0.05mg/kg **(Ogunkoya, et al., 1981)**.

Se han empleado protocolos que emplean conjuntamente doxiciclina y dipropionato de imidocarb; sin embargo, su administración conjunta no parece aportar beneficio por lo que no es aconsejable **(Sainz, et al., 2000)**.

2.2.10 Dipropionato de Imidocarb

2.2.10.1 Propiedades

El imidocarb, pertenece a las diamidinas y al grupo de las carbanilidas. Posee una excelente acción antiprotozoaria. es un quimioterapéutico específico que se recomienda para el tratamiento y prevención de enfermedades asociadas a protozoarios (principalmente babesia spp. y Anaplasma maginale, causantes de la destrucción de los glóbulos rojos) y rickettsias (Ehrlichia spp., entre otras), susceptibles al dipropionato de imidocarb en bovinos, ovinos, equinos, caninos y felinos.

2.2.10.1 Farmacodinamia y Mecanismo de acción

Las diamidinas interfieren con el metabolismo del ácido desoxirribonucleico del protozoario tanto a nivel del núcleo del parásito como de los cinetoplastos. En este sentido aparentemente, el imidocarb actuaría directamente sobre el parásito, causando una alteración en el número y el tamaño de los núcleos y en la morfología (vacuolización) del citoplasma.

Aunque se desconoce el mecanismo exacto de acción, se ha demostrado que su incorporación al núcleo del parásito es muy rápida. Lo paraliza a las pocas horas lo que permite que sea atacado por los sistemas orgánicos de defensa. Inhibe drásticamente el metabolismo energético del parásito.

La actividad antiparasitaria del imidocarb podría estar relacionada además con la interferencia de la glucólisis aeróbica y de la síntesis del 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.

A pesar de la incertidumbre sobre el mecanismo exacto de acción, han sido propuestos dos mecanismos:

Interferencia con la producción y/o utilización de poliaminas, impidiendo la entrada de inositol hacia el eritrocito conteniendo el parásito.

Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos por parte del protozooario; se bloquea la síntesis de purina y pirimidinas, lo cual produce una degeneración estructural del parásito intraeritrocítico..

2.2.10.2 Dosificación

Tratamiento de ehrlichiosis, de hepatozoonosis y de infecciones mixtas debidas a Ehrlichia spp. y Babesia spp: 0.5 mL/10 kg de peso (2 dosis con un intervalo de 15 días).

2.2.11 Prevención

Desafortunadamente no existe por el momento una vacuna que permita proteger a los perros frente a la infección por *E. canis* **(Neer & Harrus, 2006)**. Por lo tanto, la prevención de esta enfermedad se centra en el control de los vectores. A ello debe unirse el diagnóstico precoz de los animales enfermos y la aplicación de un tratamiento farmacológico adecuado **(Neer & Harrus, 2006)**. Se ha descrito la posibilidad de administrar doxiciclina de modo preventivo a perros que puedan estar expuestos a la Ehrlichiosis canina **(Davoust, et al., 2005)**, pero este empleo de las tetraciclinas puede llevar al desarrollo de resistencias microbianas **(Neer & Harrus, 2006)**.

En las áreas endémicas debe mantenerse un control estricto de las garrapatas, principalmente mediante el empleo de antiparasitarios externos, entre los que destacan por su eficacia, entre otros, los collares de amitraz, el fipronil y la asociación de imidacloprid con permetrina (10% y 50%, respectivamente) **(Davoust, et al., 2003)**; **(Estrada-Peña & Reme, 2005)**; **(Otranto, et al., 2010)**. Podrían emplearse, asimismo, antiparasitarios ambientales **(Woody & Hoskins, 1991)**.

Por otra parte, debe evitarse el acceso de los perros a las zonas infestadas por garrapatas e inspeccionar al animal para detectarlas y eliminarlas, sobre todo después de sus paseos, disminuyendo así la probabilidad de transmisión de *E. canis* y otros agentes **(Neer, et al., 2002)**. Todos los animales que sean introducidos en una colectividad deberían ser analizados serológicamente para la detección de estas infecciones, protegidos frente a las garrapatas y aislados hasta que se tenga los

resultados de las analíticas, para evitar de este modo introducir portadores en la colectividad (**Woody & Hoskins, 1991**).

Debido a la posibilidad de transmisión yatrogénica de la Ehrlichia mediante transfusiones sanguíneas, sería recomendable descartar la infección de los perros donantes (**Woody & Hoskins, 1991**).

2.3 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

- **Anemia:** Es una enfermedad hemática que es debida a una alteración de la composición sanguínea y determinada por una disminución de la masa eritrocitaria que condiciona una concentración baja de hemoglobina.
- **Pancitopenia:** Es una enfermedad en la que hay una reducción en el número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en la sangre.
- **Trombocitopenia:** Disminución en la cantidad de plaquetas en la sangre.
- **Hemartrosis:** Derrame de sangre en un cavidad articular.
- **Equimosis:** Es una coloración causada por el sangrado superficial dentro de la piel o de las membranas mucosas como la boca.
- **Epistaxis:** Hemorragia con origen en las fosas nasales.
- **Disnea:** Es una dificultad respiratoria que se suele traducir en falta de aire en los pulmones

2.4 OBJETIVOS

Objetivo General:

Conocer los cambios hematológicos que se producen en los caninos positivos a *Ehrlichia canis* tratados con dipropionato de imidocarb.

Objetivos Específicos:

Evaluar las alteraciones que se producen en las células sanguíneas de la serie blanca en los caninos positivos a *Ehrlichia canis*.

Evaluar las alteraciones que se producen en las células sanguíneas de la serie roja en los caninos positivos a *Ehrlichia canis*.

Evaluar las alteraciones que se producen en las células sanguíneas de la serie plaquetaria de los caninos positivos a *Ehrlichia canis*.

Conocer la efectividad del dipropionato de imidocarb en los caninos positivos a *Ehrlichia canis*.

2.5 HIPÓTESIS

Hipótesis General:

Ha: Existen cambios hematológicos en los caninos positivos a *Ehrlichia canis*.

Ho: No existen cambios hematológicos en los caninos positivos a *Ehrlichia canis*.

Hipótesis Específicas:

Ha: Las alteraciones que se producen en caninos positivos a *Ehrlichia canis* en las células sanguíneas de la serie blanca incluyen leucocitosis principalmente.

Ho: Las alteraciones que se producen en caninos positivos a ***Ehrlichia canis*** en las células sanguíneas de la serie blanca no incluyen leucocitosis principalmente.

Ha: Las alteraciones que se producen en caninos positivos a ***Ehrlichia canis*** en las células sanguíneas de la serie roja incluyen anemia principalmente.

Ho: Las alteraciones que se producen en caninos positivos a ***Ehrlichia canis*** en las células sanguíneas de la serie roja no incluyen anemia principalmente.

Ha: Las alteraciones que se producen en caninos positivos a ***Ehrlichia canis*** en las células sanguíneas de la serie plaquetaria incluye trombocitopenia principalmente.

Ho: Las alteraciones que se producen en caninos positivos a ***Ehrlichia canis*** en las células sanguíneas de la serie plaquetaria no incluye trombocitopenia principalmente.

Ha: El tratamiento con dipropionato de imidocarb con dos dosis resulta efectivo para combatir la ***Ehrlichia canis*** y revierte los cambios hematológicos producidos durante la enfermedad.

Ho: El tratamiento con dipropionato de imidocarb con dos dosis no resulta efectivo para combatir la ***Ehrlichia canis*** y no revierte los cambios hematológicos producidos durante la enfermedad.

2.6 SISTEMA DE VARIABLES

Variable independiente

Tratamiento con Dipropionato de imidocarb

Variable dependiente

Cambios hematológicos en los caninos positivos a *Ehrlichia canis*.

Efectividad del dipropionato de imidocarb en la *Ehrlichia canis*.

2.7 POBLACIÓN Y MUESTRA

2.7.1 Población

El estudio se realizó en 50 caninos de la ciudad de Huánuco, con antecedentes de infestación de garrapatas y síntomas compatibles con Ehrlichiosis canina.

2.7.2 Muestra

Se seleccionó 10 caninos positivos a la prueba rápida (*E. canis* Ab Test Kit) para el estudio.

2.7.3 Muestreo

El muestreo se realizó por conveniencia, no probabilístico.

III. MARCO METODOLÓGICO

3.1 NIVEL Y TIPO DE INVESTIGACIÓN

Nivel de Investigación (según la profundidad y objetivo):
Explicativa (Sánchez Carlessi & Reyes Meza, 2006).

Tipo de investigación (según su finalidad): Aplicada (Sánchez Carlessi & Reyes Meza, 2006)

3.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Pre experimental, sin grupo control (Sánchez Carlessi & Reyes Meza, 2006)

Grupo	Asignación	Test 1	Tratamiento 1	Test 2	Tratamiento 2	Test 3	Diferencia
GE	10	O ₁	X ₁	O ₂	X ₂	O ₃	O ₃ -O ₁ =Df

3.3 LUGAR DE EJECUCIÓN

El presente estudio se realizó en la ciudad de Huánuco. Sus coordenadas son 8° 21' 47" de latitud sur y entre 76° 18' 56" y 77° 18' 52,5" de longitud oeste; mientras que su altitud promedio es de 1.894 msnm. La temperatura media anual de la ciudad de Huánuco es de 18.7°C y tiene 388 mm. de precipitación anual.

3.4 PERIODO DE ESTUDIO

El presente estudio se llevó a cabo durante los meses de Mayo-Septiembre del 2017.

3.5 MATERIALES Y MÉTODOS

3.5.1 Materiales

3.5.1.1 Material Biológico

El estudio se realizó en 10 caninos positivos a *Ehrlichia canis*.

3.5.1.2 Materiales de Laboratorio

- Tubos Vacutainer con EDTA
- Láminas Portaobjetos
- Guantes Quirúrgicos
- Alcohol de 96°
- Algodón
- Aguja Hipodérmica 20G x 1
- Aguja Hipodérmica 23G x 1
- Aguja Hipodérmica 25G x 5/8
- Jeringas de 1ml
- Jeringas de 3ml
- Balanza
- *E. canis* Ab Test Kit
- Dipropionato de imidocarb (Imidox® 120)

3.5.1.3 Materiales de escritorio

- Fichas de registro
- Formato de apuntes
- Hojas bond
- Lapiceros, plumón indeleble
- Impresora
- Computadora
- Cámara fotográfica

3.5.2 Métodos

Evaluación clínica

Se realizó la anamnesis y la exploración clínica sistematizada para determinar los signos clínicos compatibles con Ehrlichiosis en los 50 caninos.

Diagnóstico de *Ehrlichia canis*

Para confirmar la enfermedad se utilizó el Kit del Test Rápido Anígen para *E. canis*. Se colectó 1ml de sangre de la vena cefálica, se colocó en el tubo EDTA y se mezcló, con un tubo capilar se añadió 10 µl de sangre en la ventana del dispositivo (“S”) y se agregó 2 gotas del diluyente, para la interpretación de los resultados se esperó 20 minutos y se observó la ventana de resultados; la presencia de una banda de color (“C”) nos indicó un resultado negativo, mientras que la presencia de dos bandas de color (“T” y “C”) nos indicó resultado positivo. Se seleccionó a 10 caninos que dieron positivos a la prueba.

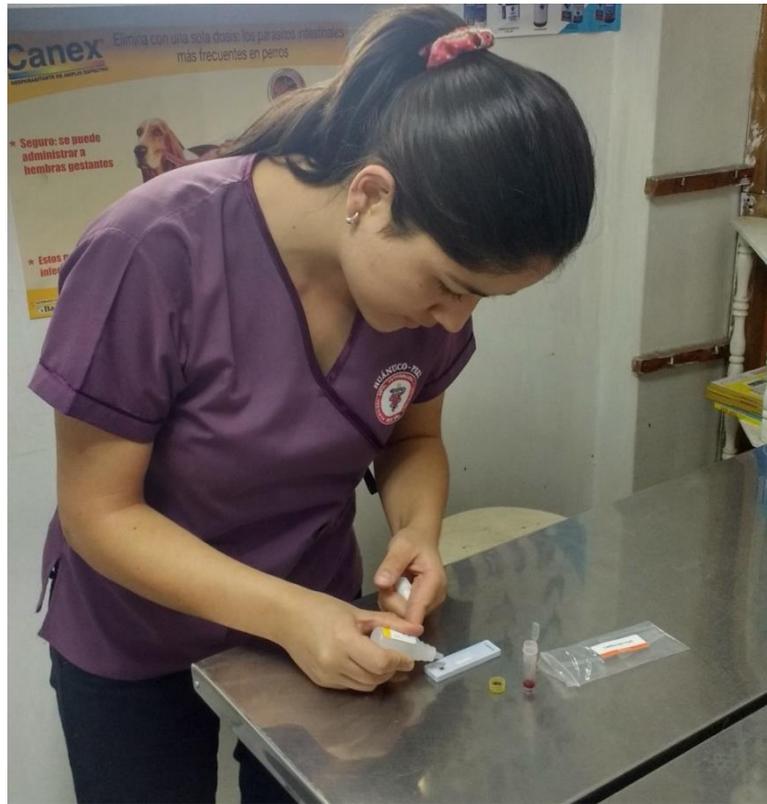


Fig. 1: Procesamiento del Kit del Test Rápido Anigen para *E. canis*.

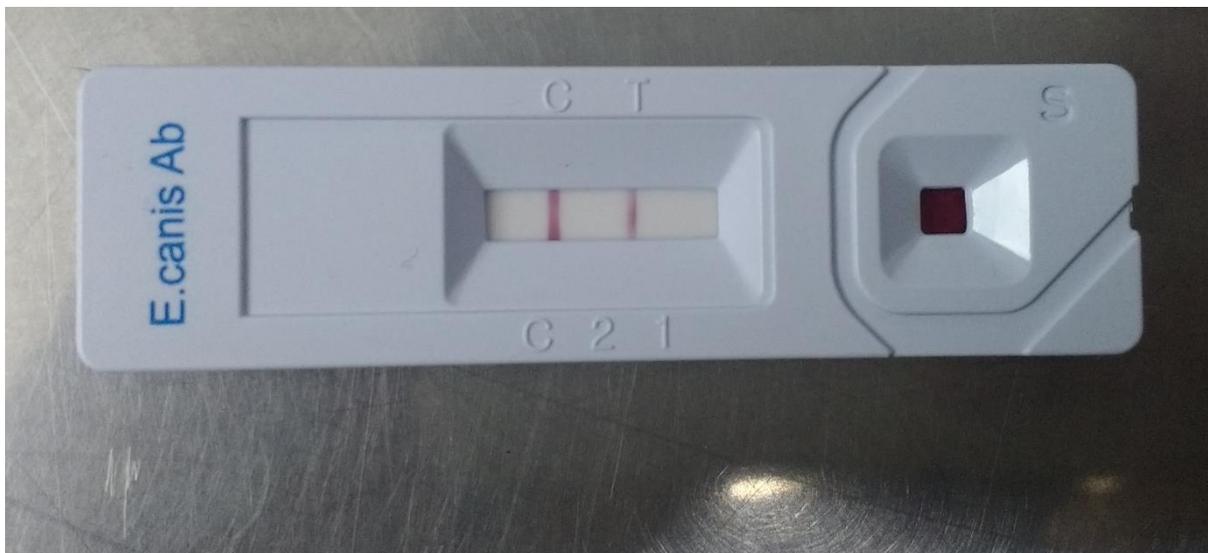


Fig. 2: Resultado positivo a *E. canis*. Presencia de dos bandas de color (“T” y “C”) en la ventana de resultado.

Exámenes de laboratorio

Para los estudios hematológicos, se colectó 1ml de sangre de la vena cefálica en tubos vacutainer con EDTA identificando cada muestra con plumón indeleble para su posterior transporte al laboratorio. Se realizaron 3 hemogramas en cada canino para evaluar los cambios hematológicos producidos durante un mes.



Fig. 3: Toma de muestra de sangre de la vena cefálica

Tratamiento de los caninos

El tratamiento se realizó con dipropionato de imidocarb (Imidox® 120) a dosis de 5-7mg/kg cada 15 días, vía SC en la zona dorsal. Se aplicó dos dosis a cada canino.

Encuestas

Se realizó una encuesta a los propietarios de los caninos seleccionados, con preguntas abiertas y cerradas, con la finalidad de conocer algunos aspectos relacionados con el cuidado y medicina preventiva del animal, los datos obtenidos se anotaron en fichas de registro.

Se llevó un control de los signos clínicos producidos durante la primera semana de tratamiento, para ello se facilitó a cada propietario una hoja con los principales signos clínicos de la enfermedad, donde marcaron con un aspa(x) los signos que observaron en sus mascotas los primeros 7 días de iniciado el tratamiento.

CUADRO 1: Valores normales del hemograma canino

VALORES NORMALES DEL HEMOGRAMA CANINO		
SERIE ROJA	UNIDADES	VALORES
HEMATOCRITO	(%)	35-55
HEMATÍES	($\times 10^6/\text{mm}^3$)	5-8
HEMOGLOBINA	(g/dL)	12-18
PLAQUETAS	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	120-500
SERIE BLANCA		
LEUCOCITOS	($/\text{mm}^3$)	6,000-15,000
CAYADO	(%)	0-3
NEUTRÓFILOS	(%)	60-80
EOSINÓFILOS	(%)	2-10
BASÓFILOS	(%)	0-1
LINFOCITOS	(%)	10-34
MONOCITOS	(%)	1-11

Fuente: (Duncan & Prasse, 1977)

Para realizar la interpretación de las alteraciones hematológicas en este estudio se consideró los siguientes valores:

Leucopenia: Menos de $10,000 /\text{mm}^3$.

Leucocitosis: Más de $11,500 /\text{mm}^3$.

Trombocitopenia: Menos de $200,000 /\text{mm}^3$.

Anemia: Menos de $5 \times 10^6 /\text{mm}^3$ eritrocitos; menos de 40% de hematocrito y menos de 13 g/dl de hemoglobina.

Pancitopenia: Anemia, leucopenia y trombocitopenia.

3.6 ANÁLISIS Y PRESENTACIÓN DE DATOS

3.6.1 Análisis

Los datos se anotaron en fichas de registro, luego fueron analizados mediante las medidas de tendencia central y dispersión. Para la prueba de hipótesis, se utilizó el análisis de varianza y la prueba de comparación de medias de Duncan.

3.6.2 Presentación

La presentación de los resultados se realizó mediante cuadros.

IV. RESULTADOS

De los 10 caninos en estudio, 03 eran hembras y 07 machos, el 30% tenían menos de un año, el 20% tenían entre 1 a 5 años y el 50% restante tenían entre 5 a 10 años de edad. Antes de iniciar el tratamiento, los caninos 4 y 8 tenían anemia y trombocitopenia severa. (CUADRO 2).

CUADRO 2. Valores hematológicos de la serie roja y plaquetaria de los caninos positivos a *E. canis* al inicio del estudio.

CANINO	SEXO	EDAD	Hto (%)	ERIT (x10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	PLA (/mm ³)	ÍNDICE ERITROCITARIO		
							VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)
1	M	10 años	18	2.4	7.5	48,000	75	31.3	41.7
2	H	8 años	30	2.7	10.5	58,050	111.1	38.9	35
3	H	7 años	33	3.06	11.5	122,400	107.8	37.6	34.8
4	M	2 años	25	2.9	8.5	43,950	86.2	29.3	34
5	M	9 años	15	0.58	5.5	18,270	258.6	94.8	36.7
6	M	6 años	40	4.77	12.5	100,170	83.9	26.2	31.3
7	M	1 año	30	4.75	11.5	163,875	63.2	24.2	38.3
8	M	4 meses	15	0.56	4.5	13,440	267.9	80.4	30
9	H	7 meses	30	3.84	10.5	65,280	78.1	27.3	35
10	M	7 meses	20	3.1	6.5	51,150	64.5	20.9	32.5

Hto: Hematocrito; **ERIT:** Eritrocitos; **Hb:** Hemoglobina; **PLA:** Plaquetas; **VCM:** Volúmen Corpuscular Medio; **HCM;** Hemoglobina Corpuscular Media; **CHCM:** Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media.

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente 8 tenía los valores más bajos de leucocitos (5,000/mm³), mientras que el paciente 10 tenía leucocitosis (20,300/mm³). (CUADRO 3)

CUADRO 3. Valores hematológicos de la serie blanca de los caninos positivos a *E. canis* al inicio del estudio.

CANINO	SEXO	EDAD	LEU. (/mm ³)	CAY (%)	NEU. (%)	EOS. (%)	BAS. (%)	LIN. (%)	MON. (%)
1	M	10 años	7,400	00	54	00	00	40	06
2	H	8 años	9,450	00	62	00	00	36	02
3	H	7 años	10,250	00	66	08	00	19	07
4	M	2 años	10,500	00	59	00	00	30	11
5	M	9 años	13,200	00	76	03	00	20	01
6	M	6 años	12,600	00	56	00	00	35	09
7	M	1 año	7,300	00	46	08	00	42	06
8	M	4 meses	5,000	00	80	00	00	12	08
9	H	7 meses	8,100	00	54	08	00	30	08
10	M	7 meses	20,300	00	56	00	00	32	12

LEU: Leucocitos; **CAY:** Cayado; **NEU:** Neutrófilos; **EOS:** Eosinófilos; **BAS:** Basófilos;

LIN: Linfocitos; **MON:** Monocitos

A los 15 días de aplicar la primera dosis de dipropionato de imidocarb, mejoraron ligeramente los valores hematológicos de la serie roja de los caninos, sin embargo, el canino 8 seguía con anemia y trombocitopenia severa.

(CUADRO 4)

CUADRO 4. Valores hematológicos de la serie roja y plaquetaria de los caninos positivos a *E. canis* a los 15 días de la primera dosis de imidocarb.

CANINO	SEXO	EDAD	Hto (%)	ERIT (x10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	PLA (/mm ³)	ÍNDICE ERITROCITARIO		
							VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)
1	M	10 años	32	3.14	15.5	150,720	101.9	49.4	48.4
2	H	8 años	44	6.6	14.5	234,300	66.7	21.9	32.9
3	H	7 años	36	5.66	11.5	166,970	63.6	20.3	31.9
4	M	2 años	37	5.08	12.5	281,940	72.8	24.6	33.8
5	M	9 años	30	3.2	10.5	144,000	93.7	32.8	35
6	M	6 años	34	4.64	12.5	403,680	73.3	27	36.8
7	M	1 año	50	7.74	15.5	294,120	64.6	20	31
8	M	4 meses	18	2.46	6.5	51,660	73.2	26.4	36.1
9	H	7 meses	33	4.52	11.5	280,240	73	25.4	34.8
10	M	7 meses	25	5.97	8.5	170,145	41.9	14.2	34

Hto: Hematocrito; **ERIT:** Eritrocitos; **Hb:** Hemoglobina; **PLA:** Plaquetas; **VCM:** Volúmen Corpuscular Medio; **HCM:** Hemoglobina Corpuscular Media; **CHCM:** Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media.

A los 15 días de aplicar la primera dosis de dipropionato de imidocarb, los caninos 1 y 8 aún tenían los leucocitos por debajo de 9,000/mm³ y el canino 10 seguía con leucocitosis (CUADRO 5)

CUADRO 5. Valores hematológicos de la serie blanca de los caninos positivos a *E. canis* a los 15 días de la primera dosis de imidocarb.

CANINO	SEXO	EDAD	LEU. (/mm³)	CAY (%)	NEU. (%)	EOS. (%)	BAS. (%)	LIN. (%)	MON. (%)
1	M	10 años	8,750	01	80	00	00	11	08
2	H	8 años	12,650	00	64	04	00	28	04
3	H	7 años	13,700	00	30	44	00	20	06
4	M	2 años	11,000	00	58	08	00	31	03
5	M	9 años	12,300	00	48	30	00	16	06
6	M	6 años	10,550	00	56	08	00	30	06
7	M	1 año	13,400	00	45	17	00	32	06
8	M	4 meses	8,000	00	62	00	00	28	10
9	H	7 meses	12,000	00	51	02	00	38	09
10	M	7 meses	16,300	00	62	02	00	28	08

LEU: Leucocitos; **CAY:** Cayado; **NEU:** Neutrófilos; **EOS:** Eosinófilos; **BAS:** Basófilos;
LIN: Linfocitos; **MON:** Monocitos.

A los 15 días de aplicar la última dosis de dipropionato de imidocarb, en los caninos 1, 4, 5 y 6, disminuyeron notablemente sus valores de hematíes y plaquetas. (CUADRO 6)

CUADRO 6. Valores hematológicos de la serie roja y plaquetaria de los caninos positivos a *E. canis* a los 15 días de la segunda dosis de imidocarb.

CANINO	SEXO	EDAD	Hto (%)	ERIT (x10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	PLA (/mm ³)	ÍNDICE ERITROCITARIO		
							VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)
1	M	10 años	20	1.91	6.5	49,660	104.7	34	32.5
2	H	8 años	45	5.63	14.5	213,940	79.9	25.8	32.2
3	H	7 años	38	5.21	12.5	319,964	72.9	23.9	32.9
4	M	2 años	32	4.09	10.5	81,800	78.2	25.7	32.8
5	M	9 años	25	2.62	8.5	66,810	95.4	32.4	34
6	M	6 años	32	3.57	11.6	126,735	89.6	32.3	36.3
7	M	1 año	45	6.48	15.5	239,760	69.4	23.9	34.4
8	M	4 meses	20	2.03	7.5	56,840	98.5	36.9	37.5
9	H	7 meses	22	3.55	7.5	193,475	61.9	21.1	34.1
10	M	7 meses	23	4.53	7.5	110,647	50.8	16.56	32.6

Hto: Hematocrito; **ERIT:** Eritrocitos; **Hb:** Hemoglobina; **PLA:** Plaquetas; **VCM:** Volúmen Corpuscular Medio; **HCM:** Hemoglobina Corpuscular Media; **CHCM:** Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media

A los 15 días de aplicar la última dosis de dipropionato de imidocarb, los caninos 4 y 6 presentaron leucopenia severa, mientras que los caninos 3, 5, 7 y 10 presentaron leucocitosis severa. (CUADRO 7)

CUADRO 7. Valores hematológicos de la serie blanca de los caninos positivos a *E. canis* a los 15 días de la segunda dosis de imidocarb.

CANINO	SEXO	EDAD	LEU. (/mm³)	CAY (%)	NEU. (%)	EOS. (%)	BAS. (%)	LIN. (%)	MON. (%)
1	M	10 años	12,200	00	56	02	00	37	08
2	H	8 años	12,450	00	62	01	00	32	05
3	H	7 años	19,950	00	65	08	00	21	06
4	M	2 años	6,900	00	64	05	00	31	00
5	M	9 años	22,600	00	73	14	01	10	02
6	M	6 años	6,700	00	66	00	00	26	08
7	M	1 año	23,800	00	86	04	00	04	06
8	M	4 meses	12,300	00	70	00	00	25	05
9	H	7 meses	13,400	00	42	04	00	46	08
10	M	7 meses	18,300	00	59	01	00	30	10

LEU: Leucocitos; **CAY:** Cayado; **NEU:** Neutrófilos; **EOS:** Eosinófilos; **BAS:** Basófilos;

LIN: Linfocitos; **MON:** Monocitos.

Para la interpretación de los principales cambios hematológicos, se tomó en cuenta los valores considerados anteriormente para leucopenia, leucocitosis, anemia y trombocitopenia (pág. 37).

Al inicio del estudio se realizó un primer hemograma, donde se observa que los 10 perros con Ehrlichiosis presentaron anemia y trombocitopenia y la mitad de ellos tenían leucopenia.

En el segundo hemograma realizado 15 días después, se evaluó el efecto de la primera dosis de tratamiento con dipropionato de imidocarb. Allí se observa que disminuye el porcentaje de caninos con leucopenia, anemia y trombocitopenia; de 50%, 100% y 100% a 20%, 80% y 50% respectivamente. Mientras que el número de caninos con leucocitosis aumentó de 10% a 60%.

En el tercer hemograma se evaluó el efecto de la segunda dosis de dipropionato de imidocarb. Se observa que se mantuvo el porcentaje de caninos con leucopenia y anemia (20% y 80% respectivamente) y aumentó el porcentaje de caninos con leucocitosis y trombocitopenia a 70% cada uno. (CUADRO 8)

CUADRO 8. Número de caninos que presentaron los principales cambios hematológicos antes y durante el tratamiento con dipropionato de imidocarb.

CAMBIOS HEMATOLÓGICOS	PRIMER HEMOGRAMA		SEGUNDO HEMOGRAMA		TERCER HEMOGRAMA	
	N°	%	N°	%	N°	%
LEUCOPENIA	5/10	50	2/10	20	2/10	20
LEUCOCITOSIS	1/10	10	6/10	60	7/10	70
ANEMIA	10/10	100	8/10	80	8/10	80
TROMBOCITOPENIA	10/10	100	5/10	50	7/10	70

Se evaluó la relación de las alteraciones hematológicas antes y durante el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento 05 caninos presentaron trombocitopenia en combinación con anemia, del mismo modo 05 presentaron pancitopenia y 02 presentaron leucocitosis con anemia y trombocitopenia. En el segundo hemograma se observa que disminuyó a 03 los caninos con trombocitopenia + anemia, a 02 con pancitopenia y a 03 los que presentaron leucocitosis + anemia + trombocitopenia y 01 canino presentó leucocitosis con anemia. En el tercer hemograma se observa que aumentó a 05 los caninos con trombocitopenia + anemia, del mismo modo aumentó a 05 los que presentaron leucocitosis + anemia + trombocitopenia, se mantuvo en 02 los caninos con pancitopenia y ninguno presentó leucocitosis + anemia.

En ninguno de los casos se observó leucopenia con anemia, leucopenia con trombocitopenia, ni leucocitosis con trombocitopenia. (CUADRO 9)

CUADRO 9. Número de caninos que presentaron dos o más alteraciones hematológicas en combinación antes y durante el tratamiento con dipropionato de imidocarb.

CAMBIOS HEMATOLÓGICOS	PRIMER HEMOGRAMA		SEGUNDO HEMOGRAMA		TERCER HEMOGRAMA	
	N°	%	N°	%	N°	%
TROMBOCITOPENIA + ANEMIA	5/10	50	3/10	30	5/10	50
TROMBOCITOPENIA+ LEUCOPENIA + ANEMIA (PANCITOPENIA)	5/10	50	2/10	20	2/10	20
LEUCOCITOSIS + ANEMIA	0/10	0	1/10	10	0/10	0
LEUCOCITOSIS + ANEMIA + TROMBOCITOPENIA	2/10	20	3/10	30	5/10	50

De los 10 caninos estudiados, 02 presentaron mórulas intracitoplasmáticas antes de iniciar el tratamiento, lo que disminuye a 01 en la segunda muestra.

(CUADRO 10)

CUADRO 10. Número de caninos que presentaron mórula y cuerpos elementales (inclusiones citoplasmáticas) al frotis sanguíneo antes y durante el tratamiento con dipropionato de imidocarb.

INCLUSIONES CITOPLASMÁTICAS	PRIMER HEMOGRAMA	SEGUNDO HEMOGRAMA	TERCER HEMOGRAMA

	N°	%	N°	%	N°	%
MÓRULA	2/10	20	1/10	10	0/10	0
CUERPOS ELEMENTALES	6/10	60	3/10	30	1/10	10

En el estudio se determinó que antes de iniciar el tratamiento, los principales signos presentados en los caninos fueron decaimiento e inapetencia (100%) , seguido de fiebre (90%), mucosas pálidas (80%), secreción nasal y disnea (70%) y (40%) respectivamente, vómitos (30%) y epistaxis (20%). (CUADRO 11)

CUADRO 11. Número de caninos con los principales signos clínicos presentados antes de iniciar el tratamiento.

SIGNOS CLÍNICOS	N°	%
Decaimiento	10/10	100
Inapetencia	10/10	100
Mucosas pálidas	8/10	80
Fiebre	9/10	90
Vómitos	3/10	30
Epistaxis	2/10	20
Disnea	4/10	40
Secreción nasal	7/10	70

Con la ayuda de los propietarios se evaluaron los principales signos que presentaron sus mascotas en sus casas durante la primera semana de tratamiento. Siendo el signo más frecuente el decaimiento (70%), seguido de disnea (60%) e inapetencia (40%). (CUADRO 12)

CUADRO 12. Porcentaje de caninos con los principales signos presentados durante la primera semana de tratamiento.

SIGNOS CLÍNICOS	N°	%
Inapetencia	4/10	40
Decaimiento	7/10	70
Vómitos	3/10	30
Heces oscuras	2/10	20
Disnea	6/10	60
Epistaxis	2/10	20

Al final del tratamiento, clínicamente se observó que en los 10 caninos hubo una recuperación de la enfermedad al no presentar los signos clínicos. En 09 de ellos ya no se apreciaron inclusiones citoplasmáticas y 03 no presentaron trombocitopenia.

En los tres hemogramas se observa que el promedio del hematocrito, hematíes y hemoglobina de los caninos estudiados, se encuentran por debajo de lo normal, lo que refleja anemia durante todo el tratamiento (los valores más bajos se observan en el primer hemograma). El promedio de las plaquetas de los caninos en el segundo hemograma se encuentran dentro de lo normal, mientras que en el primer y tercer hemograma están disminuidos (trombocitopenia). El promedio de los leucocitos de los caninos en el primer hemograma se encuentra dentro de lo normal, aumentando este valor en el segundo y tercer hemograma (leucocitosis).

La desviación estándar del hematocrito y hemoglobina es mayor en el tercer hemograma, reflejando que los valores se encuentran más alejados del promedio, mientras que la desviación estándar de los hematíes es mayor en el segundo hemograma. La desviación estándar de las plaquetas es mayor en el segundo hemograma, lo que nos indica que los valores se encuentran más dispersos del promedio, mientras que la desviación estándar de los leucocitos es mayor en el tercer hemograma, lo que nos indica que los valores se encontraron más alejados del promedio al finalizar el tratamiento.(CUADRO 13)

CUADRO 13: Medidas de tendencia central y dispersión

PRIMER HEMOGRAMA					
	HTO (%)	HEM (x10⁶/mm³)	HB (g/dl)	PLA (x10³/mm³)	LEU (x10³/mm³)
MEDIA	25.6	2.86	8.9	68.45	10.41
MEDIANA	27.5	2.98	9.5	54.6	9.85
RANGO	25	4.21	8	150.43	15.3
VARIANZA	70.48	2.11	7.82	2222.42	18.29
DESV. ESTANDAR	8.39	1.45	2.79	47.14	4.27
SEGUNDO HEMOGRAMA					
	HTO (%)	HEM (x10⁶/mm³)	HB (g/dl)	PLA (x10³/mm³)	LEU (x10³/mm³)
MEDIA	33.9	4.9	11.9	217.77	11.86
MEDIANA	33.5	4.86	12	202.22	12.15
RANGO	32	5.28	9	352.02	8.3
VARIANZA	80.76	2.76	8.48	10118267.7	5926.13
DESV. ESTANDAR	8.98	1.66	2.91	100.58	2.43
TERCER HEMOGRAMA					
	HTO (%)	HEM (x10⁶/mm³)	HB (g/dl)	PLA (x10³/mm³)	LEU (x10³/mm³)
MEDIA	30.2	3.962	10.21	145.96	14.86
MEDIANA	28.5	3.83	9.5	118.69	12.92
RANGO	25	4.57	9	270.30	17.10
VARIANZA	95.51	2.34	10.26	8352076.51	36565.44
DESV. ESTANDAR	9.77	1.53	3.20	91.38	6.04

HTO: Hematocrito; **HEM:** Hematíes; **HB:** Hemoglobina; **PLA:** Plaquetas; **LEU:** Leucocitos.

De acuerdo al análisis de varianza realizado a los valores hematológicos de los caninos positivos a *E. canis* y tratados con dipropionato de imidocarb, se observa que no existe diferencia de significancia ($p > 0.05$) en el hematocrito, hemoglobina y leucocitos; mientras que en los hematíes y plaquetas se observa que sí existen diferencias de significancia ($p < 0.05$) en al menos uno de los tres hemogramas realizados. (CUADRO 14)

ANÁLISIS DE VARIANZA DEL HEMATOCRITO						
Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Cuadrados medios	F calculado	Ft 0.05	P Sig.
Hematocrito Error	2 27	345.8 2220.9	172.9 82.25	2.10	3.354	0.1418 n.s.
Corregido total	29	2566.7				
ANÁLISIS DE VARIANZA DE LOS HEMATÍES						
Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Cuadrados medios	F calculado	Ft 0.05	P Sig.
Hematíes Error	2 27	20.74 64.95	10.37 2.40	4.31	3.354	0.0237.
Corregido total	29	85.70269667				
ANÁLISIS DE VARIANZA DE LA HEMOGLOBINA						
Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Cuadrados medios	F calculado	Ft 0.05	P Sig.
Hemoglobina Error	2 27	45.24 239.16	22.62 8.85	2.55	3.354	0.0964
Corregido total	29	284.40				
ANÁLISIS DE VARIANZA DE LAS PLAQUETAS						
Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Cuadrados medios	F calculado	Ft 0.05	P Sig.
Plaquetas Error	2 27	111534782765 186235872204	55767391383 6897624896.4	8.09	3.354	0.0018
Corregido total	29	297770654969				
ANÁLISIS DE VARIANZA DE LOS LEUCOCITOS						
Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de Cuadrados	Cuadrados medios	F calculado	Ft 0.05	P Sig.
Leucocitos Error	2 27	102965166.7 547108250.0	51482583.3 20263268.5	2.54	3.354	0.0975
Corregido total	29	650073416.7				

CUADRO 14. Análisis de varianza de los valores hematológicos

De acuerdo a la prueba de comparación de medias de Duncan se observa que no hay diferencias significativas ($p > 0.05$) en los tres hemogramas del hematocrito. En relación a los hematíes y hemoglobina sí existen diferencias significativas ($p < 0.05$) entre la primera y segunda muestras. En la comparación de las medias realizadas a las plaquetas, se observa que hay diferencia significativa ($p < 0.05$) entre la primera y segunda muestra, del mismo modo entre la primera y tercera muestra. En relación a los leucocitos, no se observa diferencias significativas ($p > 0.05$) entre la primera y segunda muestra, del mismo modo ocurre entre la segunda y tercera muestra. (CUADRO 15.)

CUADRO 15. Prueba de comparación de medias de Duncan

DÍAS	HEMATOCRITO (%)	HEMATIES ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	HEMOGLOBINA (g/dl)	PLAQUETAS (/mm³)	LEUCOCITOS (/mm³)
0	25.6 a	2.8660 b	8.900 b	68459 b	10410 b
15	33.9 a	4.9010 a	11.900 a	217778 a	11865 ab
30	30.2 a	3.9620 ab	10.210 ab	145963 a	14860 a

(*) Letras iguales ($P > 0.05$) indican que no hay diferencias estadísticas

V. DISCUSIÓN

. En el presente estudio se observó trombocitopenia en el total de los caninos positivos a *E.canis*, que confirma con lo expuesto por otros autores, quienes mencionan que la alteración hematológica más frecuentemente descrita en la ehrlichiosis canina es la trombocitopenia, habiendo sido muy empleada su presencia como dato previo para la sospecha de ehrlichiosis en perros, (Woody & Hoskins, 1991).

Se ha descrito la existencia frecuente de anemia en animales con ehrlichiosis sintomáticos (Troy, et al.1980; Kuehn & Gaunt, 1985; Waddle & Littman, 1988). Otros autores que han incluido en su estudio animales sintomáticos y asintomáticos reflejan una incidencia de anemia ligeramente inferior (Sainz, 1996).En nuestro estudio se determinó anemia en todos los caninos, producido probablemente por una destrucción acelerada de eritrocitos a través de mecanismos inmunológicos por la presencia de *E. canis*.

Se pudo observar que 05 de los 10 caninos presentaron leucopenia, tal como mencionan otros autores, que el recuento de leucocitos en sangre es variable, encontrando inicialmente una ligera leucopenia debida al secuestro de leucocitos motivado por procesos inmunológicos e inflamatorios. (Buhles, et al., 1974; Reardon & Pierce, 1981).

Estas citopenias (anemia, leucopenia, trombocitopenia) son mucho más graves en la fase crónica y se suelen asociar a una hipoplasia medular; habiéndose observado incluso la aparición de aplasia medular

completa con cuadro severo de pancitopenia que desemboca en la muerte del perro (Hildebrant, et al., 1973; Buhles, et al., 1974; Waddle & Littman, 1988; Makinde & Bobade, 1994). En nuestro estudio se determinó pancitopenia (anemia, leucopenia y trombocitopenia) en 05 caninos, disminuyendo estos casos a 02 caninos después del tratamiento con dipropionato de imidocarb.

Waner & Harrus (2000), mencionan que aproximadamente solo en un 4% de los casos agudos es posible demostrar la mórula intracitoplasmática de *E. canis*. En nuestro estudio se observó 02 caninos con mórula intracitoplasmática y en 6/10 se observaron cuerpos elementales que son compatibles con *E. canis*.

A los 15 días de la primera dosis de dipropionato de imidocarb se observó una disminución de pacientes con trombocitopenia, anemia y leucopenia, probablemente porque al fármaco al actuar directamente sobre la *E. canis*, paraliza los efectos producidos por ésta, evitando que se sigan destruyendo las plaquetas, eritrocitos y leucocitos. A los 15 días de la segunda dosis del tratamiento, los pacientes con anemia y leucopenia se mantuvieron mientras que los pacientes con trombocitopenia subieron, lo que podría explicarse por una reactivación de la *E. canis* y una falta de respuesta del sistema inmunológico de los caninos. Asimismo Sainz, et al., (2000), mencionan que se ha observado una normalización más lenta del recuento plaquetario en aquellos casos tratados con dipropionato de imidocarb. Sainz (1996), también menciona que la normalización del recuento de plaquetas, 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 dipropionato de imidocarb.

Al final del tratamiento, clínicamente todos los caninos presentaron signos de curación de la enfermedad, en 01 de ellos se observó inclusiones citoplasmáticas y 07 todavía presentaron trombocitopenia. En este sentido, los resultados obtenidos con este fármaco son variables ya que, mientras algunos autores constatan su efecto terapéutico (Ogunkoya, et al., 1981) e incluso lo consideran más eficaz que la tetraciclina (Van Heerden & Van Heerden, 1981), algunos estudios in vitro dudan de la eficacia de este fármaco (Brouqui & Raoult, 1992).

Al inicio del estudio, mediante la exploración clínica y anamnesis se comprobó que todos los pacientes presentaban al menos un signo clínico compatible con la enfermedad y otros signos inespecíficos, presentándose inapetencia y decaimiento en el 100% de los caninos y fiebre en el 90%, tal y como lo afirman otros autores donde mencionan que el cuadro clínico más frecuente (en el 75% de los casos) es la aparición de sintomatología general inespecífica (Sainz, et al., 1996). Entre los signos generales se puede detectar fiebre, apatía, decaimiento, anorexia o apetito caprichoso, pérdida de peso, (Huxsoll, et al., 1970; Troy, et al., 1980; Greene & Harvey, 1984; Kuehn & Gaunt, 1985; Greene, et al., 1985; Breitschwerdt, et al., 1987; Waddle & Littman, 1988; Sainz, et al., 1996).

En este estudio se observó epistaxis en 02 caninos. Otros autores mencionan que la frecuencia de presentación de hemorragias se estima en un 35% (Kuehn & Gaunt, 1985; Waddle & Littman, 1988; Sainz, et al.,

1996), si bien algunos estudios refieren incidencias más altas (Troy, et al., 1980) y otros, más bajas (Price, et al., 1987). El signo hemorrágico más frecuente (en el 70% de los casos con hemorragias) es la epistaxis (Price, et al., 1987; Troy & Forrester, 1990; Sainz, et al., 1996), posiblemente se produce la epistaxis porque se ve afectado los vasos sanguíneos o por una coagulopatía al tener las plaquetas disminuídas.

VI. CONCLUSIONES

En el presente estudio se determinó que todos los caninos positivos a *E.canis* presentaron trombocitopenia y anemia y la mitad de ellos presentaron pancitopenia (leucopenia, anemia y trombocitopenia).

A los 15 días de la primera dosis de dipropionato de imidocarb, disminuyeron los pacientes con leucopenia, anemia y trombocitopenia de 50%, 100% y 100% a 20%, 80% y 50% respectivamente al igual que los pacientes con pancitopenia de 50% a 20%; a los 15 días de la segunda dosis los pacientes con pancitopenia, anemia y leucopenia se mantuvieron en 20%, 80% y 20% respectivamente; mientras que los casos con trombocitopenia aumentaron de 50% a 70%.

Al finalizar el tratamiento, todos los caninos se encontraban clínicamente curados, en 01 se observó inclusiones citoplasmáticas y 07 presentaron trombocitopenia. En condiciones de nuestro estudio, utilizando únicamente el dipropionato de imidocarb como tratamiento contra la Ehrlichiosis canina, el fármaco no resultó efectivo en el 100%.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda mantener un control estricto de las garrapatas mediante antiparasitarios externos y asimismo emplear también antiparasitarios ambientales.

En caninos con antecedentes de garrapatas e infección con *E. canis*, se recomienda como medida preventiva un control hematológico cada 6 meses.

Utilizar el dipropionato de imidocarb en combinación con tetraciclinas para reforzar el tratamiento contra *Ehrlichia canis*.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adeyanju, B., & Aliu, Y. (1982). *Chemotherapy of canine ehrlichiosis and babesiosis with imidocarb propionate* (Vol. 18). J Am Anim Hosp Assoc.
- Adrianzen, J., Chávez, A., & Casas, E. (2003). *Seroprevalencia de la Dirofilariosis y Ehrlichiosis canina en tres distritos de Lima*. Lima: Rev. Investig. Vet. Perú.
- Anderson, B., Dawson, J., Jones, D., & Wilson, K. (1991). *Ehrlichia chaffeensis, a new specie associated with human ehrlichiosis* (Vol. 29). J Clin Microbiol.
- Anderson, B., Greene, C., Jones, D., & Dawson, J. (1992). *Ehrlichia ewingii, sp. nov., the etiologic agent of canine granulocytic ehrlichiosis* (Vol. 42). Int J Syst Bacteriol.
- Balashov, Y. (1972). *Bloodsucking ticks (Ixodoidea): Vectors of diseases of man and animals*. (Vol. 8). Miscellaneous Publications of the Entomological Society of America.
- Barrios, A., Li E., L., Suárez A., O., & Fancisco. (2013). *Evidencia hematológica y serológica de Ehrlichia spp en propietarios de caninos domésticos con antecedentes de ehrlichiosis en Lima Metropolitana*. (Vol. 24). Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú [en línea].
- Bezuidenhout, J. (1987). *Natural transmission of heartwater*. (Vol. 54). Onderstepoort Journal of Veterinary Research.
- Binnington, K., & Kemp, D. (1980). *Role of tick salivary glands in feeding and disease transmission*. (Vol. 18). Adv Parasitol.
- Breitschwerdt, E. (1995). *The rickettsiosis. En: Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of the Dog and Cat*. W.B. Saunders. Philadelphia: Ettinger SV, Feldman EC (Eds).
- Breitschwerdt, E. (2003). *Canine and feline ehrlichiosis: new developments*. Tenerife, Spain.: 19th Annual Congress of the ESVD-ECVD.
- Breitschwerdt, E., Woody, B., Zerbe, C., De Buysscher, E., & Barta, O. (1987). *Monoclonal gammopathy associated with naturally occurring canine ehrlichiosis* (Vol. 1). J Vet Intern Med.
- Brouqui, P., & Raoult, D. (1992). *In vitro antibiotic susceptibility of the newly recognized agent of ehrlichiosis in humans, Ehrlichia chaffeensis*. (Vol. 12). Antimicrob Agents Chemother.
- Buhles, J., Huxsoll, D., & Hildebrandt, P. (1975). *Tropical canine pancytopenia: Role of aplastic anaemia in the pathogenesis of severe disease*. (Vol. 85). J Comp Path.

- Buhles, W., Huxsoll, D., & Ristic, M. (1974). *Tropical canine pancytopenia: clinical, hematologic, and serologic responses of dogs to Ehrlichia canis infection, tetracycline therapy, and challenge inoculation.* (Vol. 130). J Infect Dis.
- Camus, E., & Barre, N. (1987). *Epidemiology of heartwater in Guadeloupe and in the Caribbean* (Vol. 3). Onderstepoort J Vet Res.
- Codner, E., & Farris-Smith, L. (1986). *Characterization of the subclinical phase of ehrlichiosis in dogs.* (Vol. 189). J Am Vet Med Ass.
- Codner, E., Roberts, R., & Ainsworth, A. (1985). *Atypical findings in 16 cases of canine ehrlichiosis.* (Vol. 2). J Am Vet Med Assoc.
- Cohn, L. (2003). *Ehrlichiosis and related infections.* (Vol. 33). Vet Clin North Am. Small Anim Pract.
- Contreras, S., Gavidia, C., Li, E., Díaz, C., & Hoyos, S. (2006). *Estudio retrospectivo de caso-control de ehrlichiosis canina en la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos: Período 2002 – 2005.* (Vol. 20). Rev. Inv. Vet. Perú.
- Cupp, E. (1991). *Biology of ticks: Tick-transmitted diseases.* (Vol. 1). Vet Clin North Am. Small Anim Pract.
- Davoust, B., Keundjian, A., Rous, V., Maurizi, L., & Parzy, D. (2005). *Validation of chemoprevention of canine monocytic ehrlichiosis with doxycycline* (Vol. 107). Vet Microbiol.
- Davoust, B., Marie, J., Mercier, S., Boni, M., Vandeweghe, A., Parzy, D., & Beugnet, F. (2003). *Assay of fipronil efficacy to prevent canine monocytic ehrlichiosis in endemic areas* (Vol. 112). Veterinary Parasitology.
- Davoust, B., Parzy, D., Ott, D., & Hasselot, N. (1991a). *Ehrlichiose canine chronique: intérêt de la numération plaquettaire.* (Vol. 142). Rev Méd Vét.
- Dawson, J., Anderson, B., Fishbein, D., Sanchez, J., Goldsmith, C., Wilson, K., & Duntley, C. (1991). *"Isolation and characterization of an Ehrlichia sp. from a patient diagnosed with human ehrlichiosis"* (Vol. 12). Journal of Clinical Microbiology.
- Dawson, J., Anderson, B., Fishbein, D., Sánchez, J., Goldsmith, C., Wilson, K., & Duntley, C. (1991). *Isolation and characterization of an Ehrlichia sp. from a patient diagnosed with human ehrlichiosis.* (Vol. 29). J Clin Microbiol.
- Deem, S. (1998). *A review of heartwater and the threat of introduction of Cowdria ruminantium and Amblyomma spp. ticks to the American mainland* (Vol. 2). J Zoo Wild Med.
- 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.

- Donatien, A., & Lestoquard, F. (1935). *Existence en Algérie d'une Rickettsia du chien* (Vol. 48). Bull Soc Pathol Exot.
- Dumler, Barbet, Bekker, Dash, & Palmer. (2001). *Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales* (Vol. 51). International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.
- Duncan, J. & Prasse, K., 1977. *Veterinary Laboratory Medicine*. s.l.:Iowa State University Press.
- Estrada-Peña, A., & Reme, C. (2005). *Efficacy of a collar impregnated with amitraz and pyriproxyfen for prevention of experimental tick infestations by Rhipicephalus sanguineus Ixodes ricinus, and Ixodes scapularis in dogs* (Vol. 226). Journal of the American Veterinary Medical Association.
- Ewing, S. (1969). *Canine ehrlichiosis* (Vol. 13). Adv Vet Sci Comp Med.
- Fishbein, D., Dawson, J., & Robinson, L. (1994). *Human ehrlichiosis in the United States, 1985 to 1990*. (Vol. 120). Ann Intern Med.
- Frank, J., & Breitschwerdt, E. (1999). *A retrospective study of ehrlichiosis in 62 dogs from North Carolina and Virginia*. (Vol. 3). J Vet Int Med.
- French, T., & Harvey, J. (1983). *Serologic diagnosis of infectious cyclic thrombocytopenia in dogs using an indirect fluorescent antibody test*. (Vol. 44). Am J Vet Res.
- Garris, G. (1991). *Control of ticks*. (Vol. 21). Vet Clin North Am.
- Gelatt, K. (1991). *Canine anterior uvea*. En: *Veterinary Ophthalmology*. Philadelphia.: Gelatt K.N. (ed). Lea and Febiger.
- Gould, D., Murphy, K., Rudorf, H., & Crispin, S. (2000). *Canine monocytic ehrlichiosis presenting as acute blindness 36 months a importation into the UK*. (Vol. 7). J Small Anim Pract.
- Green, G. (1998). *Enfermedades infecciosas en perros y gatos* (Segunda Edición ed.). México, D.F: Ed. Interamericana.
- Greene, C., & Harvey, J. (1984). *Canine ehrlichiosis*. *Clinical Microbiology and Infectious Diseases of the Dog and Cat*. W.B. Saunders. Philadelphia: C.E. Greene (Ed).
- Greene, C., Burgdorfer, W., Cavagnolo, R., Philip, R., & Peacock, M. (1985). *Rocky Mountain spotted fever in dogs and its differentiation from canine ehrlichiosis*. (Vol. 5). J Am Vet Med Assoc.
- Grindem, C., Breitschwerdt, E., Perkins, P., Cullins, L., Thomas, T., & Hegarty, B. (1999). *Platelet associated immunoglobulin (antiplatelet antibody) in canine Rocky Mountain spotted fever and ehrlichiosis* (Vol. 1). J Am Anim Hosp Assoc.
- Groves, M., Dennis, G., Amyz, H., & Huxsoll, D. (1975). *Transmission of Ehrlichia canis to dogs by ticks (Rhipicephalus sanguineus)* . (Vol. 7). Am J Vet Res.

- Harrus, S., Aroch, I., Lavy, E., & Bark, H. (1997). *Clinical manifestations of infectious canine cyclic thrombocytopenia*. (Vol. 10). Vet Rec.
- Harrus, S., Ofri, R., Aizenberg, H., & Waner, T. (1998c). *Acute blindness associated with monoclonal gammopathy induced by Ehrlichia canis infection* (Vol. 2). Vet Parasitol.
- Harrus, S., Waner, T., Weiss, D., Keysary, A., & Bark, H. (1996b). *Kinetics of serum antiplatelet antibodies in experimental acute canine ehrlichiosis*. (Vols. 1-2). Vet Immunol Immunopathol.
- Hebb, H., Wilkerson, M., Chun, R., & Ganta, R. (2003). *Large granular lymphocytosis, lymphocyte subset inversion, thrombocytopenia, dysproteinemia, and positive Ehrlichia serology in a dog*. (Vol. 4). J Am Anim Hosp Assoc.
- Hernández Ferruz, G. (2006). *Frecuencia y alteraciones hematológicas asociadas a Ehrlichia spp. en perros atendidos en consulta privada en el Municipio de Boca del Río, Veracruz*.
- Hernández, A., & Lorente, C. (2003). *Síndrome cervico-torácico asociado a infección por Ehrlichia canis*. Sevilla: Proceedings del 38 Congreso de AVEPA.
- Hibler, S., Hoskins, J., & Greene, C. (1986). *Rickettsial infections in dogs: part II. Ehrlichiosis and infectious cyclic thrombocytopenia*. Compend Contin Educ Pract Vet.
- Hildebrant, P., Huxsoll, D., Walker, J., Nims, R., Taylor, R., & Andrews, M. (1973). *Pathology of canine ehrlichiosis (tropical canine pancytopenia)* (Vol. 34). Am J Vet Res.
- Holland, C., Weiss, E., Burgdorfer, W., Cole, A., & Kakoma, I. (1985). *Ehrlichia risticii sp. nov.: etiological agent of equine monocytic ehrlichiosis (synonym Potomac horse fever)* (Vol. 35). Int J Syst Bacteriol.
- Horst-Joachim, C. (1981). *Clínica de las enfermedades del perro*. Zaragoza, España: Ed. Acribia. Tomo II.
- Hoskins, J. (1991). *The brown dog tick*. Vet Clin North Am. (Vol. 1). Small Anim Pract.
- Hoskins, J., & Cupp, E. (1988). *Ticks of veterinary importance: Part 1. The Ixodidae family: Identification, behaviour, and associated diseases*. (Vol. 10). Compend Contin Educ Pract Vet.
- Hoskins, J., Barta, O., & Rothschmitt, J. (1983). *Serum hyperviscosity syndrome associated with Ehrlichia canis infection in a dog* (Vol. 9). J Am Vet Med Assoc.
- Huerto-Medina, E., & Dámaso-Mata, B. (2015). *Factores asociados a la infección por Ehrlichia canis en perros infestados con garrapatas en la ciudad de Huánuco, Perú* (Vol. 32). Huánuco, Perú: Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.

- Huxoll, D., Hildebrandt, P., Nims, R., Ferguson, J., & Walker, J. (1969). "*Ehrlichia canis* the causative agent of a haemorrhagic disease of dogs?". (Vol. 21). The Veterinary record.
- Huxoll, D., Hildebrandt, P., Nims, R., & Walker, J. (1970). *Tropical canine pancytopenia*. (Vol. 157). J Am Vet Med Ass.
- Keefe, T., Holland, C., Salyer, P., & Ristic, M. (1982). *Distribution of Ehrlichia canis among military working dogs in the world and selected civilian dogs in the United States* (Vol. 181). JAVMA.
- Kidd, L., & Breitschwerdt, E. (2003). *Transmission times and prevention of tick-borne diseases in dogs*. (Vol. 10). Compendium.
- Kontos, V., & Athanasiou, L. (1998). *Use of enrofloxacin in the treatment of acute canine ehrlichiosis*. (Vol. 23). Canine Practice.
- Krause, P., Corrow, C., & Bakken, J. (2003). *Successful treatment of human granulocytic ehrlichiosis in children using rifampin*. (Vol. 3). Pediatrics.
- Kuehn, N., & Gaunt, S. (1985). *Clinical and hematologic findings in canine ehrlichiosis* (Vol. 4). J Am Vet Med Assoc.
- Kuttler, K. (1980). *Pharmacotherapeutics of drugs used in treatment of anaplasmosis and babesiosis*. (Vol. 10). J Am Vet Med Assoc.
- Lewis, G., Huxoll, D., Ristic, M., & Johnson, A. (1975). *Experimentally induced infection of dogs, cats, and nonhuman primates with Ehrlichia equi, etiologic agent of equine ehrlichiosis*. (Vol. 1). Am J Vet Res.
- Lorente, M. (2004). *Evaluación Hematológica E Inmunofenotípica De La "Ehrlichiosis Canina": Evolución Tras La Administración De "Dipropionato De Imidocarb"*. ISBN.
- Maeda, K., Markowitz, N., Hawley, R., Ristic, M., Cox, D., & McDade, J. (1998). "*Human infection with Ehrlichia canis, a leukocytic rickettsia*" (Vol. 14). The New England journal of medicine.
- Makinde, M., & Bobade, P. (1994). *Osmotic fragility of erythrocytes in clinically normal dogs and dogs infected with parasites* (Vol. 3). Res Vet Sci.
- Maretzki, C., Fisher, D., & Greene, C. (1994). *Granulocytic ehrlichiosis and meningitis in a dog* (Vol. 11). J Am Vet Med Assoc.
- Matthewman, L., Kelly, P., Brouqui, P., & Raoult, D. (1994b). *Further evidence for the efficacy of imidocarb dipropionate in the treatment of Ehrlichia canis infection*. (Vol. 3). J S Afr Vet Assoc.
- Meinkoth, J., & Clinkenbeard, D. (2000). *Normal hematology of the dog*. En: *Schalm's Veterinary Hematology, 5th Ed*. Baltimore: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC (Eds).
- Merchant, J., & Paiker, R. (1998). *Bacteriología y virología veterinaria*. Zaragoza, España: Ed. Acribia.

- Misao, T., & Kobayashi, Y. (1955). *Studies on infectious mononucleosis (glandular fever). Isolation of etiologic agent from blood, bone marrow and lymph node of patients with infectious mononucleosis using mice* (Vol. 6). Kiushu J Med Sci.
- Morais, D., Dawson, J., Greene, C., Filipe, A., Galharda, L., & Bacellar, F. (1991). *First european case of ehrlichiosis*. (Vol. 338). Lancet.
- Moshkovski, S. (1945). *Cytotropic inducers of infection and the classification of the Rickettsiae with Clamydozoa*. (Vol. 19). Adv Mod Biol (Moscow).
- Mylonakis, M., Koutinas, A., Billinis, C., Leontides, L., Kontos, V., Papadopoulos, O., . . . Fytianou, A. (2003). *Evaluation of cytology in the diagnosis of acute canine monocytic ehrlichiosis (Ehrlichia canis): a comparison between five methods*. (Vol. 91). Vet Microbiol.
- Neer, T., & Harrus, S. (2006). *Canine Monocytotropic Ehrlichiosis (E. canis, E. chaffeensis, E. ruminantium, and N. risticii Infections). Ehrlichiosis, Neorickettsiosis, Anaplasmosis, and Wolbachia Infection.* in *Infectious Diseases of the dog and cat*. St. Louis, Missouri: C.E.Green, Third edn. Saunders Elsevier.
- Neer, T., Breitschewerdt, E., & Green, R. (2002). *Consensus statement on ehrlichial disease of small animals from the infectious disease study group of the ACVIM*. J Vet Intern Med.
- Neer, T., Eddlestone, S., Gaunt, S., & Corstvet, R. (1999). *Efficacy of enrofloxacin for the treatment of experimentally induced Ehrlichia canis infection*. (Vol. 5). J Vet Intern Med.
- Nelson, R., Couto, G., & Bueh, S. (2000). *Medicina de los animales pequeños* (Segunda Edición ed.). Buenos Aires, Argentina: Ed. Intermédica.
- Ogunkoya, A., Adeyanju, J., & Aliu, Y. (1981). *Experiences with the use of Imizol in treating canine blood parasites in Nigeria*. (Vol. 12). J Small Anim Pract.
- Ortega Ortiz, P. (2005). *Frecuencia y alteraciones hematológicas asociadas a Ehrlichia spp. en perros domésticos en la Ciudad de México*.
- Otranto, D., de Caprariis, D., Lia, R., Tarallo, V., Lorusso, V., Testini, G., . . . Stanneck, D. (2010). *Prevention of endemic canine vectorborne diseases using imidacloprid 10% and permethrin 50% in young dogs: a longitudinal field study* (Vol. 172). Veterinary parasitology.
- Parnell, N. (2004). *Ehrlichiosis canina*. España: ed. Clínica de Pequeños Animales.
- Pérez, M., Rikihisa, Y., & Wen, B. (1996). *"Ehrlichia canis-like agent isolated from a man in Venezuela: antigenic and genetic characterization"* (Vol. 34). J Clin. Microbiol.
- Perille, A., & Matus, R. (1991). *Canine ehrlichiosis in six dogs with persistently increased antibody titers*. (195-198 ed., Vol. 3). J Vet Intern Med.

- Philip, C., Hadlow, W., & Hughes, L. (1953). *Neorickettsia helminthoeca, a new rickettsia-like disease agent in dogs in western United States transmitted by an helminth* (Vol. 29). Roma: Riass Commun VI Congr Int Microbiol.
- Price, J., Sayer, P., & Dolan, T. (1987). *Improved clinical approach to the diagnosis of canine ehrlichiosis*. (Vol. 19). Tropical Animal Health and Production in Africa.
- Reardon, M., & Pierce, K. (1981). *Acute experimental canine ehrlichiosis* (Vol. 18). Vet. Pathol.
- Ribeiro, J. (1987). *Role of saliva in blood-feeding by arthropods* (Vol. 32). Ann Rev Entomol.
- Ribeiro, J., Makoul, G., & Levine, J. (1985). *Antihemostatic, antiinflammatory and immunosuppressive properties of the saliva of a tick, Ixodes damming* (Vol. 161). J Exp Med.
- Ristic, M., Williams, J., & Kakoma, I. (1990). *Current strategies in research on ehrlichiosis*. Ehrlichiosis. Netherlands: Kluwer Academic Publishers.
- Rodríguez, R., & Bolio, M. (2003). *Hemoparasitología en perros, gatos y animales silvestres*. Memorias de curso. FMVZ. Universidad Autónoma de Yucatán.
- Sagredo, P., Fraile, C., Sainz, A., Rupérez, C., Tesouro, M., & Gonzáles, J. (1994). *Skin lesions associated with Ehrlichia canis infection in a dog*. Bordeaux: Proceedings 11th Annual Congress European Society of Veterinary Dermatology.
- Sainz, A. (1996). *Aspectos clínicos y epizootológicos de la ehrlichiosis canina. Estudio comparado de la eficacia terapéutica de la doxiciclina y el dipropionato de imidocarb*. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid (Ed).
- Sainz, A., Delgado, S., Amusatogui, I., Tesouro, M., & Cármenes, P. (1996). *Seroprevalence of canine ehrlichiosis in Castilla-León (NW Spain)*. (Vol. 29). Preventive Veterinary Medicine.
- Sainz, A., Tesouro, M., & Amusatogui, I. (2000). *Prospective comparative study of three treatment protocols using doxycycline or imidocarb dipropionate in dogs with naturally occurring ehrlichiosis* (Vol. 2). J Vet Intern Med.
- San Miguel, S. (2006). *Prevalencia de Ehrlichia canis en caninos de la provincia de Sullana*. Tesis de Médico Veterinario. Lima: Universidad Alas Peruanas.
- Sánchez Carlessi, H., & Reyes Meza, C. (2006). *Metodología y diseños en investigación científica*. Lima- Perú: Edit. Visión Universitaria.
- Sauer, J., Mane, S., & Smichmidt, S. (1986). *Molecular basis for salivary fluid secretion in ixodid ticks*. Chichester, England, Ellis Horwood.: In Sauer, J.R., Hair J.A (Eds): Morphology, Physiology and Behavioural Biology of Ticks.
- Shaw, D., & Rubin, S. (1986). *Pharmacologic activity of doxycycline*. (Vol. 7). J Am Vet Med Assoc.

- Shaw, S., & Irwin, P. (2001). *Consecuencias de la infestación por garrapatas en perros y gatos*. Whaltam Focus.
- Sifuentes Tocas, T. (2014). *Signos clínicos y parámetros hematológicos en pacientes positivos a Ehrlichiosis canina en Huánuco*. Huánuco.
- Silverstein, A. (1998). *On the naming of Rickettsiae after Paul Ehrlich* (Vol. 72). Bull Hist Med.
- Skotarczak, B. (2003). *Canine ehrlichiosis* (Vol. 2). Ann Agric Environ Med ,.
- Smith, R., Sells, D., Stephenson, E., Ristic, M., & Huxsoll, D. (1976). *Development of Ehrlichia canis, causative agent of canine ehrlichiosis, in the tick Rhipicephalus sanguineus and its differentiation from a symbiotic Rickettsia*. (Vol. 2). Am J Vet Res.
- Tatchell, R. (1967). *Salivary secretion in the cattle tick as a means of water elimination* (Vol. 213). Nature.
- Tatchell, R. (1969). *The ionic regulatory role of the salivary secretions of the cattle tick, Boophilus microplus (Canestrini)*. (Vol. 15). Journal of Inse Ct Physiology.
- Tatchell, R., & Moorhouse, D. (1970). *Neutrophils: their role in the formation of a tick feeding lesion*. (Vol. 167). Science.
- Troy, G., & Forrester, S. (1990). *Ehrlichia canis, E. equi, and E. risticii infections*. En: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. W.B. Saunders. Philadelphia.: C.E. Greene (Ed.).
- Troy, G., & Forrester, S. (1990). *Ehrlichia canis, E. equi, and E. risticii infections*. En: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. W.B. Saunders. Philadelphia: C.E. Greene (Ed.).
- Troy, G., Vulganot, J., & Turnwalt, G. (1980). *Canine ehrlichiosis: a retrospective study of 30 naturally occurring cases*. (Vol. 16). J Am Anim Hosp Assoc.
- Tyzzar, E. (1938). *Cytoecetes microti n. gen. n.sp. A parasite developing in granulocytes and infection in small rodents*. (Vol. 30). Parasitology.
- Uhaa, I., McLean, J., Greene, C., & Fishbein, D. (1992). *A case of human ehrlichiosis acquired in Mali: clinical and laboratoey findings*. (Vol. 46). Am J Trop Med Hyg.
- Unver, A., Pérez, M., Orellana, N., Huang, H., & Rikihisha, H. (2001). *Molecular and antigenic comparision of Ehrlichia canis isolates from dogs, ticks and human in Venezuela*. Venezuela: Clin. Microbiol.
- Van Heerden, J., & Immelman, A. (1979). *The use of doxycycline in the treatment of canine ehrlichiosis*. (Vol. 4). J S Afr Vet Assoc.
- Van Heerden, J., & Van Heerden, A. (1981). *Attempted treatment of canine ehrlichiosis with imidocarb dipropionate*. J S Afr Vet Assoc.

- Waddle, J., & Littman, M. (1988). *A retrospective study of 27 cases of naturally occurring canine ehrlichiosis*. (Vol. 24). J Am Anim Hosp Assoc.
- Walker, J., & Olwage, A. (1987). *The tick vectors of Cowdria ruminantium (Ixodoidea, Ixodidae, genus Amblyomma) and their distribution* (Vol. 3). Onderstepoort J Vet Res.
- Waner, T., & Harrus, S. (2000). *Ehrlichiosis monocítica canina*. En: Carmichael, L., ed. *Recent Advances in Canine Infectious Diseases*. Ithaca, New York, USA: Publisher: International Veterinary Information Service (www.ivis.org).
- Waner, T., Harrus, S., Weiss, D., Bark, H., & Keysary, A. (1995). *Demonstration of serum antiplatelet antibodies in experimental acute canine ehrlichiosis*. (Vols. 1-2). Vet Immunol Immunopathol.
- Warner, T., & Harrus, S. (2000). *Ehrlichiosis monocítica canina*. En: Carmichael, L., ed. *Recent Advances in Canine Infectious Diseases*. Ithaca, New York, USA.: International Veterinary Information Service (www.ivis.org).
- Weiser, M., Thrall, M., & Fulton, R. (1991). *Granular lymphocytosis and hyperproteinemia in dogs with chronic ehrlichiosis*. (Vol. 27). J Am Anim Hosp Assoc.
- Weisiger, R., Ristic, M., & Huxsoll, D. (1975). *Kinetics of antibody response to Ehrlichia canis assayed by indirect fluorescent antibody method*. (Vol. 5). Am J Vet Res.
- Wen, B., Cao, W., & Pan, H. (2003). *Ehrlichiae and ehrlichial diseases in China*. (Vol. 990). Ann N Y Acad Sci.
- Wen, B., Rikihisa, Y., Mott, J., Fuerst, P., Kawahara, M., & Suto, C. (1995). *Ehrlichia muris sp. nov. identified on the basis of 16S rRNA base sequences and serological, morphological, and biological characteristics* (Vol. 45). Int J Syst Bacteriol.
- Woody, B., & Hoskins, J. (1991). *"Ehrlichial diseases of dogs", The Veterinary clinics of North America* (Vol. 1). Small animal practice.

ANEXOS



Fig. 4: Evaluación de signos clínicos. Medición de temperatura.



Fig. 5: Epistaxis en uno de los pacientes.



Fig. 6: Toma de muestra de sangre de la vena cefálica para hemograma.



Fig. 7: Aplicación de dipropionato de imidocarb vía subcutánea.



Fig. 8: Mórula basofílica en linfocito.

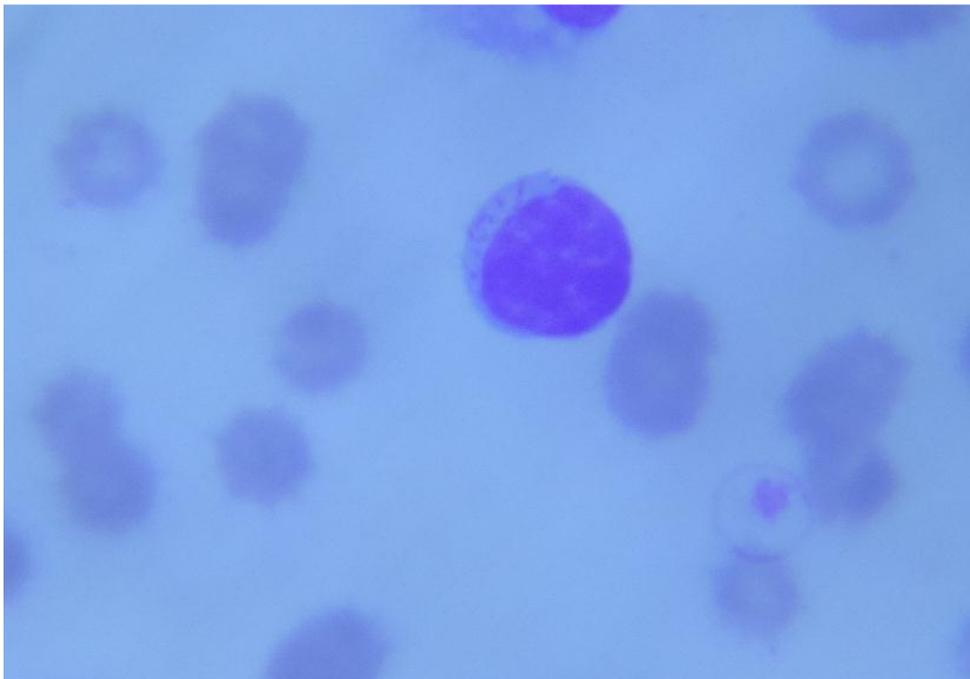


Fig. 9: Cuerpos elementales en linfocito.