

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO**

**FACULTAD DE AGRONOMIA Y ZOOTECNIA**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA**



**TESIS**

**“FRECUENCIA Y TRATAMIENTO DE LA EHRLICHIOSIS MONOCITICA CANINA  
(*Ehrlichia canis*) EN PERROS DE LA CIUDAD DE QUILLABAMBA”**

**PRESENTADO POR:**

**Bach. PRULER PILLCO HUILLCA**

**ASESOR:**

**MSc. M.V. SANTOS WILTON CALDERON RUIZ**

**Financiado por:**

**Programa “Yachayninchis Wiñarinampaq”-Unsaac**

**Cusco-Perú**

**2023**

## INFORME DE ORIGINALIDAD

(Aprobado por resolución Nro.CU-303-2020-UNSAAC)

El que suscribe, Asesor del trabajo de tesis titulado **FRECUENCIA Y TRATAMIENTO DE LA EHRLICHIOSIS MONOCÍTICA CANINA (*Ehrlichia canis*), EN PERROS DE LA CIUDAD DE QUILLABAMBA**. Presentado por **PRULER PILLCO HUILLCA**, con Nro. De DNI: **48054376** para optar el título profesional de **Médico Veterinario**.

Informo que el trabajo de investigación ha sido sometido a revisión por 2 veces, mediante el software Antiplagio **Turnitin** conforme al Art. 6° del Reglamento para Uso de Sistema Antiplagio de la UNSAAC y de la evaluación de originalidad se tiene un porcentaje de 2%

### Evaluación y acciones del reporte de coincidencia para trabajos de investigación conducentes a grado académico o título profesional, tesis.

Porcentaje	Evaluación y Acciones	Marque con una (x)
Del 1 al 10%	No se considera plagio.	X
Del 11 al 13%	Devolver al usuario para las correcciones.	
Mayor al 13%	El responsable de la revisión del documento emite un informe al inmediato jerárquico, quien a su vez eleva el informe a la autoridad académica para que tome las acciones correspondientes. Sin perjuicio de las sanciones administrativas que correspondan de acuerdo a Ley.	

Por tanto, en mi condición de asesor, firmo el presente informe en señal de conformidad y adjunto la primera hoja de reporte del Sistema Antiplagio.

Sicuani, 12 de Agosto del 2023

M.SC.M.V. SANTOS WILTON CALDERON RUIZ

Director de tesis

Nro. De DNI: 26960866

ORCID del Asesor: 0000-0001-8091-5814

#### Se adjunta:

1. Reporte generado por el Sistema Antiplagio.
2. Enlace del Reporte Generado por el sistema Antiplagio: **oid: 27259:252829429**

NOMBRE DEL TRABAJO

**FRECUENCIA Y TRATAMIENTO DE LA EHRLICHIOSIS MONOCÍTICA CANINA (Ehrlichia canis), EN PERROS DE LA CIU**

AUTOR

**Pruler PILLCO HUILLCA**

RECUENTO DE PALABRAS

**34057 Words**

RECUENTO DE CARACTERES

**196316 Characters**

RECUENTO DE PÁGINAS

**122 Pages**

TAMAÑO DEL ARCHIVO

**1.1MB**

FECHA DE ENTREGA

**Aug 14, 2023 8:51 PM GMT-5**

FECHA DEL INFORME

**Aug 14, 2023 8:53 PM GMT-5****● 2% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 2% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% Base de datos de trabajos entregados
- 0% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

**● Excluir del Reporte de Similitud**

- Material bibliográfico
- Material citado
- Bloques de texto excluidos manualmente
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 15 palabras)



M.Sc.M.V. SANTOS WILTON CALDERÓN RUIZ  
DIRECTOR DE TESIS

## **Dedicatoria**

Esta tesis dedico a mis padres por haberme apoyado moral y psicológicamente durante el tiempo de mi formación profesional, que sin su esfuerzo de mis padres no hubiera cumplido mis objetivos y metas trazadas. De la misma forma dedico esta tesis a mi esposa e hija por haber sido la motivación para terminar los estudios y por haberme ayudado en el trabajo de investigación.

## **Agradecimiento**

Agradezco a Dios por haberme ayudado a llegar a mis metas trazadas y por tener una buena salud.

A la Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco y a la escuela profesional de Medicina Veterinaria filial Sicuani y a toda la plana de Docentes por haberme dado las enseñanzas y por haber compartido sus experiencias y sabiduría durante mi formación profesional.

A mi asesor de tesis Dr. Santos Wilton Calderon Ruiz, por brindarme la oportunidad de recurrir a su gran capacidad y experiencia profesional, por su paciencia y apoyo incondicional, por contribuir con sus valiosos conocimientos, aportes y consejos, que hicieron posible la culminación del presente trabajo de investigación.

A mis padres, esposa e hija por haberme ayudado a hacer posible este trabajo de investigación, porque ellos fueron mi mayor motivación, emocional y psicológicamente.

## Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	3
1.1. Planteamiento del problema .....	4
1.1.1. Formulación del problema de investigación .....	5
1.2. Justificación del estudio de la investigación .....	5
1.2.1. Justificación científica .....	5
1.2.2. Justificación técnica-practica .....	5
1.2.3. Justificación Institucional .....	5
1.3. Delimitación de la investigación .....	6
1.4. Limitaciones.....	6
1.5. Objetivos.....	6
1.5.1. Objetivo General.....	6
1.5.2. Objetivos específicos .....	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	7
2.1. Antecedentes del estudio de Investigación .....	7
2.3. Marco conceptual .....	8
Infección por <i>Ehrlichia canis</i> .....	8
Características clínicas .....	10
Diagnóstico .....	12
Pruebas bioquímicas de suero.....	13
Análisis de orina.....	13
Perfil de coagulación.....	13
Análisis de líquido cefalorraquídeo.....	14
Análisis de médula ósea .....	14
Diagnóstico por imagen .....	15
Diagnóstico serológico .....	16
Tratamiento con antibióticos para la infección por <i>E. canis</i> .....	17
Tetraciclinas.....	18
Rifampicina .....	26

Otras drogas .....	27
Conclusiones del tratamiento antibiótico .....	28
Cómo tratar al perro con pancitopenia aplásica asociada a <i>E. canis</i> .....	28
Seguimiento postratamiento en el ámbito clínico .....	31
2.4. Definición de términos básicos .....	33
CAPÍTULO III .....	35
PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS Y VARIABLES .....	35
3.1. Hipótesis .....	35
Hipótesis alterna .....	35
Hipótesis nula .....	35
3.2. Variables.....	35
CAPÍTULO IV .....	36
MARCO METODOLÓGICO .....	36
4.1. Localización geográfica .....	36
4.2. Método de investigación .....	36
4.3. Tipo de Investigación .....	36
4.4. Nivel de investigación .....	36
4.5. Diseño de la Investigación .....	36
4.6. Población.....	36
4.7. Tamaño de la muestra .....	36
4.8. Selección de la muestra.....	37
4.9. Unidad de análisis y unidades de observación.....	37
4.10. Técnicas - Instrumentos para recopilación los datos .....	37
4.11. Técnicas para el análisis e interpretación de la información .....	37
4.12. Procedimiento.....	38
4.13. Materiales.....	38
Primera parte del estudio (Frecuencia de la ehrlichiosis monocítica canina en perros de la ciudad de Quillabamba).....	38
Material Biológico.....	38

Material de laboratorio .....	39
Material de oficina.....	39
Segunda parte del estudio (Eficacia antimicrobiana frente a Ehrlichiosis monocítica canina en perros de la ciudad de Quillabamba) .....	39
Material Biológico.....	39
Material de laboratorio .....	39
Material de oficina.....	40
Descripción del análisis estadístico .....	40
CAPÍTULO V .....	41
RESULTADOS Y DISCUSIONES .....	41
CONCLUSIONES .....	61
RECOMENDACIONES Y/O SUGERENCIAS .....	62
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	63
ANEXOS.....	83



## Índice de tablas

Tabla 1 Las pruebas diagnósticas disponibles para ehrlichiosis en perros y gatos se enumeran en el cuadro .....	15
Tabla 2 Fármacos antimicrobianos que han sido evaluados sistemáticamente para el tratamiento de la infección por <i>Ehrlichia canis</i> experimental o natural en perros.....	19
Tabla 3 Clasificación de los perros según su edad .....	41
Tabla 4 Numero de perros que participaron en el estudio.....	41
Tabla 5 Clasificación de los perros por categoría.....	41
Tabla 6 Frecuencia de la presentación de ehrlichiosis canina.....	42
Tabla 7 frecuencia de la enfermedad según su categoría.....	44
Tabla 8 Clasificación de los perros por sexo .....	45
Tabla 9 Número de animales que participaron en el estudio .....	46
Tabla 10 Numero de animales tratados con los respectivos antibióticos.....	47
Tabla 11 Valores de leucocitos X 10 <sup>9</sup> /L durante el pre y post tratamiento con el uso de los diferentes antibióticos.....	48
Tabla 12 Eficacia de los antibióticos sobre los neutrófilos segmentados.....	49
Tabla 13 Eficacia de los antibióticos sobre los linfocitos.....	51
Tabla 14 Eficacia de los antibióticos sobre monocitos.....	52
Tabla 15 Eficacia de los antibióticos sobre eosinófilos.....	53
Tabla 16 Eficacia de los antibióticos sobre la hemoglobina.....	55
Tabla 17 Eficacia de los antibióticos sobre el hematocrito.....	56
Tabla 18 Eficacia de los antibióticos sobre las plaquetas.....	57
Tabla 19 Resumen de los valores hematológicos antes y después del tratamiento en perros con Ehrlichia positivos en diferentes grupos.....	60

## Índice de figuras

Figura 1 Ciclo de vida de <i>Ehrlichia canis</i> .....	10
Figura 2 Hemorragia y desprendimiento de retina en una mezcla de Rhodesian Ridgeback esterilizada de 4 años de edad con ehrlichiosis monocítica canina. ....	12
Figura 3 Plasmacitosis de la médula ósea en una perra labrador esterilizada de 8 años de edad con ehrlichiosis monocítica canina. ....	14
Figura 4 Clasificación de los perros estudiados por categoría.....	42
Figura 5 Condición de la presentación de la enfermedad.....	44
Figura 6 Condición de la presentación de la enfermedad de acuerdo a la categoría.....	45
Figura 7 Presentación de la enfermedad de acuerdo al sexo.....	46
Figura 8 Porcentaje de animales tratados con su respectivo antibiótico.....	47
Figura 9 Eficacia de los antibióticos sobre los leucocitos.....	48
Figura 10 Eficacia de los antibióticos sobre los neutrófilos segmentados.....	50
Figura 11 Eficacia de los antibióticos sobre los linfocitos.....	51
Figura 12 Eficacia de los antibióticos sobre monocitos.....	53
Figura 13 Eficacia de los antibióticos sobre eosinófilos.....	54
Figura 14 Eficacia de los antibióticos sobre la hemoglobina.....	55
Figura 15 Eficacia de los antibióticos sobre el hematocrito.....	57
Figura 16 Eficacia de los antibióticos sobre las plaquetas.....	58

## Resumen

El presente estudio de investigación tuvo como objetivo estimar la frecuencia y analizar la eficacia antimicrobiana frente a ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*), en perros de la ciudad de Quillabamba. Para lo cual se diseñó un primer estudio descriptivo transversal, y la segunda parte es de tipo experimental explicativo en la que se incluyeron una población de 3692 perros en la ciudad, en la primera parte del estudio se utilizó 115 perros en las cuales se realizó el primer hemograma (día 0). Las muestras de sangre fueron analizadas con un kit comercial específico para *E. canis*. De la misma forma para la segunda parte del estudio se utilizó 29 perros en la cual consistió en tomar muestras de sangre cada 7 días hasta el día 28 y determinar la eficacia antimicrobiana, se formó cuatro grupos de forma aleatoria y se administró un antibiótico diferente. Al primer grupo se administró doxiciclina (10mg/kg PV) vía oral cada 24 horas durante 4 semanas; al segundo grupo se administró imidocarb (6.6mg/kg PV) vía intra muscular dos veces al día con un intervalo de dos semanas; al tercer grupo se administró minociclina (10mg/kg PV) vía oral dos veces por día por 4 semanas, al cuarto grupo se administró rifampicina (10mg/kg PV) vía oral una vez por día durante 4 semanas. Se determinó la frecuencia de la ehrlichiosis monocítica canina (*E. canis*) y la relación entre las variables sexo, edad con resultados positivos. Se halló una frecuencia de 25.2 % (115/29) de caninos positivos a *E. canis*. No se encontró asociación significativa de la ehrlichiosis y las variables estudiadas. La mayor frecuencia se encontró en perros joven adulto y adulto mayor fueron positivos a la enfermedad y dentro del sexo de los perros se encontró mayor presentación en hembras que en machos. Al análisis hematológico se observó que la media del hematocrito, hematíes y hemoglobina, se halló por debajo de lo normal en el día 0 y una recuperación lenta en los cuatro hemogramas posteriores, mostrando anemia durante todo el tratamiento. Respecto al tratamiento a la ehrlichiosis monocítica canina los fármacos como: la doxiciclina presenta muy buena eficacia con relación producción componentes de los hematológicos y pequeñas diferencias en la menor producción de linfocitos frente a los otros. El Imidocarb presenta buena eficacia, pero en menor grado en comparación con la doxiciclina y la minociclina, finalmente la rifampicina también es eficaz, pero en la producción de linfocitos supera a los otros antibióticos, especialmente a la doxiciclina. Entonces de acuerdo al análisis de varianza la eficacia de la doxiciclina, imidocarb, minociclina y rifampicina, se observó que no existe diferencia significativa ( $p > 0.05$ ). Se concluye que cada uno de estos antibióticos podrían ser un tratamiento alternativo para las infecciones por *E. canis* cuando alguno de ellos no está disponible.

**Palabras clave:** *Ehrlichia canis*; prevalencia; antibióticos; perros.

## Summary

The objective of this research study was to estimate the frequency and analyze the antimicrobial efficacy against canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*) in dogs from the city of Quillabamba. For which a first cross-sectional descriptive study was designed, and the second part is of an explanatory experimental type in which a population of 3,692 dogs in the city were included. In the first part of the study, 115 dogs were used in which the first blood count (day 0). Blood samples were analyzed with a commercial kit specific for *E. canis*. In the same way, for the second part of the study, 29 dogs were used, which consisted of taking blood samples every 7 days until day 28 and determining the antimicrobial efficacy, four groups were formed randomly and a different antibiotic was administered. The first group was administered doxycycline (10 mg/kg BW) orally every 24 hours for 4 weeks; to the second group, imidocarb (6.6 mg/kg BW) was administered intramuscularly twice a day with an interval of two weeks; The third group was administered minocycline (10 mg/kg BW) orally twice a day for 4 weeks, and the fourth group was administered rifampicin (10 mg/kg BW) orally once a day for 4 weeks. The frequency of canine monocytic ehrlichiosis (*E. canis*) and the relationship between the variables sex and age with positive results were determined. A frequency of 25.2% (115/29) of canines positive for *E. canis* was found. No significant association was found between ehrlichiosis and the variables studied. The highest frequency was found in young adult and older adult dogs that were positive for the disease and within the sex of the dogs, a greater presentation was found in females than in males. The hematological analysis showed that the mean hematocrit, red blood cells and hemoglobin were below normal on day 0 and a slow recovery in the four subsequent blood counts, showing anemia throughout the treatment. Regarding the treatment of canine monocytic ehrlichiosis, drugs such as: doxycycline have very good efficacy in relation to the production of hematological components and small differences in the lower production of lymphocytes compared to the others. Imidocarb has good efficacy, but to a lesser extent compared to doxycycline and minocycline. Finally, rifampicin is also effective, but in lymphocyte production it surpasses other antibiotics, especially doxycillin. Then, according to the analysis of variance, the efficacy of doxycycline, imidocarb, minocycline and rifampin, it was observed that there is no significant difference ( $p > 0.05$ ). It is concluded that each of these antibiotics could be an alternative treatment for *E. canis* infections when one of them is not available.

Keywords: *Ehrlichia canis*; prevalence; antibiotics; dogs.

# FRECUENCIA Y TRATAMIENTO DE LA EHRlichIOSIS MONOCÍTICA CANINA (*Ehrlichia canis*), EN PERROS DE LA CIUDAD DE QUILLABAMBA

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

La *Ehrlichia canis* es reconocida como la principal causa de ehrlichiosis monocítica canina (EMC) (Neer *et al.*, 2002b; Á. Sainz *et al.*, 2015). Esta enfermedad es endémica en todos los continentes excepto Australia (J. E. Sykes, 2014). En Estados Unidos y otras regiones del mundo, los perros pueden infectarse con otras especies de *Ehrlichia*, en particular *Ehrlichia chaffeensis* (Neer *et al.*, 2002b). La frecuencia serológica de *Ehrlichia canis* es variable de acuerdo a la región por ejemplo en Paraguay de 10,41% (Pérez-Macchi *et al.*, 2019), en Perú es de 59.4% (Cusicanqui *et al.*, 2020).

La bacteria *E. canis* se transmite transestadial e intraestadialmente por la garrapata marrón del perro, *Rhipicephalus sanguineus* (Bremer *et al.*, 2005). La transmisión experimental también se ha logrado con garrapatas *Dermacentor variabilis* (Johnson *et al.*, 1998), pero el papel biológico de este vector en la naturaleza es bien estudiado. En un entorno experimental, luego de un período de incubación de 8 a 20 días después de la transfusión de sangre o la implantación de garrapatas, el curso de la infección por *E. canis* se puede dividir en una fase aguda (que dura de 2 a 4 semanas), una fase subclínica (meses a años) y crónica, aunque la distinción entre estas etapas no se reconoce fácilmente en perros (Greene, 2012).

La ehrlichiosis es una enfermedad febril asociada con leucopenia, trombocitopenia y anemia en perros (Parashar *et al.*, 2016); la fiebre o hipotermia en perros con pancitopenia grave, depresión o letargo, anorexia, linfadenomegalia generalizada, esplenomegalia, palidez de las mucosas, tendencia al sangrado y anomalías oculares (p. ej., uveítis anterior o posterior, inflamación) es una manifestación clínica típica de la ehrlichiosis monocítica canina natural. Es probable que los perros gravemente enfermos se infecten con garrapatas (Mylonakis *et al.*, 2019). La estomatitis ulcerosa y la glositis necrotizante, el edema de las extremidades posteriores o del escroto y los signos del sistema nervioso central, como convulsiones, ataxia, disfunción vestibular y dolor de cuello, son más comunes en la enfermedad crónica. La diátesis hemorrágica puede ocurrir tanto en la fase aguda como en la crónica de la EMC, pero la fase crónica es más frecuente y grave, y se manifiesta como petequias, equimosis en piel y mucosas, epistaxis, hematuria, melena y hemorragia prolongada en el sitio de venopunción. (Codner & Farris-Smith, 1986; Harrus *et al.*, 1997a; Harrus & Waner, 2011; Mylonakis *et al.*, 2019a; Waner *et al.*, 1997).

Los médicos deben considerar la posibilidad de una infección concurrente con otros patógenos transmitidos por vectores o con morbilidades en perros con manifestaciones inusuales o atípicas de la enfermedad. La recuperación clínica espontánea en perros con infección aguda es común; sin embargo, los perros en esta etapa requieren tratamiento médico para acelerar su recuperación clínica y evitar el deterioro clínico o la muerte. No está claro cuando se medica a los perros infectados de forma natural y se eliminan la infección inmunológicamente o permanecen infectados de forma subclínica después de la transmisión de garrapatas. Sin embargo, está claro que en las etapas aguda o subclínica de la EMC, los perros inmunocompetentes pueden eliminar la infección o reducir la ehrliquiemia y la carga bacteriana tisular a niveles inadecuados para la detección molecular mediante la amplificación por PCR (Breitschwerdt et al., 1998a; Eddlestone et al., 2007; Theodorou et al., 2013).

Además, una proporción impredecible de perros infectados con *E. canis*, progresa a una etapa de la enfermedad crónica, caracterizada por una presentación clínica variable, algunos de los cuales tienen hipoplasia grave en la médula ósea (MO), pancitopenia grave en sangre periférica y sepsis debido a una alta mortalidad y/o sangrado severo (Harrus et al., 1997a; Mylonakis et al., 2011a, 2019a; Shipov et al., 2008). Ocasionalmente, la mielosupresión puede desarrollarse sin ningún signo premonitorio que indique las fases aguda y subclínica de la EMC (Mylonakis et al., 2004). Por lo tanto, los términos EMC "no mielosupresora" y "mielosupresora" pueden reflejar mejor la gravedad de la enfermedad en un contexto clínico, independientemente del inicio de la enfermedad o de la supuesta fase de la EMC. Significativamente, en algunas regiones endémicas de *E. canis*, como en Grecia, Israel y Brasil y esporádicamente en algunas otras áreas como Turquía y Sudeste asiático, EMC puede ser una de las principales causas de pancitopenia potencialmente mortal en perros.(Frezoulis et al., 2017; Girardi et al., 2017; Shipov et al., 2008).

### 1.1. Planteamiento del problema

*Ehrlichia canis* es reconocida como la principal causa de ehrlichiosis monocítica canina (EMC) (Neer et al., 2002; Sainz et al., 2015). La enfermedad es endémica en todos los continentes excepto Australia (Sykes, 2014). En Estados Unidos y otras partes del mundo menos caracterizadas, los perros pueden infectarse con otras especies de Ehrlichia, en particular *Ehrlichia chaffeensis* (Neer et al., 2002). La bacteria *E. canis* se transmite transestadial e intraestadialmente por la garrapata marrón del perro, *Rhipicephalus sanguineus* (Bremer et al., 2005). Entre los síntomas se presenta linfadenopatía generalizada y esplenomegalia. También pueden ocurrir descargas oculares y nasales, edema periférico y, con menor frecuencia, hemorragias petequiales y equimóticas mucosas y cutáneas. Las tendencias

hemorrágicas resultan de la trombocitopenia y la disfunción plaquetaria (Brandão *et al.*, 2006).

En el Perú (Lima/Callao), la prevalencia de *E. canis* es de 59.4% de caninos positivos a ehrlichiosis (Cusicanqui *et al.*, 2020), pero no existe reportes sobre eficacia o resistencia antibiótica frente a *E. canis*, de igual forma no existen estudios realizados en la región del Cusco y especialmente en la ciudad de Quillabamba sobre la frecuencia y tratamiento de la ehrlichiosis canina, es por ello que se plantea realizar la presente investigación y para ello nos formulamos las siguiente pregunta.

### **1.1.1. Formulación del problema de investigación**

¿Cuál es la frecuencia y el tratamiento más eficaz de la ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*), en perros de la ciudad de Quillabamba?

## **1.2. Justificación del estudio de la investigación**

### **1.2.1. Justificación científica**

El presente estudio servirá como fuente de conocimiento de la enfermedad para los médicos veterinarios y profesionales que se dedican a la clínica menores y especialmente en perros, por lo mismo que no se ha realizado ningún estudio en la ciudad de Quillabamba relacionado con nuestro estudio.

### **1.2.2. Justificación técnica-practica**

Permitirá conocer cuál es el antibiótico que presenta mejor eficacia y esto contribuirá a evitar la resistencia antimicrobiana frente a la ehrlichiosis canina del mismo modo esto generará menos gasto en los propietarios de las mascotas.

### **1.2.3. Justificación Institucional**

Con la realización del presente estudio de investigación, permitirá a la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria-Sicuani y la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco realizar y mejorar la proyección social, lo que permitirá contribuir con alguna solución para el control y tratamiento de ehrlichiosis canina, considerando que en todo momento estuve capacitado, motivado y más aún interesado sobre la problemática que genera la presencia de esta enfermedad en zona donde se realizó el estudio.

### **1.3. Delimitación de la investigación**

Considerando los distintos aspectos éticos, socio-culturales, temporales y económicos el estudio se realizó en caninos que fueron atendidos en los consultorios de la ciudad de Quillabamba, esto para estimar la prevalencia y para determinar la eficacia de cada antibiótico se trabajó con los animales con signos positivos a *Ehrlichia canis*.

### **1.4. Limitaciones**

La principal limitación fue que los kits que tuvimos que utilizar para la realización de la prueba, por la situación en que se encontró el país y el mundo como fue la pandemia de la COVID, los precios se elevaron de forma exponencial y lo más complicado fue que los kits no llegaron a tiempo de realizar el estudio. La otra limitante es que, en la ciudad de Quillabamba, solo cuenta con un laboratorio para realizar dichas pruebas.

### **1.5. Objetivos**

#### **1.5.1. Objetivo General**

Estimar la frecuencia y analizar la eficacia antimicrobiana frente a ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*), en perros de la ciudad de Quillabamba

#### **1.5.2. Objetivos específicos**

- Determinar la frecuencia de la ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*), en perros de la ciudad de Quillabamba
- Evaluar el efecto de cuatro antibióticos sobre los valores hematológicos en perros con ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*), de la ciudad de Quillabamba



## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes del estudio de Investigación

(Mylonakis *et al.*, 2019), La *ehrlichiosis monocítica canina* (EMC), causada por *Ehrlichia canis*, una bacteria intracelular obligada gramnegativa, es una enfermedad transmitida por garrapatas de distribución mundial. Experimentalmente, el curso de la infección por *E. canis* se puede dividir secuencialmente en fases aguda, subclínica y crónica, aunque la distinción de estas fases es un desafío en el entorno clínico. La recuperación clínica espontánea de los perros con infección aguda es común; sin embargo, los perros en esta etapa requieren tratamiento médico para acelerar su recuperación clínica y prevenir la exacerbación clínica o la muerte. Una proporción impredecible de perros con infección subclínica eventualmente desarrollará la forma crónica y severa de ehrlichiosis, caracterizada por pancitopenia aplásica y alta mortalidad. Los objetivos del tratamiento antimicrobiano en la EMC incluyen el logro de la remisión clínica, la resolución de las anomalías clinicopatológicas y la erradicación de la infección, aunque este último no siempre es factible o diagnosticable. El tratamiento de perros con pancitopenia aplásica se debe realizar con el claro entendimiento de que el tratamiento médico requerirá atención a largo plazo, será costoso y eventualmente puede resultar ineficaz. Este manuscrito revisa el estado actual del conocimiento sobre el tratamiento de la ehrlichiosis, causada por la infección por *E. canis* en perros, proporciona pautas de opinión de expertos para el manejo de la pancitopenia aplásica asociada a EMC y describe métodos para evaluar los resultados del tratamiento. aunque este último no siempre es factible o diagnosticable.

(Kukreti *et al.*, 2018), realizaron un estudio en la India, en la cual analizaron 510 muestras de sangre de perros para detectar la presencia de *Ehrlichia canis*, donde encontraron una prevalencia de 57,5%.

(Rautenbach *et al.*, 2018), realizaron un estudio retrospectivo en el Hospital Académico Veterinario de Onderstepoort (Sudafrica), tuvo como objetivo determinar la prevalencia de la *Ehrlichia* en perros, la prevalencia fue de 97.4% , (Cusicanqui *et al.*, 2020), realizaron un estudio que tuvo como objetivo determinar la frecuencia serológica de *Ehrlichia canis* en pacientes caninos en la zona norte de Lima Metropolitana, Se determinó la frecuencia serológica de *E. canis*, se halló una frecuencia de 59.4%.

(Huerto-Medina & Dámaso-Mata, 2015a), realizaron un estudio con el objetivo de determinar la frecuencia y factores asociados a la infección por *Ehrlichia canis* en perros. El 51,3% de perros estuvieron infectados por *Ehrlichia canis*.

(Fourie *et al.*, 2015a), realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la eficacia terapéutica de doxiciclina contra la infección por *Ehrlichia canis* en perros, se administraron tabletas de doxiciclina por vía oral una vez al día durante 20 días consecutivos, a un nivel de dosis de 10 mg/kg. La dosis real administrada se calculó entre 10 mg/kg y 11,7 mg/kg. El análisis PCR, 28 días después de la primera administración de los comprimidos, no detectó *E. canis* en ninguno de los perros. Los recuentos de plaquetas del sexto perro se mantuvieron dentro de los niveles normales y se le dio de alta del estudio el día 84. A continuación, se administraron comprimidos de doxiciclina. administrado a los cinco perros infectados restantes durante 28 días consecutivos. Cuatro de estos perros no tuvieron resultados PCR positivos durante los siguientes 3 meses. El quinto perro fue diagnosticado de *E. canis* por tercera vez 58 días después de la administración de los últimos comprimidos del segundo tratamiento, tras lo cual recibió tratamiento de rescate (doxiciclina durante 28 días más). Los resultados indican que la doxiciclina administrada en forma de comprimidos (DoxyVet) a 10 mg/kg - 11,7 mg/kg de peso vivo una vez al día durante 28 días consecutivos elimina la infección de la mayoría de los perros.

(Jenkins *et al.*, 2018), realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la eficacia de la minociclina en el tratamiento de la infección natural por *E. canis* en perros. La administración del tratamiento fue exitosa para todos los perros en todos los días con una dosis promedio de doxiciclina de 12 mg/kg de peso corporal y de minociclina de 11 mg/kg de peso corporal.

### **2.3. Marco conceptual**

Las ehrlichiosis son un grupo de enfermedades transmitidas por garrapatas causadas por bacterias gramnegativas intracelulares que incluyen *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia ewingii* y *Ehrlichia chaffeensis*. Un organismo relacionado con *Ehrlichia ruminantium*, la causa de la enfermedad del corazón en el ganado bovino, también se ha detectado en perros enfermos de Sudáfrica (Mavromatis *et al.*, 2006) y un organismo que se asemeja a *E. muris* se ha detectado en un perro enfermo y humanos del medio oeste de los Estados Unidos (Hegarty *et al.*, 2012).

#### **Infección por *Ehrlichia canis***

##### **Etiología y Epidemiología**

*E. canis* se transmite principalmente por la garrapata marrón del perro (*Rhipicephalus sanguineus*), una de las garrapatas de mayor distribución en todo el mundo. La infección ha sido reportada en perros de Asia, África, Europa y las Américas. Australia parece estar libre de infección por *E. canis*, aunque ocasionalmente se ha identificado serorreactividad a *E.*

*E. canis* en perros. El ADN de *E. canis* se ha detectado en otras especies de garrapatas, que incluyen otras especies de Rhipicephalus, (Harrus *et al.*, 2011; Masala *et al.*, 2012) *Ixodes ricinus*, (Wielinga *et al.*, 2006) *Haemaphysalis spp.* garrapatas, (Satta *et al.*, 2011) y *Dermacentor spp.* garrapatas (Satta *et al.*, 2011); la transmisión experimental se ha logrado con garrapatas *Dermacentor variabilis*. (Johnson *et al.*, 1998). Existen diferentes cepas de *E. canis* que pueden variar en virulencia. Aunque *R. sanguineus* se encuentra en todo Estados Unidos, prefiere climas cálidos, por lo que la enfermedad se diagnostica con mayor frecuencia en perros que viven en los estados del sureste y suroeste. En Europa, *R. sanguineus* se encuentra principalmente en las regiones mediterráneas, pero su distribución parece estar moviéndose hacia el norte, y se ha informado EMC en perros que carecen de un historial de viajes tan al norte como los Países Bajos (Beugnet & Jean-Lou, 2009).

*E. canis* es el patógeno más común detectado en garrapatas en Israel (2011). Debido a la infección subclínica crónica, los perros pueden ser transportados a regiones no endémicas y posteriormente desarrollar la enfermedad años más tarde. Las larvas o ninfas de garrapata adquieren la infección cuando se alimentan de perros infectados. Chacales, zorros y posiblemente coyotes también pueden actuar como huéspedes reservorio. *E. canis* se transmite transestadialmente (es decir, de larva a ninfa a adulto) dentro de la garrapata (Figura 1; Groves *et al.*, 1975). No existe una predilección clara por edad o sexo para la EMC, pero se informa que los pastores alemanes son más susceptibles y el pronóstico puede ser peor en esta raza. Los perros mestizos pueden tener menos probabilidades de desarrollar la enfermedad (Harrus *et al.*, 1997). Aunque la infección natural de los gatos con *E. canis* (o uno o más organismos estrechamente relacionados) se ha descrito en América del Norte y del Sur, (Braga *et al.*, 2012; Breitschwerdt *et al.*, 2002; de Oliveira *et al.*, 2009) rara vez se informa ehrlichiosis clínica.

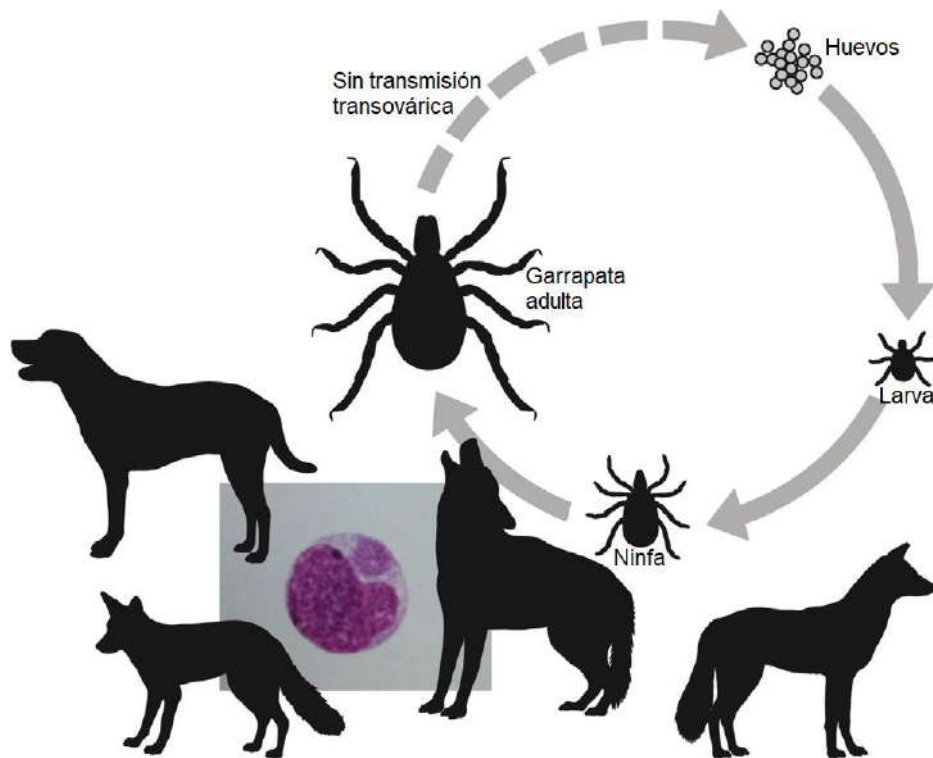


Figura 1 Ciclo de vida de *Ehrlichia canis*. El organismo se transmite solo transestadialmente (de larva a ninfa a adulto) dentro de la garrapata. Chacales, zorros y posiblemente coyotes también actúan como huéspedes reservorios. Se muestra una mórula dentro del citoplasma de un monocito como se ve en un frotis de sangre (J. E. Sykes, 2014).

## Características clínicas

### Signos y su patogenia

El curso de la EMC se ha dividido en fases aguda, subclínica y crónica, aunque en perros infectados naturalmente, estas fases pueden no ser fácilmente distinguibles. Los signos clínicos de la enfermedad aguda aparecen de 8 a 20 días después de la infección. El organismo se multiplica por fisión binaria dentro de vacuolas de fagocitos mononucleares; la ruptura de las células huésped infectadas conduce a la infección de nuevas células. Los mecanismos inmunomediados son importantes en la patogenia de la enfermedad, y la presencia del bazo parece contribuir a la gravedad de la enfermedad (Harrus *et al.*, 1998). Las manifestaciones clínicas varían considerablemente entre los perros, lo que puede reflejar factores como la variación de la cepa de *E. canis*, la respuesta inmunitaria del huésped, estadio de la enfermedad e infecciones concurrentes. Los más comunes son letargo, inapetencia, fiebre y pérdida de peso. La replicación del organismo en los tejidos reticuloendoteliales se asocia con linfadenopatía generalizada y esplenomegalia. También pueden ocurrir descargas oculares y nasales, edema periférico y, con menor frecuencia, hemorragias petequiales y equimóticas mucosas y cutáneas. Las tendencias hemorrágicas resultan de la trombocitopenia y la disfunción plaquetaria (Brandão *et al.*, 2006) que pueden

reflejar un daño plaquetario mediado por el sistema inmunitario (Cortese *et al.*, 2011). Los signos neurológicos pueden deberse a inflamación o hemorragia meníngea. Los perros pueden recuperarse espontáneamente de la fase aguda en 2 a 4 semanas, después de lo cual pueden eliminar la infección o permanecer infectados de forma subclínica. Puede ocurrir el secuestro de organismos dentro del bazo, y los organismos pueden evadir el sistema inmunitario del huésped a través de la variación antigénica (Mavromatis *et al.*, 2006) Esta fase subclínica puede persistir durante meses o años.

La EMC crónica se desarrolla solo en algunos perros infectados. Los factores que influyen en el desarrollo de enfermedades crónicas no están claros, pero la genética puede desempeñar un papel. La presencia de pancitopenia tipifica la forma crónica grave de ehrlichiosis y resulta de la hipoplasia de todas las células de la médula ósea (Mylonakis *et al.*, 2004). Los signos clínicos varían en gravedad e incluyen letargo, inapetencia, tendencias hemorrágicas, palidez de las mucosas, fiebre, pérdida de peso, linfadenopatía, esplenomegalia, disnea, uveítis anterior, hemorragia y desprendimiento de retina, poliuria/polidipsia y edema (Gould *et al.*, 2000; Harrus *et al.*, 1997b; Komnenou *et al.*, 2007; Mylonakis *et al.*, 2004). La polimiositis ocurre en algunos perros, que puede manifestarse por atrofia muscular difusa y tetraparesia (Buoro *et al.*, 1990). Infecciones oportunistas secundarias como papilomatosis viral, infecciones por protozoos, También se pueden desarrollar infecciones bacterianas del tracto urinario, aunque aún no se ha dilucidado el mecanismo subyacente preciso de la inmunosupresión y cómo se relaciona con la persistencia exitosa de *E. canis* (Dubey *et al.*, 2003; Hess *et al.*, 2006). Linfocitosis granular marcada y hueso Puede ocurrir plasmocitosis de la médula, a veces acompañada de una gammapatía monoclonal, lo que puede conducir a un diagnóstico erróneo de leucemia linfocítica. leucemia o mieloma múltiple, respectivamente. Esto ha llevado a la recomendación de que todos los perros con linfocitosis bien diferenciada o gammapatía monoclonal inexplicable se sometan a pruebas de detección de infección por *E. canis* (Neer *et al.*, 2002b) La nefropatía con pérdida de proteínas puede desarrollarse como resultado de una glomerulonefritis por complejos inmunitarios.

En informes de ehrlichiosis felina, los hallazgos clínicos y de laboratorio generalmente han sido similares a los de los perros (Breitschwerdt *et al.*, 2002).

### **Hallazgos del examen físico**

Los hallazgos comunes del examen físico en perros con EMC son letargo, fiebre, linfadenopatía periférica y esplenomegalia. Pueden ser evidentes secreción ocular y nasal, hemorragias petequiales de la mucosa, epistaxis, edema periférico y/o signos neurológicos. Las anormalidades oculares incluyen uveítis anterior, hipema, hemorragia retiniana,

desprendimiento de retina y neuritis óptica, siendo la uveítis anterior la más común (Figura 2). Los perros con ehrlichiosis crónica pueden tener una condición corporal delgada o atrofia muscular difusa y palidez de las mucosas. Los hallazgos en gatos con ehrlichiosis han sido similares a los de los perros e incluyen letargo, esplenomegalia, linfadenopatía, hemorragias petequiales y desprendimiento de retina (Breitschwerdt *et al.*, 2002; de Oliveira *et al.*, 2009)

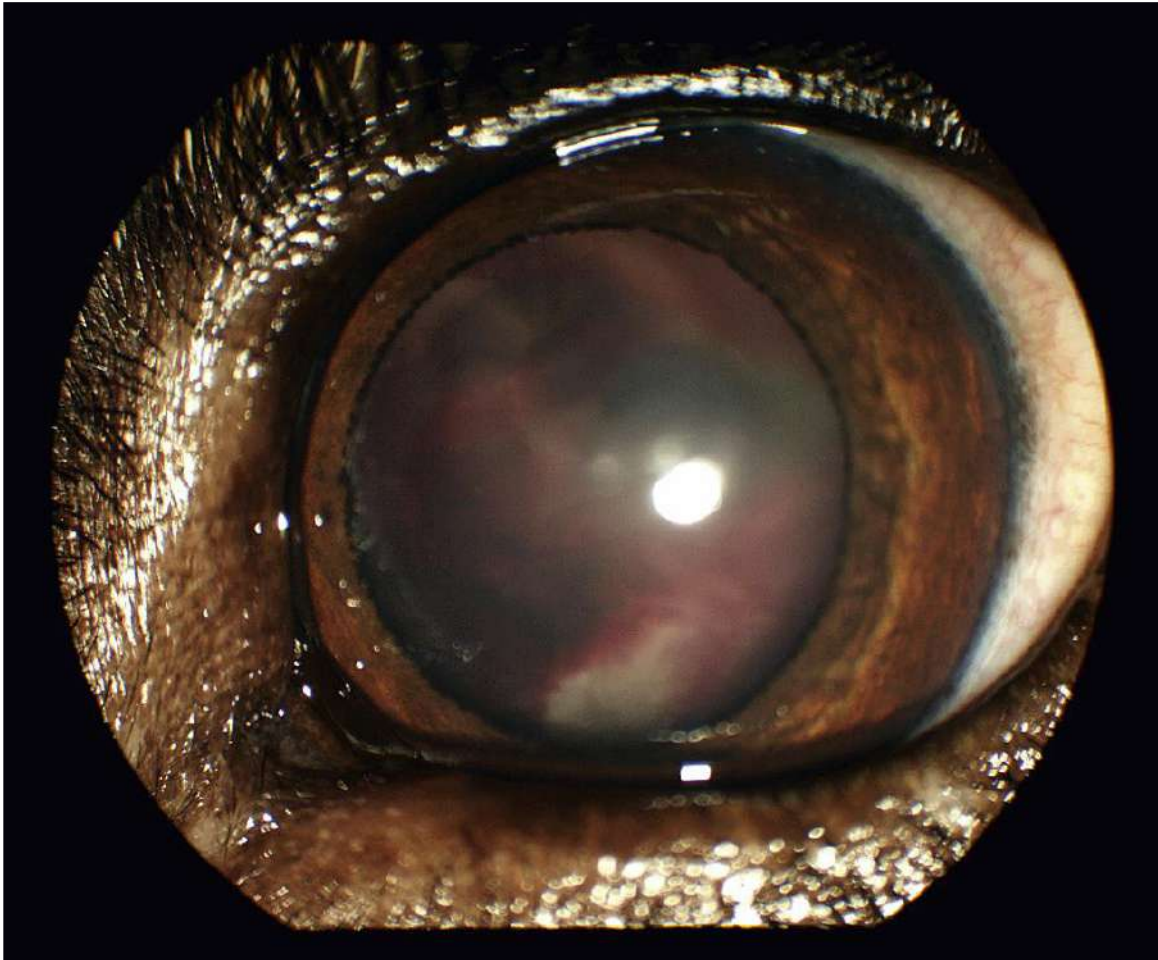


Figura 2 Hemorragia y desprendimiento de retina en una mezcla de Rhodesian Ridgeback esterilizada de 4 años de edad con ehrlichiosis monocítica canina. El perro también tenía anemia hipocrómica macrocítica de moderada a grave, poco regenerativa (16,4 % con un recuento de reticulocitos de 49 000), linfopenia (94 células/ $\mu\text{L}$ ), trombocitopenia (26 000 plaquetas/ $\mu\text{L}$ ) y un gran número de glóbulos rojos nucleados circulantes (75/100 glóbulos blancos). La presión arterial sistólica estaba dentro de los límites normales. (Cortesía del Servicio de Oftalmología Veterinaria Davis de la Universidad de California) (J. E. Sykes, 2014).

### **Diagnóstico**

#### **Anomalías de laboratorio**

#### **Hemograma completo**

La trombocitopenia y, en ocasiones, la leucopenia leve y una anemia no regenerativa ocurren de 1 a 4 semanas después de la infección con *E. canis*. La trombocitopenia leve, con aumento

del volumen plaquetario medio, puede persistir durante la fase subclínica. Clásicamente, los perros con EMC crónico son pancitopénicos, pero más comúnmente se observan anemia no regenerativa y trombocitopenia. En algunos perros, se presenta anemia regenerativa o leucocitosis debido a neutrofilia y neutrófilos en banda. La linfopenia ocurre en la mayoría de los perros afectados, pero en algunos perros puede ocurrir linfocitosis granular de moderada a marcada (hasta 17,000/ $\mu$ L). Puede haber normoblastosis, que puede exceder los 50 glóbulos rojos nucleados por 100 glóbulos blancos.

En algunos perros, las mórulas se visualizan dentro de los monocitos circulantes (Figura 3). El hallazgo de mórulas dentro de los monocitos mediante la evaluación citológica de frotis de sangre es insensible, especialmente en perros con infección crónica, y no distingue entre infección por *E. canis* y *E. chaffeensis*. El uso de frotis de capa leucocitaria, frotis delgados de sangre recolectados del margen del pabellón auricular o aspirados esplénicos aumenta la sensibilidad para la detección de mórulas. En un estudio, después de una búsqueda cuidadosa, se encontraron mórulas en solo 2 de 19 perros con EMC (Mylonakis et al., 2004)

### **Pruebas bioquímicas de suero**

Las anomalías de la química sérica en la ehrlichiosis crónica incluyen hipoalbuminemia variable, hiperglobulinemia y actividades elevadas de ALT y ALP. Muy a menudo, la hiperglobulinemia se debe a una gammopatía policlonal (Harrus et al., 1997a) También se puede desarrollar una gammopatía monoclonal. Con menos frecuencia, se presentan aumentos en las concentraciones séricas de nitrógeno ureico y creatinina (Mylonakis et al., 2004).

### **Análisis de orina**

Se ha informado proteinuria transitoria, con proporciones de proteína: creatinina en la orina que superan los rangos referenciales (rango de referencia, <1) en perros con EMC aguda. Esto puede resolverse 6 semanas después de la infección (Codner et al., 1992; Codner & Maslin, 1992). Los perros con EMC crónico también pueden tener evidencia de proteinuria. También puede haber piuria, hematuria y cilindruria.

### **Perfil de coagulación**

Además de la trombocitopenia, las anomalías de la coagulación en perros con EMC incluyen prolongación del tiempo de sangrado de la mucosa bucal, disminución de la agregación plaquetaria (Cortese et al., 2006; Giudice et al., 2010).

### Análisis de líquido cefalorraquídeo

Los perros con afectación del sistema nervioso central (SNC) pueden tener concentraciones elevadas de proteínas en el LCR y pleocitosis linfocítica (Komnenou *et al.*, 2007). Aunque rara vez se encuentran, las mórulas pueden detectarse en células dentro del LCR (Meinkoth *et al.*, 1989).

### Análisis de médula ósea

En perros con EMC crónico, los hallazgos en la médula ósea incluyen hipoplasia o aplasia de todos los elementos de la médula ósea, disminución de las reservas de hierro y plasmocitosis de la médula (Figura 3). También se ha descrito mastocitosis de la médula ósea (Mylonakis *et al.*, 2006). La mielofibrosis no suele desarrollarse en la EMC crónica (Mylonakis, Day, *et al.*, 2010), algunos perros tienen médulas normales o hiper celulares.

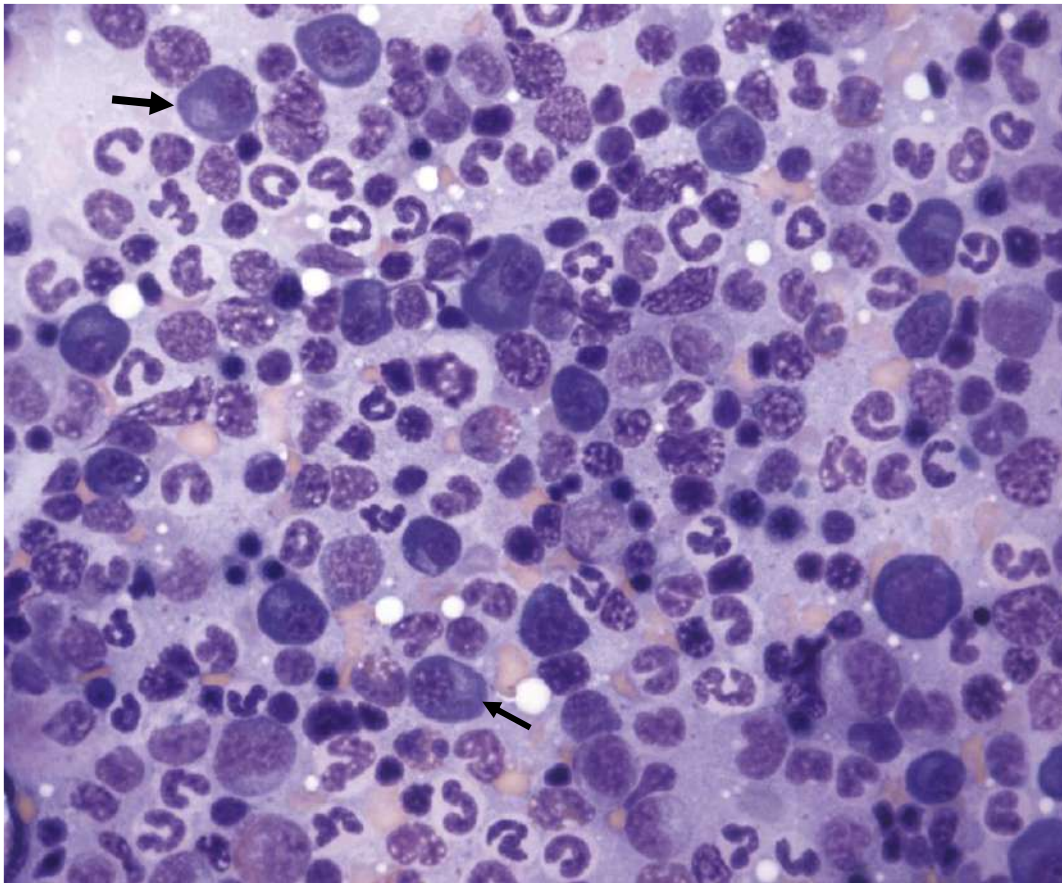


Figura 3 Plasmocitosis de la médula ósea en una perra labrador esterilizada de 8 años de edad con ehrlichiosis monocítica canina. La globulina sérica fue de 12,1 g/dL (rango de referencia, 2,3-4,4 g/dL) y la electroforesis de proteínas séricas reveló una gammapatía policlonal. Las células plasmáticas tienen un núcleo en forma de reloj y un área clara adyacente al núcleo; dos células plasmáticas se identifican con flechas. Hiperplasia de megacariocitos de leve a moderada, hipoplasia eritroide leve y linfocitosis granular madura leve también estaban presentes. Tinción de Romanowsky (J. E. Sykes, 2014).



## Diagnóstico por imagen

### Radiografía simple

Las radiografías torácicas en perros con EMC a menudo no muestran anomalías significativas, pero a veces hay infiltrados broncointersticiales. Esto puede reflejar una neumonía intersticial subyacente.

### Hallazgos ecográficos

Los hallazgos en la ecografía abdominal son inespecíficos e incluyen esplenomegalia, alteraciones en la ecotextura esplénica, agrandamiento e hipocogenicidad de los ganglios linfáticos abdominales y escaso derrame peritoneal. En perros con glomerulonefritis puede ocurrir un aumento de la ecogenicidad renal y una disminución de la definición corticomédular.

### Pruebas microbiológicas.

Tabla 1 Las pruebas diagnósticas disponibles para ehrlichiosis en perros y gatos se enumeran en el cuadro (J. E. Sykes, 2014).

Ensayo	Tipo de espécimen	Objetivo	Actuación
Cultivo de células	Sangre pura	<i>Ehrlichia canis</i> , <i>Ehrlichia ewingii</i> no se puede cultivar	No se ofrece ni se utiliza ampliamente para propósitos de diagnóstico de rutina. Requiere varias semanas de incubación.
Detección de mórula	Sangre completa, frotis de capa leucocitaria, fluidos corporales, aspirados de tejido.	Mórula de <i>E. canis</i> o <i>E. ewingii</i>	Baja sensibilidad (especialmente para la infección crónica por <i>E. canis</i> ). La mórula de <i>E. canis</i> no se puede distinguir de las de <i>E. chaffeensis</i> , y la mórula de <i>E. ewingii</i> no se puede diferenciar de las de <i>A. phagocytophilum</i> . Las mórulas pueden confundirse con plaquetas, gránulos citoplasmáticos, material nuclear fagocitado y cuerpos linfoglandulares.
Serología IFA	Suero	Anticuerpos contra <i>E. canis</i>	Se requiere serología aguda y convaleciente para el diagnóstico de infección aguda, porque los resultados iniciales pueden ser negativos en perros con enfermedad aguda, y los resultados positivos pueden reflejar una exposición previa en lugar de una infección

			<p>activa. Los perros con infección crónica generalmente no se seroconvierten.</p> <p>Se produce reactividad cruzada con otras especies de ehrlichia y ocasionalmente con <i>Anaplasma spp.</i></p>
Serología ELISA	Suero	anticuerpos contra antígenos de <i>E. canis</i> o <i>E. ewingii</i>	<p>Rápido, económico, se puede realizar como una prueba en la práctica.</p> <p>Limitaciones similares a las de IFA. La falta de cuantificación limita la capacidad de documentar la seroconversión.</p>
Inmunotransferencia Western	Suero	Anticuerpos contra antígenos específicos de <i>E. canis</i> o <i>E. ewingii</i>	<p>Técnicamente difícil; principalmente sobre una base de investigación para identificar respuestas serológicas a especies específicas de ehrlichia.</p> <p>Puede ser difícil distinguir las respuestas de anticuerpos a <i>E. canis</i> y <i>E. ewingii</i>.</p>
PCR	Muestras de sangre completa, bazo, ganglios linfáticos o médula ósea, capa leucocítica o muestras de tejido	ADN de <i>E. canis</i> , <i>E. muris</i> o <i>E. ewingii</i>	<p>Confirma la infección activa. La sensibilidad y la especificidad pueden variar según el diseño del ensayo y el tipo de muestra.</p> <p>La sensibilidad para el diagnóstico de CME crónico puede ser baja.</p> <p>Los ensayos que detectan específicamente <i>E. muris</i> no están ampliamente disponibles comercialmente.</p>

### Diagnóstico serológico

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de EMC se realiza mediante serología, que se puede realizar mediante pruebas de anticuerpos inmunofluorescentes indirectos (IFA), tecnología ELISA o transferencia Western. Usando la prueba IFA, que se considera el estándar de oro, los anticuerpos se pueden detectar entre 7 y 28 días después de la infección inicial. Los perros con ehrlichiosis aguda pueden tener resultados negativos falsos si no ha transcurrido el tiempo suficiente para que se produzca la producción de anticuerpos. Los ensayos de PCR pueden ser útiles para el diagnóstico en esta situación. Un título de anticuerpos séricos inicial positivo puede reflejar una exposición previa y no necesariamente una enfermedad ehrlichial. Se debe volver a realizar la prueba de 2 a 3 semanas después

para demostrar la seroconversión, y los resultados de la serología se deben interpretar a la luz de los signos clínicos del perro y los resultados de las pruebas para otras posibles causas de la enfermedad del perro. Los perros con infección crónica por *E. canis* frecuentemente tienen títulos IFA extremadamente altos, a veces superiores a 1:600 000, y estos anticuerpos pueden persistir durante el tratamiento, lo que sugiere la persistencia del organismo (Mylonakis et al., 2004). La seroconversión generalmente no ocurre en perros con enfermedad crónica, aunque los títulos de anticuerpos pueden disminuir en algunos perros con tratamiento. Los títulos altos no se correlacionan con la gravedad de la hiperglobulinemia, la enfermedad en general o la duración de la enfermedad. Debido a la variabilidad de los informes entre laboratorios, no existe un título de "corte" estándar que se utilice para separar los resultados positivos y negativos. Se produce reactividad serológica cruzada con otras especies de Ehrlichia, que incluye *E. ewingii* y especialmente *E. chaffeensis*. La reactividad cruzada con los antígenos de *A. phagocytophilum* puede ocurrir en menor medida. En áreas donde otros agentes rickettsiales son endémicos, se ha utilizado la transferencia de Western en un intento de confirmar que los títulos de anticuerpos positivos en IFA son realmente para antígenos de *E. canis*. Sin embargo, la transferencia Western es laboriosa de realizar e interpretar y no está disponible de forma rutinaria, y cuando los antígenos de *E. canis* son el objetivo utilizado, puede ser difícil distinguir entre la infección por *E. canis* y *E. chaffeensis* (Rikihisa et al., 1994). Como resultado, la transferencia Western tiene predominantemente sobre una base de investigación

### **Tratamiento con antibióticos para la infección por *E. canis***

Los perros con anomalías clínicas y clínico-patológicas compatibles con EMC, junto con serorreactividad a *E. canis* y/o evidencia molecular o citológica de infección por *E. canis*, deben recibir terapia antimicrobiana. La decisión de tratar o no a un perro seropositivo a *E. canis* clínicamente sano que carece de anomalías hematológicas sigue siendo controvertida, especialmente en áreas endémicas donde la exposición es muy prevalente (Neer et al., 2002b; J. E. Sykes, 2014). Para facilitar el uso prudente de los antibióticos y evitar inducir innecesariamente la resistencia a los antimicrobianos, parece aconsejable realizar un seguimiento clínico, hematológico y serológico de estos perros (títulos de anticuerpos fluorescentes indirectos), al menos cada dos años, en lugar de administrar un antibiótico a un perro que puede haberse aclarado inmunológicamente. La infección (Neer et al., 2002b). La demostración en cualquier fase de la infección de ADN específico de *E. canis* de la sangre u otros tejidos (p. ej, aspirado esplénico o de médula ósea) o un aumento de 4 veces en los títulos de anticuerpos debe considerarse como una infección activa y justifica el tratamiento antimicrobiano independientemente de la enfermedad del perro, el estado clínico no se puede

predecir la progresión o no progresión a la enfermedad. El tratamiento también se recomendaría para perros clínicamente sanos, seropositivos, PCR - negativos con anomalías clínico-patológicas compatibles (por ejemplo, anemia, trombocitopenia, hiperglobulinemia) que carecen de evidencia de otras causas que inciten a estos hallazgos.

Los objetivos del tratamiento antimicrobiano de la EMC incluyen el logro de la remisión clínica, la resolución de anomalías clínico-patológicas y la erradicación del organismo. Sin embargo, en los perros admitidos con pancitopenia aplásica avanzada (EMC mielosupresora), el tratamiento debe realizarse con el claro entendimiento del propietario de que el tratamiento médico requerirá cuidados a largo plazo, será costoso y eventualmente puede resultar ineficaz (Mylonakis, Siarkou, *et al.*, 2010) . A diferencia de las infecciones agudas y subclínicas por *E. canis*, para las que se dispone de información sobre tratamientos basada en la evidencia, se sabe mucho menos con respecto a las recomendaciones de tratamiento óptimas para la EMC mielosupresora. Esto se debe en parte a la falta de un modelo experimental adecuado para la inducción y estudio de esta fase de la enfermedad (Harrus *et al.*, 1997a; Mylonakis *et al.*, 2011a; Neer *et al.*, 2002b; Á. Sainz *et al.*, 2015).

### **Tetraciclinas**

Históricamente, las tetraciclinas fueron los antibióticos de primera línea para el tratamiento de la EMC (Amyx, 1971; Buhles *et al.*, 1974). Son agentes antibacterianos de amplio espectro que actúan inhibiendo la unión del aminoacil - tRNA al ribosoma bacteriano durante la síntesis de proteínas (Chopra & Roberts, 2001). Sin embargo, solo la doxiciclina, una tetraciclina semisintética, ha sido evaluada críticamente in vitro o en asociación con infecciones por *E. canis* inducidas de forma natural o experimental (J. E. Sykes, 2014; J. Sykes & Greene, 2011) (Tabla 2). Los estudios in vitro indican que la doxiciclina es muy activa contra las especies monocitotrópicas de Ehrlichia (es decir, *E. canis* y *E. chaffeensis*), que requiere una concentración mínima de inhibición (CIM) (0,03 mg/mL; Branger *et al.*, 2004; Brouqui y Raoult, 1992). Es importante destacar que los datos de sensibilidad in vitro pueden no correlacionarse consistentemente con la respuesta clínica, particularmente en el contexto de bacterias intracelulares con distribución potencial a lo largo de la vasculatura (Branger *et al.*, 2004; Reardon & Pierce, 1981; Stratton, 2006; Theodorou *et al.*, 2013)

Tabla 2 Fármacos antimicrobianos que han sido evaluados sistemáticamente para el tratamiento de la infección por *Ehrlichia canis* experimental o natural en perros

<b>Drogas probadas (referencia)</b>	<b>Régimen dosis, vía, frecuencia, duración</b>	<b>Perros y fase de infección (grupo de control)</b>	<b>Resultado posterior al tratamiento</b>	<b>Comentarios</b>
Doxiciclina Iqbal and Rikihisa, (1994)	10 mg/kg, VO, SID, 1 w	n = 5, subclínica (no)	Signos clínicos: NR CBC: recuperación en 4/5 perros Títulos de IgG: reducidos >4 veces en 2/5 perros (cultivo negativo) Cultivo: positivo en 3/5 perros (B, Sp, Ki, LN)	Período de observación post-Tx: 8w SOI: inóculo de cultivo celular Otro: todos los perros con cultivo positivo tenían un recuento de PLT normal después del Tx
Doxiciclina Breitschwerdt <i>et al.</i> (1998)	5 mg/kg, VO, BID, 2w	N = 8, aguda (sí, n = 4)	Signos clínicos: NR CBC: recuperación en todos los perros Títulos de IgG: reducidos >2 veces en 7/8 perros PCR/cultivo: negativo en todos los perros (B)	Período de observación post-Tx: 6.5w SOI: sangre infectada Otros: 3/4 perros control y 6/8 perros reinfectados eliminaron la infección espontáneamente
Doxiciclina Harrus <i>et al.</i> , 1998b	10 mg/kg, VO, SID, 6w	n = 4, subclínica (no)	Signos clínicos: NR CBC: recuperación en todos los perros Títulos de IgG: sin cambios significativos PCR: negativo en 3/4 perros (B, BM, Sp)	Período de observación post-Tx: 0w SOI: sangre infectada Otro: un perro infectado tenía un recuento de PLT normal después de la Tx
Doxiciclina Harrus <i>et al.</i> (2004)	10 mg/kg, VO, SID, 60 d	N = 5, aguda (no)	Signos clínicos: recuperación en todos los perros. CBC: recuperación en todos los perros Títulos de IgG: sin cambios significativos PCR: negativo en todos los perros (B, Sp)	Período de observación post-Tx: 0w SOI: sangre infectada
Doxiciclina Eddlestone <i>et al.</i> (2007)	5 mg/kg, VO, BID, 3-4w	n = 9, subclínica (sí, n = 5)	Signos clínicos: NR CBC: recuperación en todos los perros Títulos de IgG: significativamente reducidos PCR: negativo en todos los perros (B, BM, Sp, Li, Lu)	Período de observación post-Tx: 1-2w SOI: inóculo de cultivo celular Otros: 2/5 perros control eliminaron la infección espontáneamente
Doxiciclina Schaefer <i>et al.</i> (2007)	10 mg/kg, VO, SID, 2w	n = 4, subclínica (no)	Signos clínicos: NR CBC: NR Títulos de IgG: NR	Período de observación post-Tx: 10d SOI: garrapatas infectadas

			PCR: 4/4 perros positivos (B), 4/4 perros positivos (xenodiagnóstico)	
Doxiciclina Gaunt <i>et al.</i> (2010)	10 mg/kg, VO, SID, 4w	n = 12, subclínica (sí, n = 12) Nueve perros fueron infectados simultánea o secuencialmente por <i>Anaplasma platys</i>	CBC: recuperación en todos los perros Títulos de IgG: sin cambios significativos PCR: negativo en todos los perros (B, BM, L)	Periodo de observación post-Tx: 8m SOI: inóculo de cultivo celular Otro: Todos los perros de control permanecieron con PCR positivo
Doxiciclina McClure <i>et al.</i> (2010)	10 mg/kg, VO, SID, 4w	n = 4, agudo; n = 6, subclínica (no)	Signos clínicos: infección aguda: recuperación; infección subclínica: NR CBC: recuperación en todos los perros Títulos de IgG: NR PCR: aguda: 0/4 perros positivos (B), 4/4 perros positivos (xenodiagnóstico) subclínica: 3/6 perros positivos (B), 6/6 perros positivos (xenodiagnóstico)	Período de observación post-Tx: 2w SOI: sangre infectada Otros: Rifampicina (15 mg/kg, PO, BID, 1w) eliminó la infección en 1/2 perros infectados de forma subclínica (fracaso previo de doxiciclina)
Doxiciclina Fourie <i>et al.</i> (2015)	10 mg/kg, VO, SID, 3w	n = 6, agudo (no)	Signos clínicos: recuperación para todos los perros. CBC: recuperación en todos los perros Títulos de IgG: sin cambios significativos PCR: todos los perros negativos al finalizar el Tx; 5/6 perros positivos 4–6 semanas después de completar Tx (B)	Periodo de observación post-Tx: 6m SOI: garrapatas infectadas
Doxiciclina versus rifampicina Schaefer <i>et al.</i> (2008)	10 mg/kg, VO, SID, 4 w (doxiciclina, n = 2); 15 mg/kg, VO, BID, 1 w (rifampicina, n = 2)	n = 4 (n = 3 subclínica, n = 1 aguda), (no)	Signos clínicos: NR CBC: recuperación en todos los perros Títulos de IgG: NR PCR: negativo en todos los perros (B)	Periodo de observación post-Tx: NR SOI: sangre infectada

Minociclina versus doxiciclina Jenkins <i>et al.</i> (2018)	10 mg/kg, VO, BID, 4 w (minociclina, n = 5); 10 mg/kg, VO, SID, 4 w (doxiciclina, n = 5)	n = 10, subclínica (no)	Signos clínicos: NR CBC: recuperación en 3/5 perros después de minociclina y doxiciclina Títulos de IgG: NR PCR: negativo en todos los perros después de minociclina y doxiciclina (B)	Período de observación post-Tx: 1w SOI: infección natural (perros con dueño)
Doxiciclina (Shropshire <i>et al.</i> , 2018)	5 mg/kg, VO, BID, 4w	N = 4, aguda (no)	Signos clínicos: recuperación en todos los perros. CBC: recuperación en todos los perros Títulos de IgG: sin cambios significativos PCR: negativo en todos los perros (B)	Período de observación post-Tx: 1w SOI: sangre infectada
Rifampicina (Theodorou <i>et al.</i> , 2013)	10 mg/kg, VO, SID, 3 w	n = 5, aguda (sí, n = 9)	Signos clínicos: NR CBC: recuperación en 4/5 perros Títulos de IgG: sin cambios significativos PCR: 3/5 perros tratados positivos (B, BM, Sp)	Periodo de observación post-Tx: 8w SOI: sangre infectada Otros: 6/9 perros de control permanecieron PCR positivas, 3/9 perros de control eliminaron la infección espontáneamente; 7 perros PCR positivos (post-Tx o controles) tenían recuentos normales de PLT
Enrofloxacin vs Doxiciclina (Neer <i>et al.</i> , 1999)	5 mg/kg, VO, BID, 3 w (enrofloxacin, n = 7); 10 mg/kg, VO, BID, 3 w (enrofloxacin, n = 5); 5 mg/kg, VO, BID, 3 w (doxiciclina, n = 2); 5 mg/kg, VO, BID, 10 d	N = 13, aguda (no)	Signos clínicos: NR CBC: recuperación en 2/12 perros (enrofloxacin); recuperación en todos los perros (doxiciclina) Títulos de IgG: sin cambios significativos PCR: 5/5 perros testeados positivos después de enrofloxacin (B); 1/5 perros dio positivo después de la doxiciclina (B) Cultivo: 11/12 perros positivos después de enrofloxacin; negativo en todos los perros después de la doxiciclina (B)	Período de observación post-Tx: 0-8w SOI: inóculo de cultivo celular Otro: dos perros con cultivo positivo tenían recuentos normales de PLT (después de enrofloxacin)

	(doxiciclina, n = 11)			
Ipropionato de imidocarb (Eddlestone <i>et al.</i> , 2006)	6,6 mg/kg, IM, dos veces con 2 w de diferencia	n = 10, aguda (sí, n = 5)	Signos clínicos: NR CBC: recuperación en 2/10 perros Títulos de IgG: sin cambios significativos PCR: positivo en todos los perros tratados (B)	Período de observación post-Tx: 7w SOI: inóculo de cultivo celular Otros: 2/10 de los perros tratados y 3/5 de los no tratados tenían PLT normal después del Tx; PCR positiva en todos los perros de control

VO, vía oral; IM, intramuscular; SID, una vez al día; BID, dos veces al día; d, día; w, semana; m, mes; NR, no reportado; Tx, tratamiento; CBC, hemograma completo; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SOI, Fuente de infección; PLT, plaquetas; B, sangre; Sp, bazo; K, riñón; LN, ganglio linfático; MO, médula ósea; Li, hígado; Lu, pulmón. (J. E. Sykes, 2014).



Se han utilizado varios regímenes de dosificación para tratar perros infectados de forma experimental o natural con *E. canis* (Tabla 2). A pesar de un número sustancial de estudios publicados, sigue siendo un desafío determinar la duración óptima de la administración de doxiciclina para perros en las diversas fases de la EMC, que a menudo no se pueden determinar en el entorno clínico. Una declaración de consenso del grupo de estudio de enfermedades infecciosas del American College of Veterinary Internal Medicine sugirió 10 mg/kg, por vía oral (VO), una vez al día, durante 4 semanas, independientemente de la fase de la enfermedad (Neer *et al.*, 2002b). Las duraciones más cortas de la administración de doxiciclina han generado resultados mixtos. En perros con infección aguda, doxiciclina a 5 mg/kg, VO, dos veces al día, durante 2 o 4 semanas (Breitschwerdt *et al.*, 1998b; Shropshire *et al.*, 2018) o a 10 mg/kg, VO, una vez al día, durante 16 días (Harrus *et al.*, 2004), fue eficaz en la eliminación de la infección, según se infiere mediante la aplicación postratamiento de PCR en sangre periférica y/o aspirados esplénicos, o el aislamiento en cultivo. Sin embargo, en otros estudios, la doxiciclina administrada a 10 mg/kg, VO, una vez al día, durante 3-4 semanas, no logró eliminar *E. canis* (los perros siguieron siendo positivos a la PCR) en varios perros con infección aguda, a pesar de lograr una recuperación clínica y hematológica constante (Fourie *et al.*, 2015b; McClure *et al.*, 2010). Para EMC subclínica, doxiciclina a 5 mg/kg, VO, dos veces al día, administrada durante 3-4 semanas o 10 días (Eddlestone *et al.*, 2007; Neer *et al.*, 1999) o 10 mg/kg, VO, una vez al día, durante 4 semanas (Gaunt *et al.*, 2010; Jenkins *et al.*, 2018; Schaefer *et al.*, 2008) eliminó la infección en todos los perros infectados de forma experimental o natural. Por el contrario, a pesar de la resolución completa de las anomalías hematológicas en la mayoría de los perros estudiados, las duraciones del tratamiento con doxiciclina de 1 semana (Iqbal & Rikihisa, 1994), 2 semanas (Schaefer *et al.*, 2007), 4 semanas (McClure *et al.*, 2010) y 6 semanas (Harrus *et al.*, 1998) a 10 mg/kg, VO, una vez al día, no logró erradicar la infección por *E. canis* en el 25-100% de los perros tratados, como se demostró mediante PCR o xenodiagnóstico. Además, en un estudio clínico retrospectivo, la doxiciclina (no se especificaron los regímenes de dosificación y la fase clínica de la enfermedad al inicio del tratamiento) administrada durante un máximo de 24 meses consecutivos fue aparentemente ineficaz para eliminar la infección en aproximadamente el 50% de los perros infectados naturalmente, ya que demostrado por PCR (Wen *et al.*, 1997). En el último estudio, publicado hace dos décadas, no se pudo descartar la reinfección de perros después del tratamiento y la especificidad de los resultados de la PCR informados no se confirmó mediante la secuenciación del ADN o mediante la amplificación del segundo gen diana de *E. canis*. Por tanto, las conclusiones establecidas en ese estudio deben interpretarse con cautela.

Aunque es anecdótica, la minociclina se ha utilizado ampliamente como un tratamiento eficaz de la EMC; sin embargo, la eficacia publicada solo se informó muy recientemente en una pequeña cantidad de perros (Jenkins *et al.*, 2018). En el estudio de Jenkins, la minociclina eliminó la infección en 5/5 perros infectados naturalmente, demostrando una eficacia similar en comparación con la doxiciclina (Tabla 2). Se necesitan más estudios para evaluar de manera más completa la eficacia de la minociclina para el tratamiento de la EMC.

En conjunto, los estudios de perros infectados de forma natural y experimental sugieren que la doxiciclina induce la remisión clínica y la normalización hematológica en perros con infecciones agudas o subclínicas por *E. canis*, sin eliminar la infección de forma constante. Además, la eficacia subóptima no parece depender claramente de la fase, lo que sugiere la posible participación de enfermedades infecciosas o no infecciosas concurrentes o una respuesta inmune inadecuada del huésped en un subconjunto de perros infectados (Tabla 2). Otros factores potenciales que pueden explicar la inconsistencia en la eliminación de la infección entre los diferentes estudios pueden incluir los siguientes: los diferentes regímenes de dosificación de doxiciclina; el estado inmunológico del anfitrión; la sensibilidad de los ensayos para detectar infecciones; y las muestras utilizadas para las pruebas (Mylonakis *et al.*, 2019a).

Aunque la dosis diaria de consenso de doxiciclina es de 10 mg/kg, la dosis total se administró una vez al día o se dividió dos veces al día entre los estudios. Al mismo tiempo, la duración del tratamiento ha variado de 1 a al menos 4 semanas (Tabla 2). La doxiciclina, como fármaco dependiente del tiempo, se administra típicamente dos veces al día. Sin embargo, la CIM baja de la doxiciclina para *E. canis* hace que sea poco probable que el nivel del fármaco caiga por debajo del umbral de CMI, independientemente del intervalo de dosis (es decir, una o dos veces al día; Riond *et al.*, 1990; Ruiz *et al.*, 2015). En perros tratados con doxiciclina una o dos veces al día, se ha encontrado que la proporción de éxito / fracaso en la erradicación de la infección por *E. canis* es 4/5 y 3/1, respectivamente, en una serie de estudios (Tabla 2). Con respecto a la duración del tratamiento, se han informado fracasos en la eliminación de la infección independientemente del período de tiempo del tratamiento con doxiciclina (es decir, 1 semana, 2 semanas, 3-4 semanas o > 4 semanas) (Tabla 2). La proporción de éxito/fracaso más favorable (siete estudios con eliminación de la infección en comparación con dos estudios con fracaso de la eliminación de la infección) se ha informado en asociación con duraciones de tratamiento de 3 a 4 semanas, en comparación con duraciones de tratamiento más cortas (Tabla 2). Estos resultados apoyan la recomendación de consenso de dosificación de doxiciclina de una duración de tratamiento de 3 a 4 semanas para EMC (Eddlestone *et al.*,

2007; Fourie *et al.*, 2015b; Gaunt *et al.*, 2010; Harrus *et al.*, 2004; Jenkins *et al.*, 2018, 2018; McClure *et al.*, 2010; Neer *et al.*, 1999, 2002b; Schaefer *et al.*, 2008; Shropshire *et al.*, 2018).

Actualmente, no hay información suficiente para respaldar una duración de tratamiento más corta (por ejemplo, 2 semanas) para perros con infección aguda, en comparación con una duración más larga del tratamiento con doxiciclina (por ejemplo, 3 a 4 semanas) para perros con infección crónica.

Al evaluar los resultados del tratamiento a partir de estudios experimentales, es importante reconocer que la mayoría de ellos involucran beagles, pastores alemanes o perros de razas mixtas. Inmunológicamente, los estudios que involucren otras razas de perros podrían generar resultados diferentes (Nyindo *et al.*, 1980). Es evidente que se necesitan estudios adicionales para evaluar la duración de la administración de antibióticos, particularmente en el entorno clínico donde hay una variación sustancialmente mayor en la edad, la raza y el sexo.

La sensibilidad variable entre los métodos de detección de infecciones por Ehrlichia actualmente en uso para la confirmación posterior al tratamiento del aclaramiento de *E. canis* (por ejemplo, PCR, cultivo o xenodiagnóstico) influirá en el éxito percibido. Por ejemplo, en un estudio experimental (McClure *et al.*, 2010), se investigó la eficacia del régimen de consenso de doxiciclina de 4 semanas una vez al día (Neer *et al.*, 2002b) durante los períodos agudo, subclínico y crónico (no mielosupresor). Fases EMC. A pesar de la recuperación clínica y hematológica y los resultados negativos de la PCR en sangre en la mayoría de los perros tratados, las garrapatas *Rhipicephalus sanguineus* alimentadas con adquisición se volvieron positivas por PCR para *E. canis* en todos los perros. Por lo tanto, utilizando el xenodiagnóstico, en lugar de la respuesta clínica, la resolución de anomalías hematológicas o las pruebas de PCR en sangre, se documentaron los fracasos del tratamiento durante las fases aguda, subclínica y crónica de la EMC. En apoyo del hecho de que los organismos de *E. canis* persistieron después del tratamiento, la mayoría de los perros inoculados con sangre combinada de los perros tratados con doxiciclina se volvieron positivos para la PCR (McClure *et al.*, 2010). Según este estudio, el xenodiagnóstico fue más sensible que las pruebas de PCR para determinar si la infección por *E. canis* se erradicó después del tratamiento con doxiciclina. Sin embargo, el xenodiagnóstico no es práctico en el entorno clínico, donde los resultados negativos de la PCR pueden sobrestimar la tasa de eliminación de *E. canis*.

La prueba de diferentes muestras de tejido (p. Ej., sangre frente a aspirados esplénicos frente a aspirados de MO), recolectados en diferentes tiempos después del tratamiento para la evaluación basada en PCR del aclaramiento de *E. canis*, es otro factor que complica las

comparaciones entre los estudios (Eddlestone et al., 2007; Gaunt et al., 2010; Harrus et al., 2004; Lanza-Perea et al., 2014; Theodorou et al., 2013). Varios estudios han enfatizado la importancia de evaluar la respuesta al tratamiento de EMC mediante la aplicación de pruebas moleculares a una variedad de tejidos en lugar de únicamente la PCR en sangre. Los autores también han recomendado dejar tiempo suficiente (al menos 1 a 2 meses) después de la interrupción del tratamiento, para evitar resultados de PCR falsos negativos, potencialmente asociados con el secuestro de microorganismos en tejidos distintos de la sangre o la supresión temporal de la ehrlichiaemia durante o inmediatamente después de la finalización del tratamiento. Tanto la supresión de la ehrlichiaemia como la equestración de tejidos podrían influir negativamente en la amplificación por PCR porque la carga de organismos puede estar por debajo de la sensibilidad analítica de los ensayos moleculares actuales (Fourie et al., 2015b; Gaunt et al., 2010; Harrus et al., 2004, 1998; Neer et al., 1999; Theodorou et al., 2013).

Además de los desafíos en la evaluación de la eliminación de antibióticos de las infecciones por *E. canis* tanto en el ámbito experimental como en el clínico, otros factores influyen en la selección de antimicrobianos y la duración del tratamiento. Algunos perros pueden no tolerar la administración de doxiciclina debido a la anorexia, los vómitos, la diarrea o las elevaciones rápidas posteriores al tratamiento de las actividades de la alanina aminotransferasa y la fosfatasa alcalina (Schulz et al., 2011; Villaescusa et al., 2015). Actualmente, no hay suficiente información basada en evidencia que respalde el papel causal de la doxiciclina en la decoloración de los dientes en los cachorros (Boy et al., 2016; Schulz et al., 2011), y lo mismo se aplica a los niños tratados con doxiciclina por sospecha de manchas de la Fiebre Montañas Rocosas (Todd et al., 2015). Es importante destacar que el uso generalizado y con frecuencia inadecuado de doxiciclina en el entorno clínico podría aumentar el riesgo de resistencia a la doxiciclina en *E. canis* u otras bacterias (Goodman, 1999; Neer et al., 2002b), aunque actualmente los autores no conocen la documentación de resistencia a los derivados de tetraciclina para cualquier especie de Ehrlichia. En conjunto, estos factores justifican la evaluación sistemática adicional de fármacos alternativos para el tratamiento de la EMC.

### **Rifampicina**

La rifampicina, un inhibidor de la subunidad B de la ARN polimerasa dependiente de ADN, se ha evaluado como un fármaco alternativo potencial a la doxiciclina para el tratamiento de la EMC. En estudios in vitro, se encontró que la rifampicina era tan eficaz como la doxiciclina y con una CIM igualmente baja (es decir, 0,03 mg/mL) contra *E. canis* (Branger et al., 2004; Brouqui & Raoult, 1992). Cuando se administró rifampicina (15 mg/kg, VO, dos veces al día, durante 7 días) a dos perros moderadamente pancitopénicos infectados experimentalmente,

las anomalías hematológicas se resolvieron y el ADN de *E. canis* ya no pudo amplificarse mediante PCR a partir de sangre (Schaefer *et al.*, 2008). En el estudio de (McClure *et al.*, 2010), dos perros infectados con *E. canis*, a los que previamente se les había administrado un ciclo ineficaz de doxiciclina varios meses antes, fueron tratados 700 días después de la inoculación con el régimen de rifampicina descrito anteriormente. Según el xenodiagnóstico con garrapatas, la administración de rifampicina resultó en la erradicación de la infección en uno de los dos perros (Tabla 2). Un estudio más reciente de infección experimental por *E. canis* con rifampicina (10 mg/kg, VO, una vez al día, durante 21 días) aceleró la recuperación hematológica en comparación con los perros no tratados, pero solo logró la eliminación de *E. canis* en 2/5 perros, según la evaluación de PCR en sangre (Tabla 2); (Theodorou *et al.*, 2013). Sobre una base médica comparativa, los informes de casos humanos aislados también indican que la rifampicina puede ser una alternativa eficaz a la doxiciclina para el tratamiento de la ehrlichiosis granulocítica y monocítica humana, lo que permite una rápida recuperación clínica (Abusaada *et al.*, 2016; Branger *et al.*, 2004; Dumler *et al.*, 2007; Krause *et al.*, 2003). No se ha informado de la eficacia de la rifampicina para el aclaramiento de *E. chaffeensis*, el agente causante de la ehrlichiosis monocítica humana. La evidencia actual sugiere que la dosis diaria total de rifampicina para perros no debe exceder los 10 mg/kg (Branger *et al.*, 2004; De Lucia *et al.*, 2017; Frank, 1990; Theodorou *et al.*, 2013). En general, la rifampicina se tolera bien, aunque ocasionalmente se ha informado en perros de coloración amarilla/marrón de la orina, lágrimas o saliva, malestar gastrointestinal y aumento de las enzimas hepáticas, la mayoría de las veces en asociación con dosis más altas (Bajwa *et al.*, 2013; De Lucia *et al.*, 2017).

En general, los resultados de los estudios experimentales de infección junto con una experiencia clínica limitada implican que la rifampicina puede ser eficaz para el tratamiento de la EMC, aunque está claramente justificado un ensayo completo de no inferioridad. Por lo tanto, siempre que se perfeccionen aún más algunas características críticas de este fármaco, incluido su perfil de seguridad a las dosis recomendadas, la duración óptima del tratamiento y la posibilidad de que surja resistencia a la rifampicina cuando se utiliza como terapia única en la EMC (Kadlec *et al.*, 2011), se justifica una evaluación adicional de la rifampicina como agente alternativo a la doxiciclina en la EMC.

### **Otras drogas**

Actualmente, existe una justificación limitada basada en la evidencia para considerar otros fármacos para el tratamiento de la EMC. El dipropionato de imidocarb se ha utilizado durante muchos años en el tratamiento de la EMC. Aunque inicialmente se pensó que era eficaz para lograr la remisión clínica (Matthewman *et al.*, 1994; A. Sainz *et al.*, 2000a) y fue sugerido por

el grupo de estudio de enfermedades infecciosas del American College of Veterinary Internal Medicine como un tratamiento de segunda línea en EMC (Neer *et al.*, 2002b), datos más recientes demostraron que era ineficaz para proporcionar recuperación hematológica o eliminar infecciones naturales y agudas experimentales por *E. canis* (Tabla 2); (Eddlestone *et al.*, 2006; Kelly *et al.*, 1998). Por lo tanto, el dipropionato de imidocarb ya no está indicado en EMC, excepto en coinfecciones con protozoos como *Babesia canis* (Á. Sainz *et al.*, 2015).

La enrofloxacin, un inhibidor de la ADN girasa, apareció originalmente como un fármaco prometedor para el tratamiento de la infección por *E. canis* (Kontos y Athanasiou, 1998), pero posteriormente se descubrió que era ineficaz según las pruebas de *E. canis* in vitro y tampoco proporcionó resultados hematológicos. recuperación o eliminación de la infección aguda experimental por *E. canis* (Tabla 2) (Branger *et al.*, 2004; Neer *et al.*, 1999). Existe la posibilidad de que surja una (Maurin *et al.*, 2001) resistencia a fluoroquinolona mediada por ADN girasa en *Ehrlichia spp.* (Maurin *et al.*, 2001); sin embargo, no se puede descartar la resistencia natural de *E. canis* a fluoroquinolonas. Como se describe a continuación, las fluoroquinolonas pueden ser útiles para el tratamiento de perros con pancitopenia aplásica grave, cuando se utilizan como antibiótico adicional para el tratamiento de infecciones bacterianas secundarias.

Se han utilizado o propuesto varios otros fármacos antibacterianos para el tratamiento de la EMC, que incluyen, aunque no se limitan a, cloranfenicol y azitromicina; sin embargo, actualmente no existe una justificación basada en evidencia para su uso (Branger *et al.*, 2004; Buckner & Ewing, 1967; Rudoler *et al.*, 2015).

### **Conclusiones del tratamiento antibiótico**

Sobre la base de la revisión de los ensayos clínicos o experimentales de tratamiento, los autores recomiendan la doxiciclina (5 mg/kg, dos veces al día o 10 mg/kg, una vez al día, VO, durante 3-4 semanas) como tratamiento de primera línea en la EMC. La minociclina (10 mg/kg, VO, dos veces al día, durante 3-4 semanas) o la rifampicina (10 mg/kg, VO, una vez al día, durante 3 semanas) son opciones médicas alternativas razonables en los casos en que la doxiciclina está contraindicada o mal tolerada.

### **Cómo tratar al perro con pancitopenia aplásica asociada a *E. canis***

Para los perros infectados con *E. canis* que presentan pancitopenia aplásica, la atención de apoyo integral e individualizada es esencial para mejorar las posibilidades de supervivencia (Mylonakis, Siarkou, *et al.*, 2010). Aunque no se dispone de datos comparativos a nivel mundial, la frecuencia y la gravedad de la pancitopenia en perros infectados con *E. canis*

pueden variar entre diferentes regiones geográficas. Según la experiencia de los autores (EB), la pancitopenia parece ser menos prevalente en perros que residen en los Estados Unidos en comparación con otras regiones del mundo (por ejemplo, países mediterráneos; MM y SH). Las razones de estas posibles diferencias siguen sin estar claras. Pancitopenia persistente y profunda (hematocrito <25%, leucocitos <4000/mL y plaquetas <50.000/mL), leucopenia grave (leucocitos <1000/mL) o anemia (hematocrito <12%) y perros de pastor alemán raza, predicen de forma independiente un mal pronóstico y el riesgo de mortalidad (Harrus *et al.*, 1997; Mylonakis *et al.*, 2004, 2011b; Shipov *et al.*, 2008). Como los perros pastores alemanes también tienen predilección por desarrollar aspergilosis sistémica (Schultz *et al.*, 2008), es posible que un defecto inmunológico mediado genéticamente contribuya a una mayor frecuencia de pancitopenia grave asociada a *E. canis* en esta raza (Nyindo *et al.*, 1980).

Se debe considerar la administración racional de soluciones cristaloides balanceadas y/o la administración periódica de concentrados de glóbulos rojos del tipo sanguíneo, o transfusiones de sangre completa para contrarrestar temporalmente las consecuencias sistémicas de la anemia severa (Shipov *et al.*, 2008). Si la trombocitopenia contribuye a la pérdida continua de sangre o al sangrado potencialmente mortal, se deben administrar componentes plaquetarios (plasma rico en plaquetas o concentrado plaquetario), si están disponibles, en el entorno clínico. Alternativamente, una unidad de sangre entera fresca (bolsa de recolección estándar de 450 mL) aumenta el recuento de plaquetas de un perro de 20 kg en aproximadamente 20.000-30.000/mL, lo que puede proporcionar una hemostasia temporal que salva la vida (Dadke & Galdhar, 2021). Debido a la vida relativamente corta de las plaquetas (aproximadamente 5-7 días) en comparación con los eritrocitos caninos (aproximadamente 110-120 días), a menudo se requieren transfusiones repetidas de plasma rico en plaquetas para lograr una hemostasia prolongada o para mejorar las posibilidades de que un perro resulte clínico positivo (Shipov *et al.*, 2008). En perros que no son septicémicos, pueden estar indicados suplementos de sulfato de hierro (100-300 mg, VO, una vez al día, durante 3-5 meses, administrados al menos 2 horas antes o después de la doxiciclina oral), como hierro El agotamiento se ha documentado en un subconjunto de perros con EMC mielosupresora, presumiblemente debido a la hemorragia oculta y crónica en el tracto gastrointestinal (Islam *et al.*, 2016; Mylonakis, Day, *et al.*, 2010; Xia *et al.*, 2016).

Los perros con neutropenia asintomática de moderada a grave (recuento de neutrófilos <1000/mL) que persiste durante más de 1 a 2 semanas pueden beneficiarse de la administración de antibióticos profilácticos complementarios para reducir el riesgo de aparición de infecciones bacterianas potencialmente mortales (Fowler & Williams, 2008). En

la pancitopenia asociada a EMC, la elección del antibiótico está influenciada por la efectividad del fármaco para lograr una "descontaminación intestinal selectiva" (es decir, reducir los microorganismos aerobios gramnegativos y grampositivos, sin afectar relativamente al microbioma intestinal anaeróbico), efecto mínimo sobre la función plaquetaria, y la falta de toxicidad para un BM ya comprometido (Abrams-Ogg, 2012; Wilkens *et al.*, 1995). En el contexto de la toxicidad de la BM, deben evitarse las sulfonamidas, el cloranfenicol y las penicilinas (Abrams-Ogg, 2012; Á. Sainz *et al.*, 2015; Weiss, 2003). De interés comparativo, la exacerbación de la enfermedad clínica se ha asociado con la administración de antibióticos que contienen sulfa en pacientes humanos con ehrlichiosis monocítica (es decir, infección por *E. chaffeensis*) (Paddock & Childs, 2003; Schutze *et al.*, 2007). Los autores sugieren tratar perros neutropénicos asintomáticos con fluoroquinolonas de segunda generación (por ejemplo, enrofloxacin, 10 mg/kg, VO, una vez al día), además de administrar doxiciclina para la infección por *E. canis*, hasta que el recuento de neutrófilos supere los 1000/mL. También recomendamos que el cliente realice mediciones periódicas de temperatura y confine al perro en el entorno del hogar para evitar riesgos de exposición. La neutropenia febril (en el momento del primer ingreso o durante el tratamiento profiláctico) requiere una selección de antibióticos basada en el aislamiento del cultivo (p. Ej., Cultivos de sangre y orina de manera óptima) y pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos. Alternativamente, se puede administrar una combinación de antibióticos empíricos que incluya una fluoroquinolona intravenosa y un  $\beta$ -lactámico (por ejemplo, cefazolina, 30 mg/kg, por vía intravenosa (IV) o intramuscular, tres veces al día) junto con la estabilización hospitalaria. Si la fiebre no desaparece en 48 a 72 h, es aconsejable agregar metronidazol (15 mg/kg, IV, tres veces al día) para ampliar la cobertura anaeróbica del régimen antimicrobiano (Abrams-Ogg, 2012).

Los factores de crecimiento hematopoyético (factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinantes y eritropoyetina humana recombinante) se han utilizado con eficacia inconsistente en un pequeño número de perros pancitopénicos asociados con EMC (Aroch & Harrus, 2001; Assarasakorn *et al.*, 2008; Mylonakis, Siarkou, *et al.*, 2010; Palacios *et al.*, 2017; Shipov *et al.*, 2008). Aparte del alto costo y la disponibilidad limitada de estos agentes para los pacientes veterinarios, actualmente se carece de evidencia científica sólida que justifique su uso. Se deben realizar estudios diseñados adecuadamente para evaluar objetivamente su seguridad y eficacia potencial en perros con EMC mielosupresora (Ganser & Karthaus, 1996; Á. Sainz *et al.*, 2015).

La desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina, DDAVP), un potenciador de la función plaquetaria al aumentar los niveles séricos del factor von Willebrand, resolvió la hemorragia en tres perros con trombocitopenia, presuntamente asociada con EMC (Giudice



*et al.*, 2010). En ese estudio, no se estableció firmemente la asociación temporal entre la infección por *E. canis* y la trombocitopenia para la que se administró desmopresina. Independientemente, el beneficio potencial de los agentes prohemostáticos en perros con EMC justifica una mayor investigación.

Se han recomendado los glucocorticoides en la EMC, como un complemento de la doxiciclina, para atenuar el componente patogénico inmunomediado de la enfermedad cuando no se logró una respuesta al tratamiento con doxiciclina únicamente. En la fase aguda de la EMC, para la cual se ha establecido una patogénesis parcial mediada por el sistema inmunitario (Waner *et al.*, 2000; Waner & Harrus, 2013), los glucocorticoides generalmente no son un componente esencial del tratamiento, ya que la administración de doxiciclina logra una rápida remisión clínica y/o hematológica (Breitschwerdt *et al.*, 1998a; Eddlestone *et al.*, 2007; Harrus *et al.*, 2004). Sin embargo, los glucocorticoides ocasionalmente pueden estar justificados si las manifestaciones inmunomediadas sospechadas (p. Ej., Uveítis, trombocitopenia) no responden al tratamiento antibiótico solo. Actualmente no existe una justificación basada en la evidencia para el uso de dosis antiinflamatorias o inmunosupresoras de glucocorticoides en el tratamiento médico de la EMC mielosupresora. No se ha demostrado que la destrucción de las células progenitoras de BM sea de naturaleza inmunomediada en perros con EMC, a diferencia de los humanos, en los que se cree comúnmente que la pancitopenia aplásica es un proceso inmunomediado (Boddu & Kadia, 2017; Erlacher & Strahm, 2015). Es importante destacar que, en un estudio retrospectivo, los glucocorticoides no parecieron ser beneficiosos en una cohorte de perros con EMC pancitopénica (Shipov *et al.*, 2008). Además, la administración de fármacos inmunosupresores a un perro con EMC pancitopénica podría predisponer aún más a infecciones secundarias o potenciar la posibilidad de hemorragia gastrointestinal, las cuales son complicaciones costosas y potencialmente mortales (Feldman *et al.*, 2014).

### **Seguimiento postratamiento en el ámbito clínico**

Los perros con EMC aguda experimentan una rápida mejoría clínica dentro de las 24 a 48 h posteriores al inicio del tratamiento con doxiciclina, mientras que la resolución de las anomalías hematológicas generalmente toma de 1 a 3 semanas (Breitschwerdt *et al.*, 1998a; Eddlestone *et al.*, 2007; Harrus *et al.*, 2004; Neer *et al.*, 2002b; Theodorou *et al.*, 2013). Si el perro no responde dentro de este período, el médico debe realizar pruebas de diagnóstico para detectar microorganismos coinfectantes y considerar la posibilidad de un proceso patológico concurrente (por ejemplo, una enfermedad neoplásica o trombocitopenia inmunomediada) en un perro que tiene un trastorno serológico o Diagnóstico de EMC basado en PCR. Es importante destacar que la mejoría clínica y hematológica puede preceder a la

eliminación de la infección por *E. canis*; por lo tanto, el tratamiento no debe interrumpirse en función de la recuperación clínica o hematológica (Harrus *et al.*, 2004, 1998; Iqbal & Rikihisa, 1994; Neer *et al.*, 1999). La recurrencia de la trombocitopenia 2 a 4 semanas después del cese del tratamiento de la doxiciclina indica el fracaso, reinfección o infección concurrente con organismos que responden parcialmente a la doxiciclina, pero no son curables (p. Ej., *Babesia spp.* y *Bartonella spp.*); (Neer *et al.*, 1999). Por lo tanto, para monitorear la respuesta hematológica al tratamiento, recomendamos que se realice un examen hematológico (incluido el examen de frotis de sangre) dos semanas después del inicio, al final y cuatro semanas después de la finalización del ciclo de tratamiento. Ocasionalmente, la resolución de la trombocitopenia puede mantenerse, pero el perro permanece infectado según las pruebas de PCR (Eddlestone *et al.*, 2006; Theodorou *et al.*, 2013). La hiperglobulinemia tiende a resolverse progresivamente de 3 a 6 meses después del inicio del tratamiento (A. Sainz *et al.*, 2000a). Como los títulos de anticuerpos contra *E. canis* IFA no se correlacionan linealmente con los niveles de globulina sérica, la cinética de los anticuerpos IgG durante la enfermedad y después del tratamiento con antibióticos es impredecible. Aunque la mayoría de los perros con EMC con remisión clínica y hematológica tienen una disminución progresiva en los títulos de anticuerpos IFA contra *E. canis* a niveles indetectables, los títulos pueden persistir durante varios meses o años después de la presunta eliminación de la infección en un subconjunto de perros, lo que minimiza el valor de la serología como herramienta de seguimiento postratamiento única o definitiva (Bartsch & Greene, 1996; Ganser & Karthaus, 1996; Perrille & Robert, 1991; Theodorou *et al.*, 2013; Wen *et al.*, 1997). También se ha demostrado que la inmunotransferencia occidental tiene un valor limitado para la confirmación de la eliminación terapéutica de la infección por *E. canis* (Breitschwerdt *et al.*, 1998). Actualmente, la técnica de PCR aplicada idealmente en una variedad de tejidos que incluyen sangre, aspirados de médula ósea y aspirados esplénicos, de 4 a 8 semanas después de la finalización del tratamiento, es el método más confiable y asequible en el entorno clínico para demostrar la eliminación de la infección por *E. canis* (Harrus *et al.*, 2004; Neer *et al.*, 1999; Theodorou *et al.*, 2013). Si los resultados de la técnica de PCR siguen siendo positivos, se debe administrar un tratamiento adicional de 3 a 4 semanas, se debe enfatizar la administración de acaricidas para prevenir la reinfección y se debe volver a realizar la prueba en el perro. Si los resultados de la PCR siguen siendo positivos después de dos ciclos de tratamiento, se puede utilizar un fármaco alternativo (por ejemplo, cambiar de doxiciclina o minociclina a rifampicina), teniendo en cuenta que es posible que no se logre la eliminación de la infección (Neer *et al.*, 2002b). En perros con pancitopenia aplásica profunda, debe anticiparse una recuperación muy lenta, potencialmente de meses de duración. Sin un seguimiento intensivo y cuidados de apoyo, los perros pueden sucumbir antes de que se logre la recuperación (Mylonakis *et al.*, 2004; Shipov *et al.*, 2008).

## 2.4. Definición de términos básicos

**Anemia:** La anemia es una afección en la que carece de suficientes glóbulos rojos sanos para transportar el oxígeno adecuado a los tejidos de su cuerpo. Tener anemia, también conocida como hemoglobina baja. (Bree, 2023)

**Anisocoria:** La anisocoria es el tamaño desigual de la pupila. La pupila es la parte negra en el centro del ojo. Se hace más grande con poca luz y más pequeño con luz brillante (Charles, 2018)

**Antibiótico:** Es una sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que mata o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles (Urquiza, 2018)

**Aplasia:** Desarrollo incompleto o defectuoso de un órgano o, de una parte. (SalusPlay, 2014)

**Ataxia:** Es la pérdida de la armonía del movimiento voluntario por asincronía y falta de precisión de la fuerza y la rapidez de los músculos (Juan, 2001)

**Bacteria:** Organismo microscópico unicelular, carente de núcleo, que se multiplica por división celular sencilla o por esporas (Prats, 2005)

**Edema:** Hinchazón causada por el exceso de líquido atrapado en los tejidos de su cuerpo. Aunque el edema puede afectar cualquier parte de tu cuerpo, es posible que lo notes más en manos, brazos, pies, tobillos y piernas (Mayo, 2023)

**Endemia:** Creciendo o existiendo en un cierto lugar o región (Fundacion, 2020)

**Epistaxis:** Hemorragia nasal (Duque, 2006)

**Equimosis:** Escape de sangre a los tejidos de los vasos sanguíneos rotos (Ramires, 2005)

**Esplenomegalia:** Agrandamiento anormal del bazo (Mayo, 2023)

**Estomatitis:** Cualquiera de las numerosas enfermedades inflamatorias de la boca (Salinas, 2008)

**Glositis:** Inflamación de la lengua (Alvarez, 2009)

**Hematuria:** La presencia de sangre o glóbulos en la orina (Avendaño, 2009)

**Hemorragia:** Descarga copiosa o abundante de sangre de los vasos sanguíneos (Segura, 2004)

**Hiperestesia:** Sensibilidad inusual o patológica de la piel o de un sentido particular (Carbonell, 2005)

**Hipotermia:** Temperatura subnormal del cuerpo (Grenvik, 1996)

**Melena:** Signo clínico que indica una hemorragia digestiva por la presencia de deposiciones con sangre digerida (Ramirez, 2005)

**Rickettsia:** Cualquiera de las diversas bacterias gramnegativas parasitarias (orden Rickettsiales y especialmente del género *Rickettsia*) que se transmiten al morder artrópodos (como piojos o garrapatas) y causan una serie de enfermedades graves (como la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas y el tifus) (Shaer, 2006)

**Pancitopenia:** Una reducción anormal en el número de eritrocitos, glóbulos blancos y plaquetas en la sangre (Ramirez, 2005)

**Poliartritis:** Artritis que afecta a dos o más articulaciones (Ramirez, 2005)

**Trombocitopenia:** Disminución persistente en el número de plaquetas en la sangre que a menudo se asocia con condiciones hemorrágicas (Mylonakis *et al.*, 2019)

**Uveítis:** Inflamación de la úvea (Ramirez, 2005)

## CAPÍTULO III

### PLANTEAMIENTO DE LA HIPÓTESIS Y VARIABLES

#### 3.1. Hipótesis

##### Hipótesis alterna

La frecuencia de la ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*) en perros de la ciudad de Quillabamba es elevada, asimismo esta bacteria presenta resistencia antimicrobiana

##### Hipótesis nula

La frecuencia de la ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*) en perros de la ciudad de Quillabamba es baja, asimismo esta bacteria es muy sensible a los antibióticos.

#### 3.2. Variables

- a. Para estimación de la frecuencia de la ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*) en perros de la ciudad de Quillabamba:

**Variable Independiente:** *Ehrlichia canis*

**Variable Dependiente:** Edad, sexo

- b. Para la determinación de la eficacia de los antibióticos:

**Variable independiente:** Antibióticos

**Variable Dependiente:** Presencia o ausencia de *Ehrlichia canis*

## CAPÍTULO IV

### MARCO METODOLÓGICO

#### 4.1. Localización geográfica

El estudio se realizó en la ciudad de Quillabamba de la región del Cusco, la ciudad se encuentra a una altitud de 1050 m.s.n.m. Latitud 12°51'48" S y Longitud de 72°41'34.4" W. a una temperatura promedio 21°C.

#### 4.2. Método de investigación

Deductivo-Descriptivo - Explicativo

#### 4.3. Tipo de Investigación

Longitudinal- descriptivo, explicativo, Prospectivo, analítico

#### 4.4. Nivel de investigación

Descriptivo – Relacional – Explicativo

#### 4.5. Diseño de la Investigación

La primera parte del estudio es de tipo **descriptivo transversal**, debido a que la información se obtendrá en un solo momento, en un tiempo único, porque propósito es estimar la frecuencia de la enfermedad en caninos de la ciudad de Quillabamba – provincia de la Convención, Región del Cusco.

La segunda parte del estudio es de tipo, **Experimental-Explicativo**, debido a que se probará cuatro principios activos para determinar la eficacia de cada uno.

#### 4.6. Población

Caninos de la ciudad de Quillabamba que son 3,692

***Fuente: Red de Servicio de salud la Convención***

#### 4.7. Tamaño de la muestra

Se utilizó la fórmula para poblaciones Finitas.

$$n = \frac{NZ^2 * pq}{(N - 1)E^2 + Z^2 * pq}$$

Donde:

N = Población

Z = Distribución Normal

Confiabilidad Estadística (C.E.=95%; Z = 1,96)

p = Probabilidad de éxito 0,50

q = Probabilidad de fracaso 0,50

E = +/- 0.09 (9%)

$$n = \frac{3692 (1.96)^2 * 0.5 * 0.5}{(3692 - 1)(0.09)^2 + (1.96)^2 * 0.5 * 0.5}$$

$$n = 114.90 \sim 115$$

#### 4.8. Selección de la muestra

- Para la estimación de la frecuencia de la *Ehrlichiosis canina*, se utilizaron 115 perros, se recogió asépticamente un total de 1 mL de muestra de sangre de la vena safena el día 0
- **Se EXCLUYERON** en la segunda parte del estudio los animales que salieron negativos a la prueba rápida con los kits *Ehrlichia canis* y los que no presentaron ningún signo ni síntoma relacionados con la enfermedad

#### 4.9. Unidad de análisis y unidades de observación

La unidad de estudio estuvo constituida por los perros que llegaron al consultorio sin síntomas de enfermedad alguna, pero con antecedente de haber tenido garrapatas en alguna etapa de su vida o que estén infestados de garrapatas. Las unidades de observación estuvieron representadas los animales positivos a *Ehrlichia canis*

#### 4.10. Técnicas - Instrumentos para recopilación los datos

Método de observación.

Fichas clínicas

#### 4.11. Técnicas para el análisis e interpretación de la información

Hojas de cálculo Excel

Programas estadísticos SPSS V.29

#### 4.12. Procedimiento

- Para la primera parte del estudio se obtuvo muestra de sangre 1mL de 115 perros durante el mes de agosto del 2022, a los cuales se realizó serología de anticuerpos contra *E. canis* utilizando kits comerciales de prueba rápida que presenta una alta sensibilidad (97.6%) y especificidad (99%) (Bélanger *et al.*, 2002). Así mismo se realizó el análisis hematológico tomando las muestras asépticamente de la vena cefálica en el día 0.
- Para la segunda parte del estudio se trabajó con 29 perros que salieron positivos a la prueba rápida de *Ehrlichia canis*. Se realizó la conformación de cuatro grupos de forma aleatoria, a cada grupo se le administró un antibiótico diferente. Al primer grupo se le administró **doxiciclina** con una dosis de 10mg/kg de peso corporal vía oral cada 24 horas durante 4 semanas, al segundo grupo se le administró **imidocarb** con una dosis de 6.6mg/kg de peso vivo intra muscular dos veces al día con un intervalo de dos semanas, al tercer grupo se administró **minociclina** con una dosis de 10mg/kg de peso corporal vía oral dos veces por día durante 4 semanas, al cuarto grupo se le administró **rifampicina** con una dosis de 10mg/kg de peso corporal vía oral una vez por día durante 4 semana. Se obtuvo la información de los análisis hematológicos realizados y se utilizaron los valores de referencia de información científica existente, así como de la historia y los signos clínicos como aumento de la temperatura, mucosa congestionada, garrapatas en el cuerpo. Asimismo se tomó la muestra de sangre asépticamente un total de 0.5mL de la vena cefálica los días 07, 14, 21 y 28 respectivamente, se realizó esta metodología considerando los estudios realizados por (De Tommasi *et al.*, 2013; Neer *et al.*, 2002a), donde mencionan que las anomalías de las células sanguíneas pueden resolverse en una a tres semanas cuando se sigue un tratamiento farmacológico estricto. Se analizaron los componentes hematológicos que más se alteran con la presencia de la enfermedad, tales como: leucocitos X  $10^9/L$ , neutrófilos segmentados X $10^9/L$ , linfocitos X $10^9/L$ , monocitos X  $10^9/L$ , eosinofilos X $10^9/L$ , hemoglobina g/dL, hematocrito (Hto) y plaquetas 1.000/ $\mu L$ .

#### 4.13. Materiales

**Primera parte del estudio** (Frecuencia de la ehrlichiosis monocítica canina en perros de la ciudad de Quillabamba)

##### **Material Biológico**

- Sangre obtenida directamente de la vena cefálica



- 115 perros

#### **Material de laboratorio**

- Guantes de exploración
- Agujas vacutainer
- Tubos con anticoagulante (EDTA)
- Torundas de algodón
- Alcohol al 96°
- Agua oxigenada
- Esparadrapo
- Kit comercial para diagnosticar *Ehrlichia canis*
- Centrifuga
- Maquina cortadora de pelo

#### **Material de oficina**

- Registros para toma de datos
- Lapiceros
- Marcador de tinta indeleble
- Cuaderno de notas
- Laptop
- Cámara fotográfica
- Memorias USB

**Segunda parte del estudio** (Eficacia antimicrobiana frente a Ehrlichiosis monocítica canina en perros de la ciudad de Quillabamba)

#### **Material Biológico**

- Sangre obtenida directamente de la vena cefálica.
- 29 perros

#### **Material de laboratorio**

- Guantes de exploración
- Jeringas de 1mL, 3mL, 5mL
- Agujas vacutainer
- Tubos con anticoagulante (EDTA)
- Torundas de algodón
- Alcohol al 96°
- Agua oxigenada
- Esparadrapo
- Cooler
- Gradilla

- Maquina cortadora de pelo
- Tabletas de Doxiciclina de 200mg
- Tabletas de Minociclina de 100mg
- Tabletas de Rifampicina de 300mg
- Solución inyectable Imidocarb de 120mg

#### **Material de oficina**

- Registros para toma de datos
- Lapiceros
- Marcador de tinta indeleble
- Cuaderno de notas
- Laptop
- Cámara fotográfica
- Memorias USB

#### **Descripción del análisis estadístico**

Para la primera parte del estudio no se utilizó un análisis estadístico porque el trabajo fue determinar la frecuencia de la ehrlichiosis monocítica canina, de tal forma que el estudio se realizó en un tiempo único y en un solo día. Para la segunda parte del estudio se utilizó la prueba de Duncan porque con la prueba de ANOVA no era suficiente llegar a nuestros resultados estadísticos. Es por esa razón que se utilizó la prueba de Duncan para determinar y observar el efecto de los fármacos frente a los componentes sanguíneos y también se observó en relación al tiempo. El Test de Duncan es un test de comparaciones múltiples. Permite comparar las medias de los t niveles de un factor después de haber rechazado la hipótesis nula. (Martin, 2008)

## CAPÍTULO V

### RESULTADOS Y DISCUSIONES

#### 5.1. Frecuencia de la ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*), en perros de la ciudad de Quillabamba

##### 5.1.1. Frecuencia de la ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*), de acuerdo a la edad de los perros de la ciudad de Quillabamba

Tabla 3 Clasificación de los perros según su edad

AÑOS																			
0	1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18+
C	J	A.J.	AM				S				G								

C=cachorro; J=joven; AJ=adulto joven; Adulto maduro=AM; S=senior; G=geriátrico. (Harvey, 2021)

Tabla 4 Número de perros que participaron en el estudio

Estadísticos		
	Edad	Enfermedad
N	115	115
Media		,2522
Desv. Desviación		,43616
Mínimo		,00
Máximo		1,00

Tabla 5 Clasificación de los perros por categoría

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	% acumulado
<b>Cachorro</b>	9	7,8	7,8	7,8
<b>Joven</b>	9	7,8	7,8	15,7
<b>Joven adulto</b>	71	61,7	61,7	77,4
<b>Adulto mayor</b>	12	10,4	10,4	87,8
<b>Senior</b>	9	7,8	7,8	95,7
<b>Gerriátrico</b>	5	4,3	4,3	100,0
<b>Total</b>	<b>115</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

En el trabajo de investigación realizada, se tomó 115 perros, tal como se observa en la tabla 5, donde los perros de la categoría jóvenes adultos fueron estudiados en mayor cantidad seguido por los perros adulto mayor, tal como se puede ver en la figura 4. Sin embargo, los animales de menor edad (cachorro y joven), y los perros de mayor edad (Senior y Geriátrico) se estudiaron en menor cantidad.

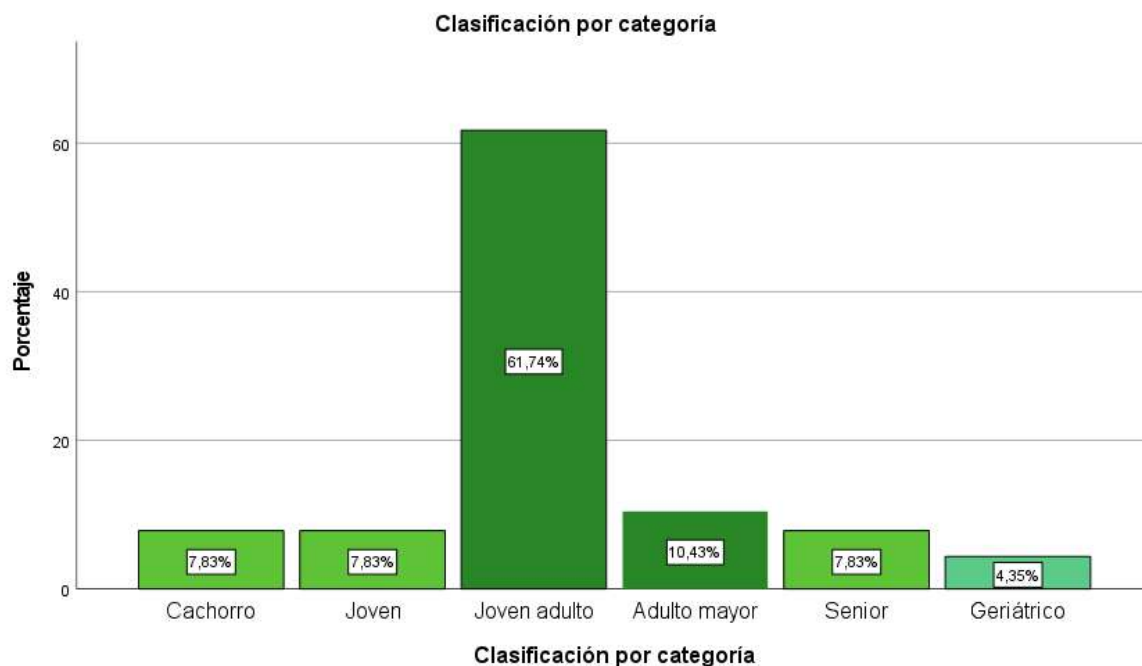


Figura 4 Clasificación de los perros estudiados por categoría

Tabla 6 Frecuencia de la presentación de ehrlichiosis canina

	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
<b>Negativo</b>	86	74,8	74,8	74,8
<b>Positivo</b>	29	25,2	25,2	100,0
<b>Total</b>	<b>115</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	

La tabla 6, muestra la frecuencia de presentación de la enfermedad en 25.2% son positivos en forma general para todas las edades y sexo. Así también lo muestra la figura 5, la distribución de los animales que son negativos y positivos a la enfermedad.

De acuerdo a la tabla 6, se halló que la frecuencia de presentación de la *E. canis* es de 25.2% de caninos resultaron ser positivos y 74.8% de negatividad a la enfermedad, es posible que este dato no sea muy preciso debido a que muchos de los perros callejeros no son llevados a la veterinaria, tal como indican también (Cusicanqui *et al.*, 2020) que la *Ehrlichia canis* tiene una presentación de 54.8% en perros de Lima Norte, también añaden que pueden ser perros portadores de la enfermedad.

Los resultados de positividad a la enfermedad encontrados son mayores, a los hallados por (Adrianzén G *et al.*, 2003) de 16.5% en 140 caninos de tres distritos de Lima, pero Moreira, *et al.* (2012) reportan de 16% de positividad en Minas Gerais, (Dominguez-Alvarez, 2011) señala que en su trabajo encontró 8.21% de positividad en la ciudad de Cuenca. De la misma forma (Qurollo *et al.*, 2014) reportan para distintas ciudades una seropositividad para la *E. canis* usando el ELISA SNAP, de 1.8% (n=6582), 3.2% (n=285) y 27.6% (n=29), en canes de Estados Unidos, Canadá y la región del Caribe, respectivamente. Mientras que (Ebani *et al.*, 2014) reportan una seropositividad de 7.1% aplicando el método de IF, tomando las muestras en áreas rurales y urbanas de Italia.

De la misma forma, nuestros resultados son menores de seropositividad a los señalados por (Almao *et al.*, 2013), de 83,6% de perros positivos, determinados por la técnica de frotis coloreados en el estado de Zulia – Venezuela, también es mayor al porcentaje hallados por (Silva *et al.*, 2010) que reportan de 42,5% y (Vieira *et al.*, 2013) reportan de 42.4%, estudios realizados en las regiones tropicales del Brasil. No obstante, (Rojas-Triviño *et al.*, 2013) hallaron prevalencia revisada, la más alta de 92.8% en perros abandonados de Colombia.

Las diferencias encontradas de seropositividad de *E. canis* pueden deberse, al método de diagnóstico utilizado, el número de muestras, factores climatológicos y al lugar de procedencia de los caninos con la enfermedad ocasionada por el vector de la garrapata *R. sanguineus* que están presentes en los climas templados.

La mayor presentación de la enfermedad se da en perros jóvenes adultos y adulto mayor, sin embargo para (Asgarali *et al.*, 2012) que reportan mayor frecuencia de *E. canis*, en perros mayores de un año, mientras que (Contreras-Samanez, 2006) encuentra para canes mayores de 2-4 años y (Jara, 2014) reporta la mayor presencia de *E. canis* en perros mayores de 4 años, estas diferencias que observamos en las distintas investigaciones respecto a la edad de los perros, es debido que, a la edad media de los perros están expuestos a garrapatas en su mayoría en comparación a los cachorros, en vista que los dueños tienen la costumbre de sacar a pasear a los parques y jardines a los perros de mayor de edad (Huerto-Medina & Dámaso-Mata, 2015a).

Respecto a la asociación que pueda existir entre el sexo de los perros, no se encontró una relación significativa, sin embargo los trabajos de (Adrianzén G *et al.*, 2003; Asgarali *et al.*, 2012; Cartagena Yarce *et al.*, 2015; Cortese *et al.*, 2006) no encontraron asociaciones significativas entre variables de presencia de *E. canis* y el sexo de los perros. No obstante, (Huerto-Medina & Dámaso-Mata, 2015b) encontraron también que no existe diferencias estadísticas significativas entre razas, mientras que (Cartagena Yarce *et al.*, 2015) señalaron

que existe la asociación significativa entre el grupo racial y la seropositividad a *E. canis* con mayor prevalencia en canes mestizos.

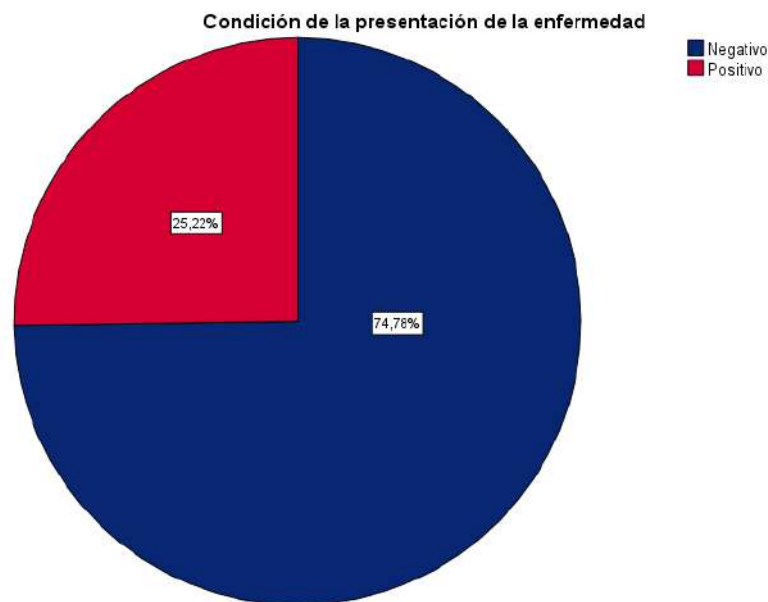


Figura 5 Condición de la presentación de la enfermedad

Tabla 7 Frecuencia de la enfermedad según su categoría

Categoría	Negativo	Positivo	Total
<b>Cachorro</b>	5	4	9
<b>Joven</b>	7	2	9
<b>Joven adulto</b>	54	17	71
<b>Adulto mayor</b>	11	1	12
<b>Senior</b>	5	4	9
<b>Geriátrico</b>	4	1	5
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>29</b>	<b>115</b>

En el análisis cuantitativo según la edad de los perros, se puede observar en la tabla 7, donde los perros que presentan mayor frecuencia a la enfermedad, es en los perros de la categoría joven adulto tal como se muestra en la figura 6. Asimismo, podemos observar que los perros negativos a la enfermedad en su mayoría son de la categoría de perros jóvenes adultos. No mostrando diferencias en la frecuencia de presentación de la enfermedad en perros de menor edad y mayor de edad, donde la frecuencia de presentación de la enfermedad fue muy similar entre los negativos y positivos a la presentación de la enfermedad. Esto debido que los perros

adultos mayores a 4 años tienen una mayor proporción de presentación y que los perros menores, y los perros geriátricos no tienen mayor riesgo a la presentación de la enfermedad. Por lo tanto, los animales mayores a 4 años son perros que están en mayor tiempo de exposición a la enfermedad.

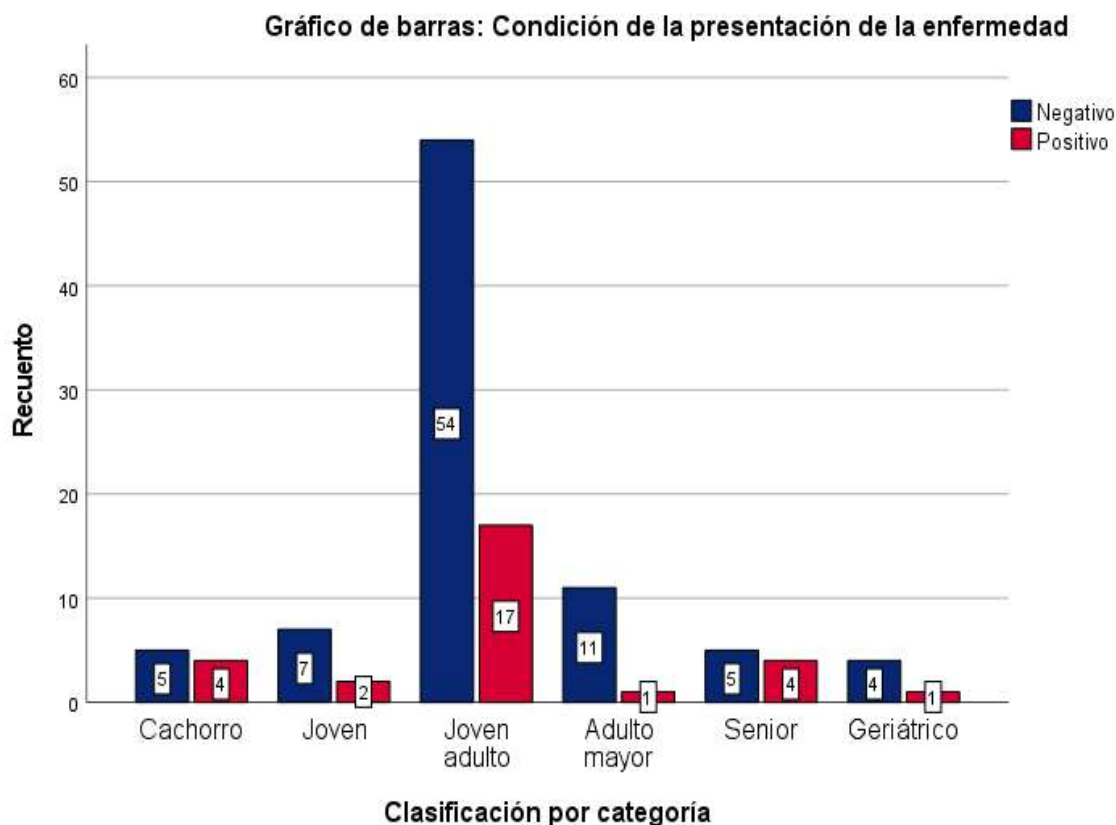


Figura 6 Condición de la presentación de la enfermedad de acuerdo a la categoría

### 5.1.2. Frecuencia de la ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*), de acuerdo al sexo en perros de la ciudad de Quillabamba

Tabla 8 Clasificación de los perros por sexo

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Hembra	54	47,0	47,0
Macho	61	53,0	53,0
<b>Total</b>	<b>115</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>

Los resultados encontrados en el trabajo, tal como se muestra en la tabla 8, se observa que los machos fueron estudiados en mayor cantidad y las hembras fueron estudiados en menor cantidad así lo muestra la figura 7, esta diferencia numérica entre machos y hembras puede deberse, a que las familias prefieren tener más perros machos que hembras.

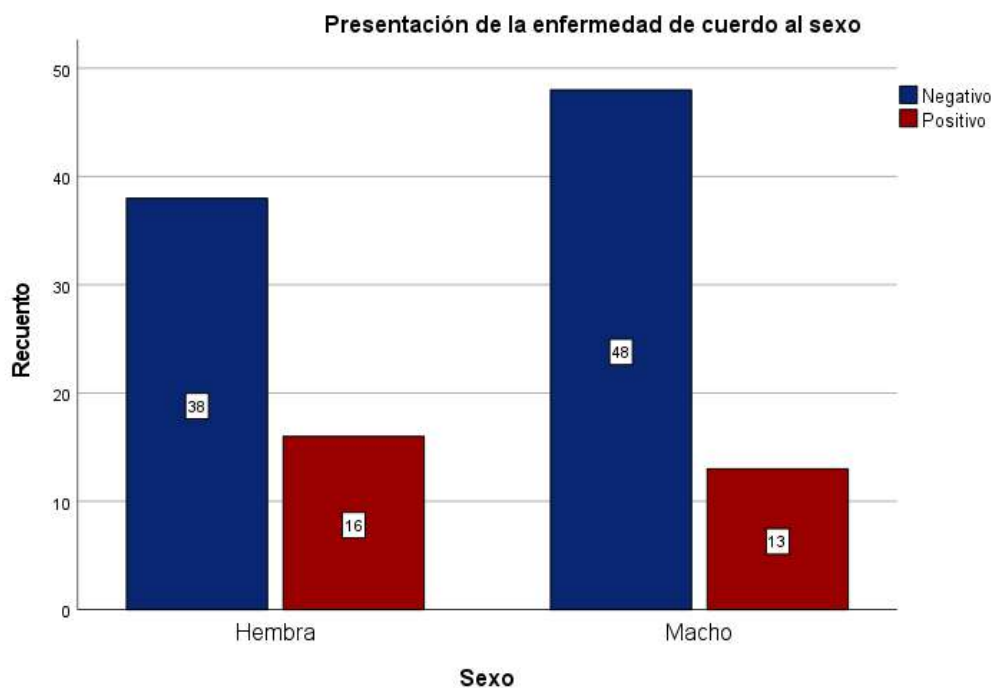


Figura 7 Presentación de la enfermedad de acuerdo al sexo

Tabla 9 Número de animales que participaron en el estudio

	Condición de la enfermedad		Total
	Negativo	Positivo	
Hembra	38	16	54
Macho	48	13	61
Total	86	29	115

El análisis sobre la asociación de la presentación de la enfermedad de *E. canis* y el sexo de los perros, podemos decir que no existe relación significativa tal como se muestra en la tabla 9 y la figura 7, sin embargo, en forma general podemos ver que las hembras tienen mayor porcentaje de presentación a la enfermedad frente a los machos. De la misma forma también se observa que el mayor porcentaje de negativos a la enfermedad es en ambos sexos, siendo los seropositivos un menor porcentajes. Lo que nos indica nuevamente que no existe relación asociada de la enfermedad y el sexo. Según nuestro trabajo encontramos mayor prevalencia



de la enfermedad en las hembras y para encontrar si existe una asociación entre estas variables sería necesario realizar otras investigaciones en las mismas condiciones y considerando variables fisiológicas como el celo y estado de preñez.

## 5.2. Efecto de cuatro antibióticos sobre los valores hematológicos en perros con ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*), de la ciudad de Quillabamba

Para comprender el efecto que producen los antimicrobianos sobre los valores hematológicos en perros con ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*), de la ciudad de Quillabamba se consideró los parámetros hematológicos estudiados por (Muir *et al.*, 2001).

Tabla 10 Número de animales tratados con los respectivos antibióticos

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	% acumulado
Doxiciclina	8	27,6	27,6	27,6
Imidocarb	7	24,1	24,1	51,7
Minociclina	7	24,1	24,1	75,9
Rifampicina	7	24,1	24,1	100,0
Total	29	100,0	100,0	

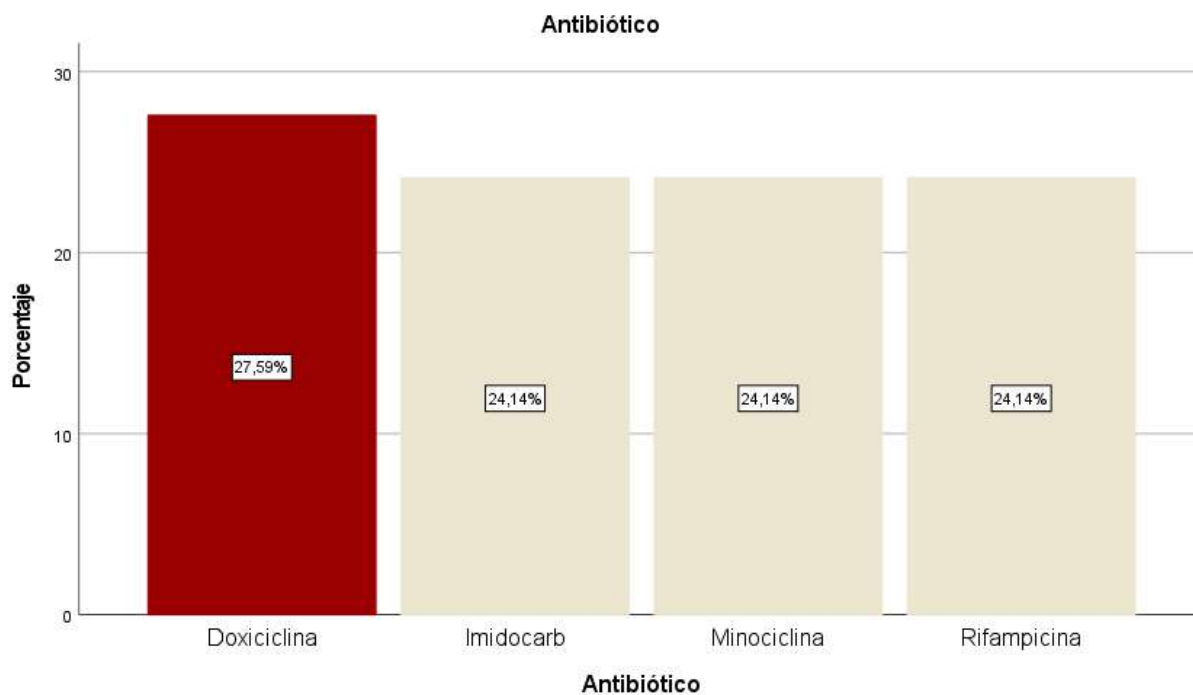


Figura 8 Porcentaje de animales tratados con su respectivo antibiótico

## 5.2.1. Efecto de los antibióticos sobre la serie de los leucocitos

### A. LEUCOCITOS

Tabla 11 Valores de leucocitos X  $10^9/L$  durante el pre y post tratamiento con el uso de los diferentes antibióticos

Parámetro	Antibiótico	Pre - tratamiento	Post – tratamiento			
		Día 0	Día 07	Día 14	Día 21	Día 28
Leucocitos X $10^9/L$	Doxiciclina	2.83	5.95	9.31	13.51	17.48
	Rifampicina	3.26	5.43	7.93	12.44	16.66
	Imidocarb	3.77	3.81	8.07	9.81	14.34
	Minociclina	3.9	6.9	10.59	14.16	16.72

En la tabla 11, se muestra los valores de leucocitos que fueron evaluados en relación a las alteraciones hematológicas en el pre tratamiento y durante el post tratamiento. Donde se observa el pre tratamiento de los perros presenta leucopenia en el día 0, hasta el día 07, mientras el día 14 post tratamiento se observa a una nueva evaluación de hemograma un ligero incremento de leucocitos. Sin embargo, el día 28 al final del tratamiento, se muestra un mayor incremento de leucocitos, aproximándose a los valores referenciales máximos normales  $6.5-19 \times 10^9/L$  (Muir *et al.*, 2001) . Este incremento de leucocitos se muestra para todos los antibióticos utilizados como tratamiento de la enfermedad de la *E. canis*. Así mismo, se observa un incremento lento de los leucocitos para el tratamiento con el imidocarb alcanzando valores bajos, debido al desarrollo lento de leucocitos. Respecto a la doxiciclina los leucocitos llegan a los valores máximos normales a los 28 días post tratamiento.

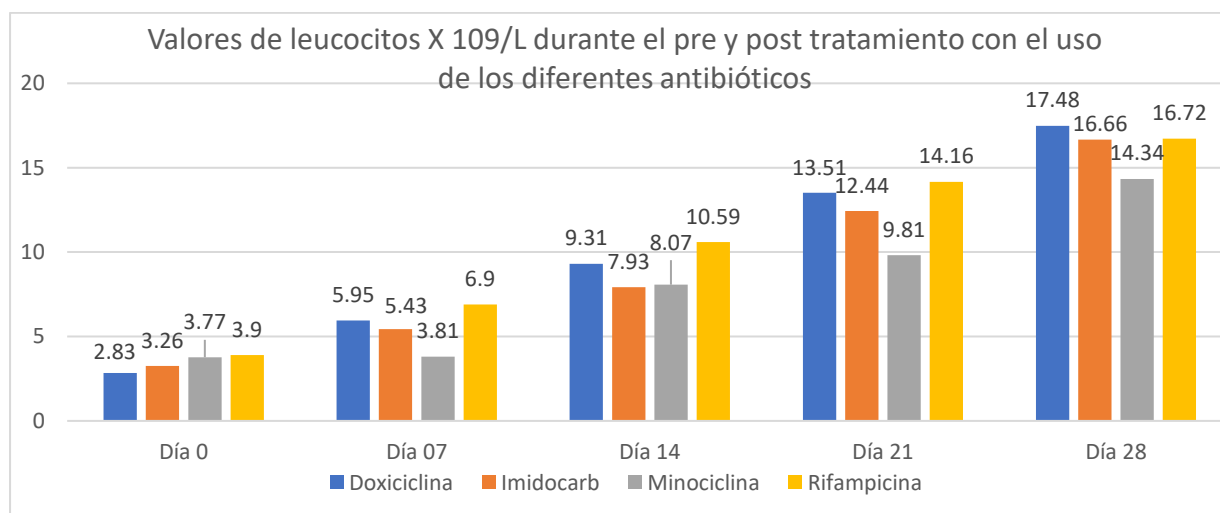


Figura 9 Eficacia de los antibióticos sobre los leucocitos

De acuerdo a la comparación de medias realizadas por la prueba de Duncan existe diferencias estadísticas altamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre grupo de antibióticos utilizados para el tratamiento de la enfermedad. De la misma forma existe diferencias estadísticas altamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre los tiempos de tratamiento de la enfermedad *E. canis*. Además, se observa que la asociación que existe entre el grupo de antibióticos utilizados y el tiempo de post tratamiento de la enfermedad *E. canis* existe diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ), en relación a la presentación de la enfermedad. A su vez se observa que el inicio del tratamiento y el tratamiento del día 7 son similares no existe diferencias en el desarrollo de leucocitos, pero con el tratamiento con los otros antibióticos en el post tratamiento existe una diferencia en el desarrollo del número de leucocitos contados durante el proceso del post tratamiento de la enfermedad.

### 5.2.2. Efecto de los antibióticos sobre la serie de Neutrófilos segmentados

#### B. Neutrófilos segmentados

Tabla 12 Eficacia de los antibióticos sobre los neutrófilos segmentados

Parámetro	Antibiótico	Pre - tratamiento	Post – tratamiento			
		Día 0	Día 07	Día 14	Día 21	Día 28
Neutrófilos segmentados X10 <sup>9</sup> /L	Doxiciclina	14.78	11.6	9.93	7.27	4.67
	Imidocarb	14.04	13.01	9.02	6.73	4.48
	Minociclina	14.42	11.32	8.95	6.51	4.28
	Rifampicina	14.16	11.26	8.68	6.3	4.42

Los valores de referencia  $3-11.5 \times 10^9/L$  (Muir *et al.*, 2001). En tabla 12, se muestra el efecto de los antibióticos sobre los valores de neutrófilos segmentados. Donde el pretratamiento del día 0, se observa una mayor presencia de neutrófilos segmentados y durante el post tratamiento de cada uno de los antibióticos utilizados. Sin embargo, se observa una disminución de los neutrófilos a partir del día 07 y disminuye hasta a valores normales durante las cuatro semanas de post tratamiento, el día 28 fue la última aplicación de los antibióticos en cada grupo de animales que presentaron la enfermedad *E. canis*, tal como se muestra en el gráfico 10 de valores de neutrófilo segmentados.

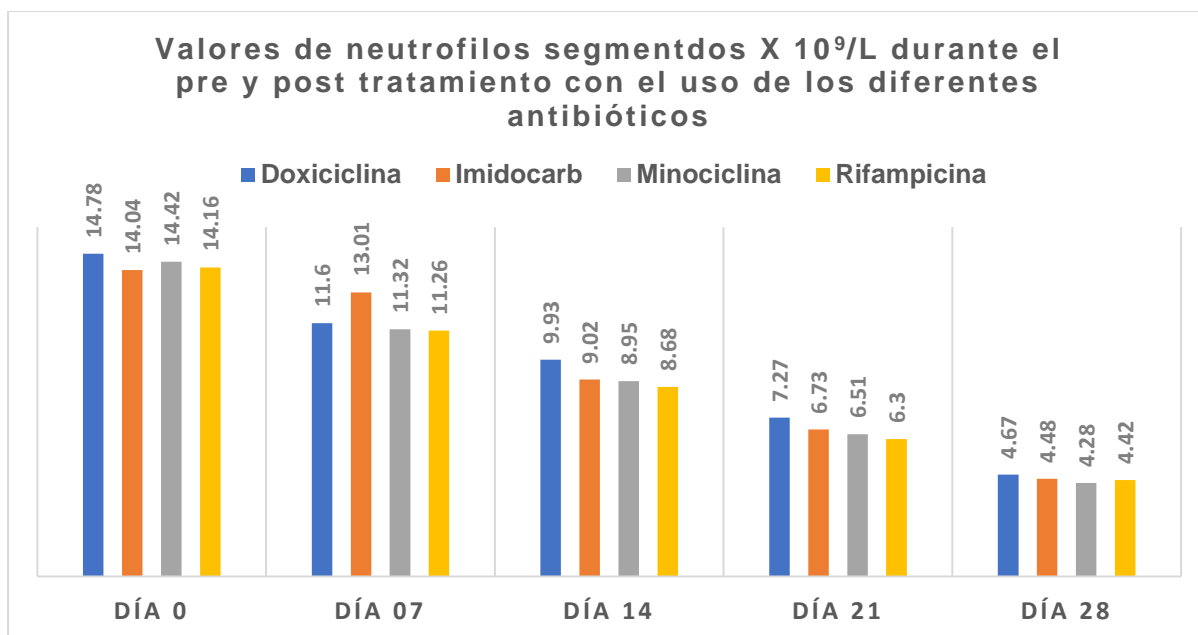


Figura 10 Eficacia de los antibióticos sobre los neutrófilos segmentados

De acuerdo al análisis de varianza realizado para los antibióticos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de los caninos positivos, se observa que existe diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ). Asimismo, para el tiempo de tratamiento y la relación entre el antibiótico y tiempo de tratamiento, existe diferencias estadísticas significativas. Según la comparación de medias se observa que el primer y segundo grupo de animales tratados con Doxiciclina e Imidocarb no presenta diferencias estadísticas significativas, de la misma forma entre el tercer y cuarto grupo de antibióticos usados para el tratamiento de la enfermedad *E. canis* no presentaron diferencias estadísticas significativas. Sin embargo, estos grupos como el primero y segundo (doxiciclina y Imidocarb) son diferentes estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) a los grupos de antibióticos del tercero y cuarto grupo (Minociclina y Rifampicina) de animales tratados para la enfermedad de la *E. canis*. Respecto al tiempo de tratamiento de la enfermedad existe diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ) entre semanas de post tratamiento de los perros positivos a la enfermedad *E. canis*. Sin embargo, podemos resaltar en la comparación de medias para el tiempo de tratamiento de la enfermedad, se observa que los días 14 y 21 del tratamiento no se presentó diferencias estadísticas significativas, no habiendo variaciones en la disminución significativa de los neutrófilos segmentados en los diferentes antibióticos utilizados en el post tratamiento de la enfermedad *E. canis* de los perros positivos.

### 5.2.3. Efecto de los antibióticos sobre la serie de los linfocitos

#### A. LINFOCITOS

Tabla 13 Eficacia de los antibióticos sobre los linfocitos

Parámetro	Antibiótico	Pre - tratamiento	Post – tratamiento			
		Día 0	Día 07	Día 14	Día 21	Día 28
Linfocitos X10 <sup>9</sup> /L	Doxiciclina	0.13	1.05	1.73	2.63	3.79
	Imidocarb	0	1.58	3.01	3.76	4.26
	Minociclina	0	1.3	2.45	3.22	4.15
	Rifampicina	0	2	2.89	3.56	4.39

Los valores de referencia  $1.2 - 5.2 \times 10^9/L$  (Muir *et al.*, 2001). Los resultados que se muestra en la tabla 13, al inicio día 0 se observa valores por debajo de lo normal de linfocitos para todos los grupos de perros positivos a la enfermedad. Cuando se realiza el tratamiento en la primera semana (día 07) con los diferentes antibióticos podemos observar una recuperación del paciente en el desarrollo del número de linfocitos, con el antibiótico rifampicina en primer lugar, luego el imidocarb y la minociclina que superan los valores mínimos normales de linfocitos. Mientras que, con la doxiciclina no ocurre lo mismo en el desarrollo de linfocitos, que no llega a los valores mínimos normales del hemograma realizado en el día 28 y por otro lado la rifampicina e imidocarb presentan valores semejantes a los referenciales. Sin embargo, la doxiciclina aún mantiene los linfocitos bajos en comparación con los antibióticos rifampicina, imidocarb y minociclina, pero a partir del día 14, donde se realizó el tercer hemograma los valores de leucocitos superan los valores mínimos referenciales.

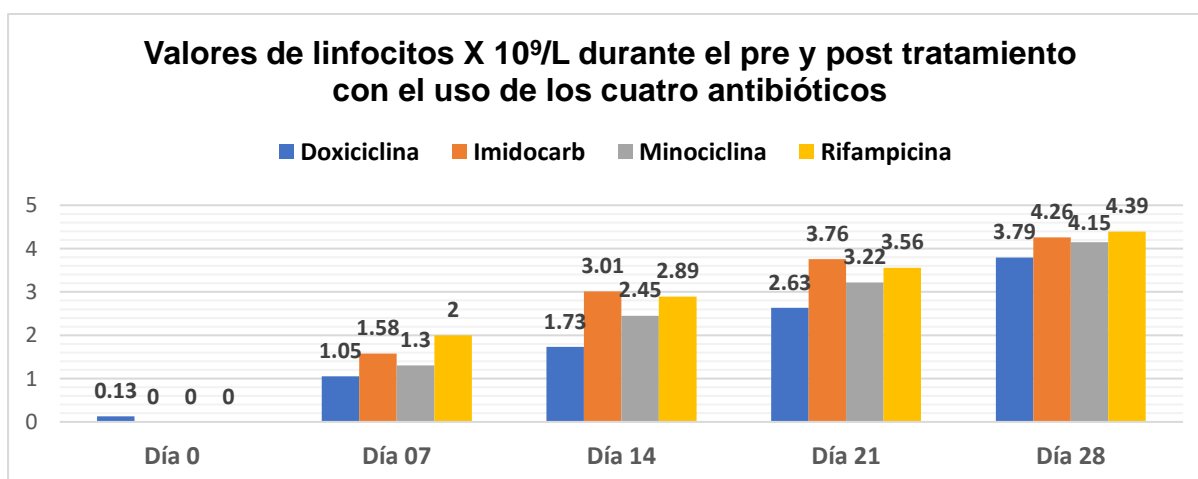


Figura 11 Eficacia de los antibióticos sobre los linfocitos

De acuerdo a la comparación de medias realizadas por la prueba de Duncan existe diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ), entre grupos de antibióticos utilizados para el

tratamiento de *E. canis*. De la misma forma también hay diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ) entre los tiempos de post tratamiento de *E. canis*. Además, se observa que la relación que existe entre el grupo de medicamentos utilizados para el tratamiento y el tiempo de post tratamiento de la enfermedad existe diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ), en relación a la presentación de la enfermedad. Sin embargo, el grupo de perros tratados con el antibiótico doxiciclina y el grupo de perros tratados con el antibiótico de minociclina son muy similares las reacciones hematológicas frente al antibiótico, pero el segundo grupo de perros tratados con Imidocarb y los perros tratados con el antibiótico rifampicina son similares a la respuesta de los perros, frente al antibiótico no habiendo diferencias al tratamiento de la enfermedad de la *E. canis*. Respecto al tiempo de tratamiento existe diferencias significativas y una similitud entre los hemogramas realizados los días 14 y 21, también la respuesta es similar frente a los tiempos de tratamiento de la enfermedad de la *E. canis*.

#### 5.2.4. Efecto de los antibióticos sobre la serie de los monocitos

##### B. MONOCITOS

Tabla 14 Eficacia de los antibióticos sobre monocitos

Parámetro	Antibiótico	Pre - tratamiento	Post – tratamiento			
		Día 0	Día 07	Día 14	Día 21	Día 28
	Doxiciclina	0	0.31	0.79	1.03	1.13
Monocitos	Imidocarb	0	1.11	0.79	0.43	1.22
X10 <sup>9</sup> /L	Minociclina	0.36	0.57	0.84	0.89	0.99
	Rifampicina	0	0.41	0.81	1.06	1.14

Los valores de referencia  $0.2 - 1.3 \times 10^9/L$  (Muir et al., 2001, p. 13). La tabla 14, muestra la eficacia de los antibióticos, donde los monocitos se encuentran por debajo de los valores mínimos referenciales y al realizar el tratamiento con los antibióticos los valores de los monocitos en la sangre superan los valores mínimos referenciales en el día 07, cuando se realiza el hemograma. Los perros tratados con imidocarb presentan mayores niveles de monocitos, desde el día 14 el desarrollo es lento de monocitos. Mientras que la minociclina deprime el desarrollo de los monocitos durante el tratamiento de la enfermedad, sin embargo, el imidocarb, rifampicina y doxiciclina presentan valores que se aproximan a los valores máximos referencial en el tratamiento de la enfermedad de la *E. canis*. también se observa un desarrollo paulatino de los monocitos durante el tiempo de tratamiento dentro de las 4 semanas, tal como se muestra en el gráfico 12 de valores de monocitos del hemograma practicado a los pacientes positivos con *E. canis*.

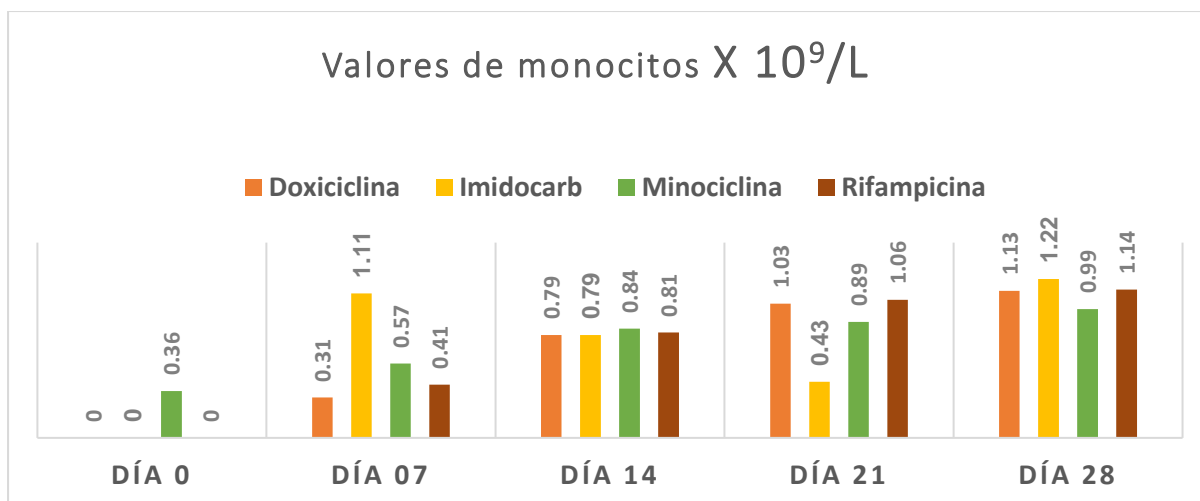


Figura 12 Eficacia de los antibióticos sobre monocitos

Respecto a la comparación de medias realizadas por la prueba de Duncan no existe diferencias estadísticas significativas entre los grupos de productos utilizados para el tratamiento de la enfermedad. Pero si existe diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ) entre los tiempos de tratamiento de la enfermedad *E. canis*. Asimismo, se observa que la relación que existe entre el grupo de medicamentos utilizados para el tratamiento y el tiempo de post tratamiento de la enfermedad *E. canis*. Sin embargo, existe diferencias estadísticas significativas, en relación a la presentación de la enfermedad en los pacientes positivos de la enfermedad *E. canis*. De la misma forma se observa para los tiempos de post tratamiento existe diferencia entre los postratamientos de días 0, 07 y 28, mostrando una similitud entre el día 14 y 21 en los posts tratamientos de la enfermedad, y a su vez estos días son diferentes a los tres posts tratamientos antes mencionados.

### 5.2.5. Efecto de los antibióticos sobre la serie de los eosinófilos

#### C. EOSINÓFILOS

Tabla 15 Eficacia de los antibióticos sobre eosinófilos

Parámetro	Antibiótico	Pre - tratamiento	Post - tratamiento			
		Día 0	Día 07	Día 14	Día 21	Día 28
Eosinofilos X $10^9/L$	Doxiciclina	2.35	1.83	1.34	0.99	0.25
	Imidocarb	2.13	2.73	0.91	0.14	0.14
	Minociclina	2.21	1.89	1.06	0.36	0.14
	Rifampicina	2.17	1.8	1.14	1.06	1.33

Los valores de referencia 0 – 1.2 x  $10^9/L$  (Muir et al., 2001, p. 13). En la tabla 15, se muestra el conteo de eosinófilos para perros positivos a la enfermedad de la *E. canis*, donde se observa en el día 0 del pre tratamiento mayores valores de eosinófilos para todos los

pacientes positivos. Cuando se aplica el tratamiento en el día 0 y el día 07, y se toma muestra de sangre para realizar el hemograma se observa, que inicia la disminución lenta de los valores de eosinófilos y esta respuesta inmunitaria se debe a que existe una eficiente respuesta de los antibióticos frente a la enfermedad. Además, para todos los antibióticos a excepción de la rifampicina en la última semana de tratamiento alcanza sus valores referenciales normales al conteo de los eosinófilos, lo que indica que su sistema inmune se normalizo, debido a que hubo respuesta eficaz de los antibióticos a la enfermedad de la *E. canis*, tal como se observa en la figura 13 de valores eosinófilos en su desarrollo post tratamiento de los perros positivos a la enfermedad.

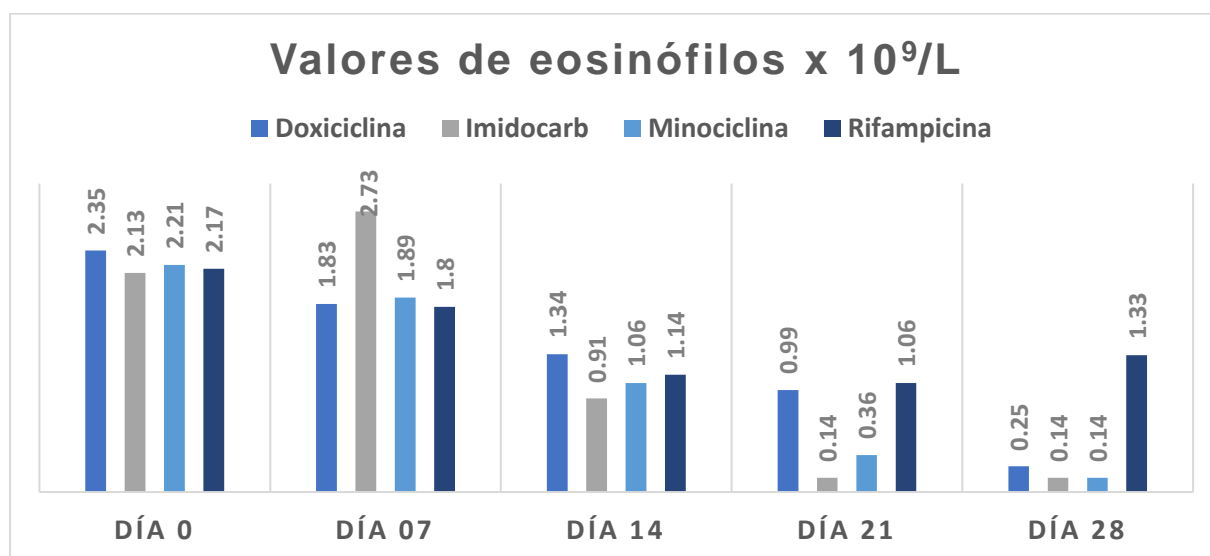


Figura 13 Eficacia de los antibióticos sobre eosinófilos

Si observamos la comparación de medias realizada por la prueba de Duncan, no existe diferencias estadísticas significativas entre grupo de productos utilizados para el tratamiento de la enfermedad. Pero si existe diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ) entre los tiempos de post tratamiento de la enfermedad *E. canis*. Asimismo, la relación que existe entre el grupo de antibióticos utilizados para el tratamiento y el tiempo de post tratamiento de la enfermedad *E. canis*, existiendo diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ) en relación a la presentación de la enfermedad. Sin embargo, podemos mencionar también que el pretratamiento del día 0 y día 7 es similar respecto al conteo de eosinófilos, pero existe diferencias entre posts tratamiento del día 14, 21 y 28, mostrando diferencias en los promedios de conteo de eosinófilos, en vista que los valores se normalizan por la recuperación de los pacientes frente a la enfermedad de la *E. canis*.



## 5.2.6. Efecto de los antibióticos sobre la hemoglobina

### D. HEMOGLOBINA

Tabla 16 Eficacia de los antibióticos sobre la hemoglobina

Parámetro	Antibiótico	Pre - tratamiento	Post - tratamiento			
		Día 0	Día 07	Día 14	Día 21	Día 28
Hemoglobina g/dL	Doxiciclina	6.03	10.29	13.2	15.4	18.05
	Imidocarb	9.07	6.71	13.31	15.22	17.04
	Minociclina	6.93	12.03	14.26	16.2	17.99
	Rifampicina	6.54	11.07	13.49	15.22	17.72

Los valores de referencia 12.5 -19 g/dL (Muir et al., 2001, p. 13). En la tabla 16, muestra los valores de hemoglobina en diferentes días de pre tratamiento y post tratamiento de la enfermedad de *E canis*. Donde, se observa el día 0 del pre tratamiento de los perros positivos a la enfermedad, muestra el promedio de valores de hemoglobina se encuentra muy por debajo de los normales referenciales, reflejando una anemia en todos los casos positivos a la enfermedad. También se observa que la imidocarb muestra una excepción diferente en el desarrollo y la recuperación de los valores referenciales normales de hemoglobina desde el día 07 al día 28 post tratamiento. Mientras que los animales tratados con doxiciclina presentan valores máximos referenciales de hemoglobina en el día 28, tal como se muestra en la figura 14, de valores de hemoglobina.

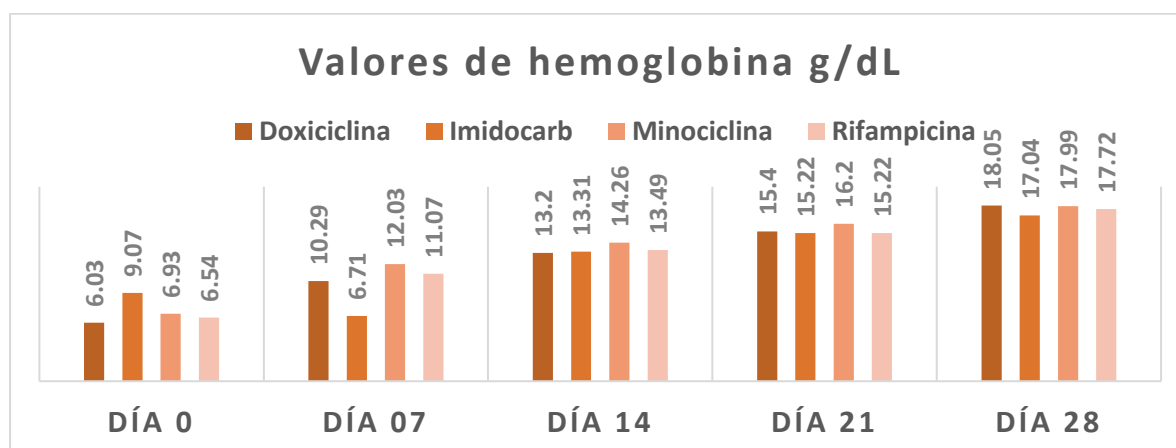


Figura 14 Eficacia de los antibióticos sobre la hemoglobina

De acuerdo a la comparación de medias realizadas por la prueba de Duncan existe diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ) entre grupo de antibióticos utilizados para el tratamiento de la enfermedad frente a los valores de la hemoglobina. De la misma forma también existe diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ) entre los tiempos de tratamiento de la enfermedad *E. canis* y los valores de la hemoglobina. Además, se observa

que la relación que existe entre el grupo de antibióticos utilizados para el tratamiento y el tiempo de post tratamiento de la enfermedad *E. canis*, existe diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ), en relación a los valores de la hemoglobina. También muestra que el grupo de antibióticos utilizados tienen diferentes reacciones a la enfermedad, pero se puede ver que el grupo de la minociclina tiene similar reacción a los otros grupos de antibióticos utilizados como tratamiento a la enfermedad de la *E. canis*. Asimismo, los tiempos de post tratamiento de la enfermedad, se muestran valores de hemoglobina muy variable durante las 4 semanas de tratamiento o la eficacia del antibiótico frente a la enfermedad de la *E. canis* en los perros positivos a la enfermedad.

### 5.2.7. Efecto de los antibióticos sobre el hematocrito

#### E. HEMATOCRITO

Tabla 17 Eficacia de los antibióticos sobre el hematocrito

Parámetro	Antibiótico	Pre - tratamiento	Post - tratamiento			
		Día 0	Día 07	Día 14	Día 21	Día 28
Hematocrito %	Doxiciclina	16.56	27.30	36.56	43.20	70.03
	Imidocarb	25.00	36.96	37.71	43.18	43.61
	Minociclina	19.06	30.13	38.24	44.00	48.39
	Rifampicina	20.40	29.09	36.74	41.91	45.90

Los valores de referencia 35-54 (%) (Muir *et al.*, 2001). La tabla 17, nos muestra los valores de hematocrito tomados en distintos tiempos post tratamiento y con diferentes antibióticos utilizados en el tratamiento de la enfermedad *E. canis*. En el día 0 podemos observar que los valores de hematocrito se encuentran por debajo del promedio de los valores referenciales normales, lo que refleja una anemia en los perros positivos a la enfermedad y durante el periodo de post tratamiento, por lo que su recuperación es lenta. Sin embargo, durante el tratamiento de las cuatro semanas se puede observar que, desde la segunda a la cuarta semana, podemos ver una recuperación de sus valores normales de hematocrito en pacientes positivos. También muestra que el grupo de perros tratados con la doxiciclina en la cuarta semana muestra una recuperación del hematocrito en sus valores normales, esta recuperación nos podría indicar que este antibiótico actúa como estimulador del incremento de las células sanguíneas en la circulación sanguínea.

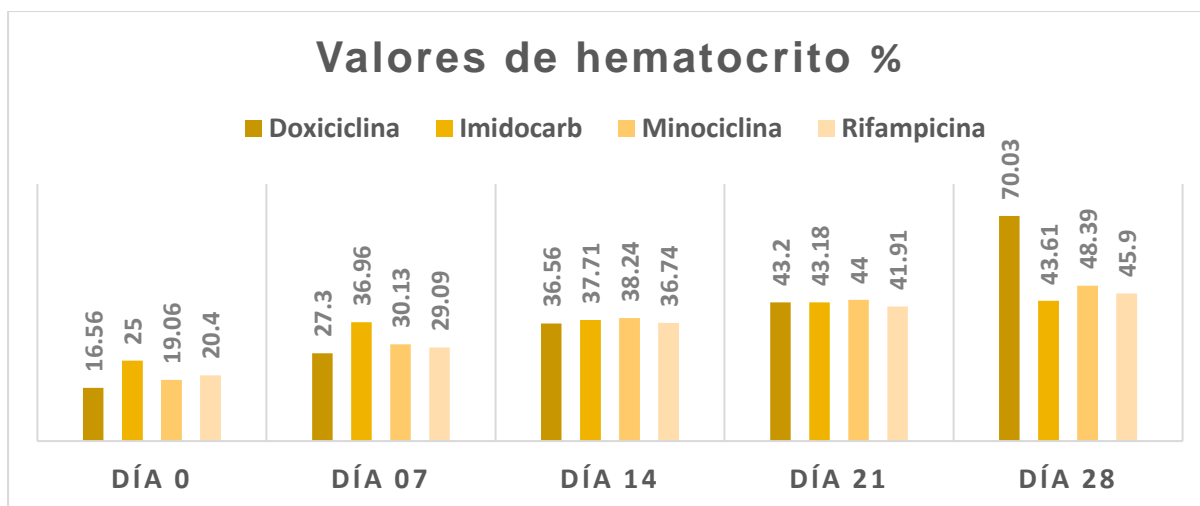


Figura 15 Eficacia de los antibióticos sobre el hematocrito

De acuerdo al análisis de varianza no existe diferencias estadísticas significativas entre grupo de antibióticos utilizados para el tratamiento y los valores de hematocrito. De la misma forma se observa que existe diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ) entre los tiempos de tratamiento de la enfermedad *E. canis* y los valores de hematocrito. Asimismo, también se observa que la relación que existe entre el grupo de antibióticos utilizados para el tratamiento y el tiempo de post tratamiento de la enfermedad frente a los valores de hematocrito, no existe diferencias estadísticas significativas. En relación a los valores de hematocrito, indican que los pacientes se encuentran en estado anémicos o con cuadro de anemia durante el tratamiento de los perros positivos a la *E. canis*. También la diferencia de medias realizadas por la prueba de Duncan, se muestra que el pretratamiento del día 0 es similar a los días de post tratamiento 07, 14 y 21, donde los valores de hematocrito son similares. Sin embargo, el día 28 post tratamiento muestra una similitud a los tiempos de post tratamiento en cuanto a los valores de hematocrito, esta similitud se debe a que la última semana de tratamiento los perros positivos se encuentran recuperándose de la enfermedad.

### 5.2.8. Efecto de los antibióticos sobre la serie de las plaquetas

#### F. PLAQUETAS

Tabla 18 Eficacia de los antibióticos sobre las plaquetas

Parámetro	Antibiótico	Pre - tratamiento	Post - tratamiento			
		Día 0	Día 07	Día 14	Día 21	Día 28
Plaquetas 1.000/ $\mu$ L	Doxiciclina	106.38	147.75	175.75	247.63	334.50
	Imidocarb	131.57	131.00	186.00	187.55	306.14
	Minociclina	109.29	158.43	235.71	289.14	342.14
	Rifampicina	100.00	147.57	170.00	256.86	325.29

Los valores de referencia 150-400 (1000/ $\mu$ L) (Muir *et al.*, 2001). Los valores hematológicos de las plaquetas se observan en la tabla 18, que el conteo promedio de las plaquetas en el día 0, se encuentran disminuidos en los pacientes positivos, podemos decir que los perros positivos se encuentran con cuadros de trombocitopenia. Después de los tratamientos realizados por los diferentes antibióticos y el hemograma realizado podemos ver que los promedios del conteo de plaquetas, se observa un alejamiento del promedio normal, pero a medida que se realiza el post tratamiento existe una recuperación de los valores normales, alcanzando el promedio normal en el tiempo de tratamiento de la enfermedad *E. canis*.

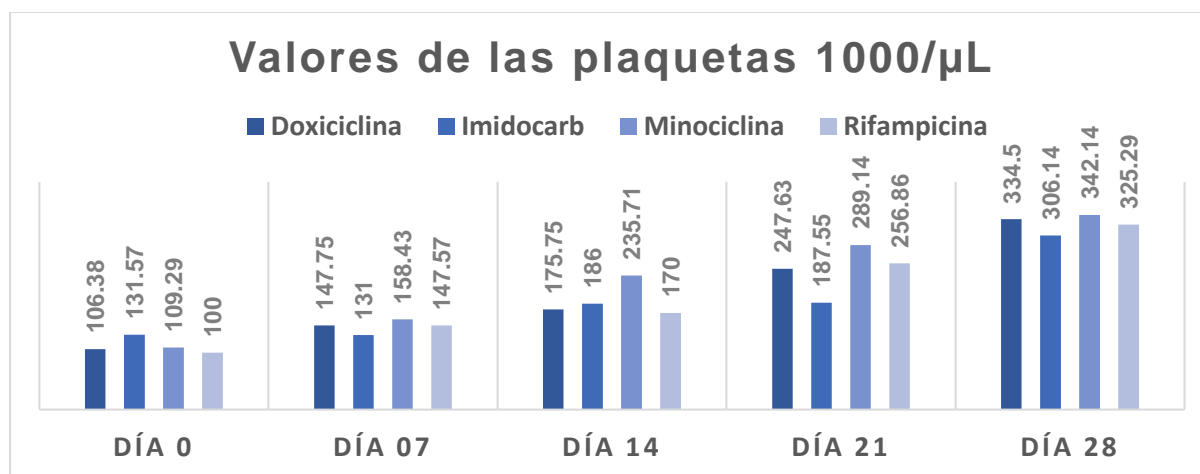


Figura 16 Eficacia de los antibióticos sobre las plaquetas

De acuerdo al análisis realizado existe diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ) entre grupo de antibióticos utilizados para el tratamiento de la enfermedad y los valores hematológicos de las plaquetas. De la misma forma existe diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ) entre los tiempos de tratamiento de la enfermedad *E. canis* y los valores de plaquetas. Además, se observa que la relación que existe entre el grupo de antibióticos utilizados para el tratamiento y el tiempo de post tratamiento de la enfermedad *E. canis*, frente a los valores de plaquetas, existiendo diferencias estadísticas significativas ( $p < 0.05$ ). La comparación de medias realizada por la prueba de Duncan muestra que existe diferencia entre antibióticos utilizados frente a la enfermedad, también se observa que el grupo de doxiciclina y rifampicina tiene la misma eficacia a la respuesta frente a la enfermedad de la *E. canis*. Sin embargo, los valores de plaquetas en el pre tratamiento día 0 y el post tratamiento del día 7 y 14 son muy similares. Donde los valores de plaquetas en los días 21 y 28 son similares pero diferentes en los días 0, 7 y 14. Estas diferencias indican la eficacia de los antibióticos frente a la enfermedad y se observa en la segunda semana de tratamiento en los perros positivos a la enfermedad de la *E. canis*.

El análisis del comportamiento fisiológico de los valores hematológicos, en todos los casos presentados positivamente se observó al inicio de la enfermedad de la *E. canis* que la serie roja se encuentra por debajo de la media normal, así mismo también la hemoglobina y los glóbulos rojos están lo que nos indica que los animales positivos se encuentran con cuadros de anemia.

Nuestros resultados coinciden con investigaciones similares de (Elitok & Ungur, 2016) y (Fonseca *et al.*, 2017) que señalan que los perros positivos a *E. canis* se observa una media baja de células sanguíneas como los glóbulos rojos, leucocitos, plaquetas, hemoglobina y, hematocrito que los perros negativos. Además, (Vicente-Villanueva, 2017) en su estudio realizado en perros positivos y negativos, encontrando que no existe diferencia estadística significativas entre los valores hematológicos, discrepando con nuestros resultados que si se encontró diferencias estadísticas.

Así mismo, (Makinde & Bobade, 1994) indica que los perros con cuadros crónicos suelen estar asociados a una hipoplasia medular e incluso se da la aparición de aplasia medular, lo que conllevaría posteriormente a la muerte del perro por la disminución de células sanguíneas (citopenia).

Respecto a los tratamientos realizados con Doxiciclina, Imidocarb, minociclina y rifampicina en perros con la enfermedad de *E. canis*, observándose en la tabla 19, que muestra que el tratamiento de 28 días en diferentes tiempos, se observó una recuperación de los pacientes así mismo también se observa que el número de células sanguíneas se recupera a su media normal a medida que se realiza el tratamiento de la enfermedad. Asimismo, (A. Sainz *et al.*, 2000b), señalan que existe una normalización del recuento plaquetario y recuperación más lenta en aquellos perros tratados con dipropionato de imidocarb. También, (Sainz-Rodríguez, 1996) indica que los perros tratados con doxiciclina o la aplicación mixta de doxiciclina y dipropionato de imidocarb, se observa la normalización más tempranamente en el recuento de plaquetas a diferencia de los perros que fueron tratados exclusivamente con dipropionato de imidocarb.

Tabla 19 Resumen de los valores hematológicos antes y después del tratamiento en perros Ehrlichia positivos en diferentes grupos

Parámetro	Antibiótico	Pre-tratamiento		Post-tratamiento							
		Día 0		Día 07		Día 14		Día 21		Día 28	
		Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Leucocitos	Doxiciclina	2.83	0.35	5.95	0.35	9.31	0.35	13.51	0.35	17.48	0.35
	Imidocarb	3.77	0.37	3.81	0.37	8.07	0.37	9.81	0.37	14.34	0.37
	Minociclina	3.90	0.37	6.90	0.37	10.59	0.37	14.16	0.37	16.72	0.37
	Rifampicina	3.26	0.37	5.43	0.37	7.93	0.37	12.44	0.37	16.66	0.37
Neutrofilos Segmentados	Doxiciclina	14.78	0.24	11.60	0.24	9.93	0.24	7.27	0.24	4.67	0.24
	Imidocarb	14.04	0.25	13.01	0.25	9.02	0.25	6.73	0.25	4.48	0.25
	Minociclina	14.42	0.25	13.02	0.25	9.02	0.25	6.51	0.25	4.28	0.25
	Rifampicina	14.16	0.25	11.26	0.25	8.68	0.25	6.30	0.25	4.42	0.25
Linfocitos	Doxiciclina	0.13	0.13	1.05	0.13	1.73	0.13	2.63	0.13	3.79	0.13
	Imidocarb	0.00	0.14	1.3	0.14	2.45	0.14	3.22	0.14	4.15	0.14
	Minociclina	0.00	0.14	1.30	0.14	2.45	0.14	3.22	0.14	4.15	0.14
	Rifampicina	0.00	0.14	2.00	0.14	2.89	0.14	3.56	0.14	4.39	0.14
Monocitos	Doxiciclina	0.00	0.11	0.31	0.11	0.79	0.11	1.03	0.11	1.13	0.11
	Imidocarb	0.00	0.11	1.11	0.11	0.79	0.11	0.43	0.11	1.22	0.11
	Minociclina	0.36	0.11	0.57	0.11	0.84	0.11	0.89	0.11	0.99	0.11
	Rifampicina	0.00	0.11	0.41	0.11	0.81	0.11	1.06	0.11	1.14	0.11
Eosinófilos	Doxiciclina	2.35	0.17	1.83	0.17	1.34	0.17	0.99	0.17	0.25	0.17
	Imidocarb	2.13	0.18	2.73	0.18	0.91	0.18	0.14	0.18	0.14	0.18
	Minociclina	2.21	0.18	1.89	0.18	1.06	0.18	0.36	0.18	0.14	0.18
	Rifampicina	2.17	0.18	1.80	0.18	1.14	0.18	1.06	0.18	1.33	0.18
Hemoglobina	Doxiciclina	6.03	0.33	10.29	0.33	13.20	0.33	15.40	0.33	18.05	0.33
	Imidocarb	9.07	0.35	6.71	0.35	13.31	0.35	15.22	0.35	17.04	0.35
	Minociclina	6.93	0.35	12.03	0.35	14.26	0.35	16.20	0.35	17.99	0.37
	Rifampicina	6.54	0.35	11.07	0.35	13.49	0.35	15.22	0.35	17.72	0.37
Hematocrito	Doxiciclina	16.56	4.82	27.30	4.82	36.56	4.82	43.20	4.82	70.03	4.82
	Imidocarb	25.00	5.46	36.86	5.46	37.71	5.46	43.18	5.46	43.61	5.46
	Minociclina	19.06	5.15	30.13	5.15	38.24	5.15	44.00	5.15	48.39	5.15
	Rifampicina	20.40	5.15	29.09	5.15	36.74	5.15	41.91	5.15	45.90	5.15
Plaquetas	Doxiciclina	106.38	5.85	147.75	5.85	175.75	5.85	247.63	5.85	334.50	5.85
	Imidocarb	131.57	6.25	131.00	6.25	186.00	6.25	187.55	6.25	306.14	6.25
	Minociclina	109.29	6.25	158.43	6.25	235.71	6.25	289.14	6.25	342.14	6.25
	Rifampicina	100.00	6.25	147.57	6.25	170.00	6.25	256.86	6.25	325.29	6.25

## CONCLUSIONES

1. La frecuencia de la ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*) es de 25.2 % de caninos positivos a *E. canis*, no existe asociación significativa de la ehrlichiosis y las variables estudiadas. La mayor frecuencia se encontró en perros joven adulto y adulto mayor y dentro del sexo de los perros la mayor presentación fue hembras que en machos.
2. El efecto de los antibióticos utilizados en el tratamiento contra *Ehrlichia canis*, en perros de la ciudad de Quillabamba, son eficaces: la doxiciclina, imidocarb, minociclina y rifampicina no fueron significativamente diferentes.
  - La doxiciclina presenta una eficacia muy buena frente a la ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*), solo que los componentes hematológicos tienen una pequeña diferencia en la producción de linfocitos que es menor en comparación con los otros antibióticos.
  - El Imidocarb presenta una eficacia buena frente a la ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*) y presenta un menor grado de eficacia en comparación con la doxiciclina
  - La minociclina es menor eficaz en comparación a los otros antibióticos frente a ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*), solo ayuda a controlar la enfermedad.
  - La rifampicina también es eficaz frente a ehrlichiosis monocítica canina (*Ehrlichia canis*), solo que los componentes hematológicos supera la producción linfocitos en comparación con los demás antibióticos, especialmente con la doxiciclina.
3. La investigación evidencia que uno de estos antibióticos podría ser un tratamiento alternativo para las infecciones por *E. canis* cuando alguno de ellos no está disponible.

### **RECOMENDACIONES Y/O SUGERENCIAS**

Realizar experimentos sobre la enfermedad, dado que el estadio de la infección puede influir en la eficacia del tratamiento, pueden ser necesarios estudios adicionales con infecciones experimentales con un día de infección conocido y una dosis de infección cuantificada para validar la eliminación real.

Se recomienda continuar investigando en otras ciudades, en las mismas condiciones y en perros en diferentes estados fisiológicos, considerando variables fisiológicas como el celo y estado de preñez.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abrams-Ogg, A. (2012). *BSAVA Manual of Canine and Feline Haematology and Transfusion Medicine* [Text]. BSAVA Library. <https://www.bsavalibrary.com/content/book/10.22233/9781905319732?showtab=chapters>
- Abusaada, K., Ajmal, S., & Hughes, L. (2016). Successful Treatment of Human Monocytic Ehrlichiosis with Rifampin. *Cureus*, 8(1), e444. <https://doi.org/10.7759/cureus.444>
- Adrianzén G, J., Chávez V, A., Casas A, E., & Li E, O. (2003). Seroprevalencia de la Dirofilariosis Y Ehrlichiosis canina en tres distritos de Lima. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 14(1), 43-48.
- Almao, M., García, M., & Mujica, R. (2013). *Ehrlichia canis* [https://revistacmvl.jimdofree.com/suscripci%C3%B3n/volumen-5/ehrlichia-canis/]. Revista del Colegio de Médicos Veterinarios del Estado Lara. <http://revistacmvl.jimdofree.com/suscripción/volumen-5/ehrlichia-canis/>
- Amyx, H. L. (1971). Therapeutic and Prophylactic Value of Tetracycline in Dogs Infected with the Agent of Tropical Canine Pancytopenia. En *Journal of the American Veterinary Medical Association*. <https://www.nal.usda.gov/exhibits/speccoll/items/show/3986>
- Aroch, I., & Harrus, S. (2001). *The use of recombinant human granulocyte colony stimulating factor*. Studylib.Net. <https://studylib.net/doc/7689006/the-use-of-recombinant-human-granulocyte-colony-stimulati...>
- Asgarali, Z., Pargass, I., Adam, J., Mutani, A., & Ezeokoli, C. (2012). Haematological parameters in stray dogs seropositive and seronegative to *Ehrlichia canis* in North Trinidad. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 3(4), 207-211. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2012.03.006>
- Assarasakorn, S., Kaewthamasorn, M., & Manachai, N. (2008). A retrospective study of clinical use of recombinant human erythropoietin for treatment in anemic dogs with canine monocytic ehrlichiosis from an animal hospital in Bangkok, Thailand.

- Comparative Clinical Pathology*, 4(17), 237-243. <https://doi.org/10.1007/s00580-008-0748-9>
- Bajwa, J., Charach, M., & Duclos, D. (2013). Adverse effects of rifampicin in dogs and serum alanine aminotransferase monitoring recommendations based on a retrospective study of 344 dogs. *Veterinary Dermatology*, 24(6), 570-575, e135-136. <https://doi.org/10.1111/vde.12083>
- Bartsch, R. C., & Greene, R. T. (1996). Post-therapy antibody titers in dogs with ehrlichiosis: Follow-up study on 68 patients treated primarily with tetracycline and/or doxycycline. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 10(4), 271-274. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1996.tb02061.x>
- Beugnet, F., & Jean-Lou, M. (2009). *Emerging arthropod-borne diseases of companion animals in Europe—PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19403239/>
- Boddu, P. C., & Kadia, T. M. (2017). Updates on the pathophysiology and treatment of aplastic anemia: A comprehensive review. *Expert Review of Hematology*, 10(5), 433-448. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1313700>
- Boy, S., Crossley, D., & Steenkamp, G. (2016). *Developmental Structural Tooth Defects in Dogs—Experience From Veterinary Dental Referral Practice and Review of the Literature—PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26904551/>
- Braga, M. do S. C. de O., André, M. R., Freschi, C. R., Teixeira, M. C. A., & Machado, R. Z. (2012). Molecular and serological detection of Ehrlichia spp. In cats on São Luís Island, Maranhão, Brazil. *Revista Brasileira De Parasitologia Veterinaria = Brazilian Journal of Veterinary Parasitology: Orgao Oficial Do Colegio Brasileiro De Parasitologia Veterinaria*, 21(1), 37-41. <https://doi.org/10.1590/s1984-29612012000100008>
- Brandão, L. P., Hasegawa, M. Y., Hagiwara, M. K., & Kohayagawa, A. (2006). Platelet aggregation studies in acute experimental canine ehrlichiosis. *Veterinary Clinical Pathology*, 35(1), 78-81. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.2006.tb00091.x>
- Branger, S., Rolain, J. M., & Raoult, D. (2004). Evaluation of antibiotic susceptibilities of Ehrlichia canis, Ehrlichia chaffeensis, and Anaplasma phagocytophilum by real-time

- PCR. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(12), 4822-4828.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.48.12.4822-4828.2004>
- Breitschwerdt, E. B., Abrams-Ogg, A. C. G., Lappin, M. R., Bienzle, D., Hancock, S. I., Cowan, S. M., Clooten, J. K., Hegarty, B. C., & Hawkins, E. C. (2002). Molecular evidence supporting Ehrlichia canis-like infection in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(6), 642-649. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2002\)016<0642:mescii>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2002)016<0642:mescii>2.3.co;2)
- Breitschwerdt, E. B., Hegarty, B. C., & Hancock, S. I. (1998a). Doxycycline hyclate treatment of experimental canine ehrlichiosis followed by challenge inoculation with two Ehrlichia canis strains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 42(2), 362-368.  
<https://doi.org/10.1128/AAC.42.2.362>
- Bremer, W. G., Schaefer, J. J., Wagner, E. R., Ewing, S. A., Rikihisa, Y., Needham, G. R., Jittapalapong, S., Moore, D. L., & Stich, R. W. (2005). Transstadial and intrastadial experimental transmission of Ehrlichia canis by male Rhipicephalus sanguineus. *Veterinary Parasitology*, 131(1-2), 95-105.  
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.04.030>
- Brouqui, P., & Raoult, D. (1992). In vitro antibiotic susceptibility of the newly recognized agent of ehrlichiosis in humans, Ehrlichia chaffeensis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36(12), 2799-2803. <https://doi.org/10.1128/AAC.36.12.2799>
- Buckner, R. G., & Ewing, S. A. (1967). Experimental treatment of canine ehrlichiosis and haemobartonellosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 150(12), 1524-1530.
- Buhles, W. C., Huxoll, D. L., & Ristic, M. (1974). *Tropical Canine Pancytopenia: Clinical, Hematologic, and Serologic Response of Dogs to Ehrlichia canis Infection, Tetracycline Therapy, and Challenge Inoculation*  
[\[https://academic.oup.com/jid/article-abstract/130/4/357/899617?redirectedFrom=PDF\]](https://academic.oup.com/jid/article-abstract/130/4/357/899617?redirectedFrom=PDF).  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4140878/>

- Buoro, I. B. J., Kanui, T. I., Atwell, R. B., Njenga, K. M., & Gathumbi, P. K. (1990). Polymyositis associated with Ehrlichia canis infection in two dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 31(12), 624-627. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1990.tb00714.x>
- Cartagena Yarce, L. M., Ríos Osorio, L. A., & Cardona Arias, J. A. (2015). Seroprevalencia de Ehrlichia canis en perros con sospecha de infección por patógenos transmitidos por garrapatas en Medellín, 2012-2014. <https://doi.org/10.19052/mv.3446>
- Chopra, I., & Roberts, M. (2001). *Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC99026/>.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC99026/>
- Codner, E. C., Caceci, T., Saunders, G. K., Smith, C. A., Robertson, J. L., Martin, R. A., & Troy, G. C. (1992). Investigation of glomerular lesions in dogs with acute experimentally induced Ehrlichia canis infection. *American Journal of Veterinary Research*, 53(12), 2286-2291.
- Codner, E. C., & Farris-Smith, L. L. (1986). Characterization of the subclinical phase of ehrlichiosis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 189(1), 47-50.
- Codner, E. C., & Maslin, W. R. (1992). Investigation of renal protein loss in dogs with acute experimentally induced Ehrlichia canis infection. *American Journal of Veterinary Research*, 53(3), 294-299.
- Contreras-Samanez, A. (2006). *Estudio retrospectivo de caso control de ehrlichiosis canina en la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Mayor de San Marcos: Periodo 2002-2005*. <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/683>
- Cortese, L., Pelagalli, A., Piantedosi, D., Mastellone, V., Manco, A., Lombardi, P., Ciaramella, P., & Avallone, L. (2006). Platelet aggregation and haemostatic response in dogs naturally co-infected by Leishmania infantum and Ehrlichia canis. *Journal of Veterinary Medicine. A, Physiology, Pathology, Clinical Medicine*, 53(10), 546-548. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2006.00883.x>

- Cortese, L., Terrazzano, G., Piantedosi, D., Sica, M., Prisco, M., Ruggiero, G., & Ciaramella, P. (2011). *Prevalence of anti-platelet antibodies in dogs naturally co-infected by Leishmania infantum and Ehrlichia canis—PubMed*.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20456989/>
- Cusicanqui S, J., Zúñiga F, R., Cusicanqui S, J., & Zúñiga F, R. (2020). Frecuencia serológica de Ehrlichia canis en caninos sospechosos de ehrlichiosis en los distritos de Lima Norte, Perú. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 31(3).  
<https://doi.org/10.15381/rivep.v31i3.18164>
- Dadke, A. R., & Galdhar, C. N. (2021). *A Review on Canine Blood Transfusion*. PSM Publishers | Nonprofit Scientific Publishing. <https://psmpublishers.org/issues/a-review-on-canine-blood-transfusion/>
- De Lucia, M., Bardagi, M., Fabbri, E., Ferreira, D., Ferrer, L., Scarampella, F., Zanna, G., & Fondati, A. (2017). Rifampicin treatment of canine pyoderma due to multidrug-resistant meticillin-resistant staphylococci: A retrospective study of 32 cases. *Veterinary Dermatology*, 28(2), 171-e36. <https://doi.org/10.1111/vde.12404>
- de Oliveira, L. S., Mourão, L. C., Oliveira, K. A., da Matta Agostini, M., de Oliveira, A. C., de Almeida, M. R., Fietto, J. L. R., Conceição, L. G., Filho, J. D. R., Galvão, M. a. M., & Mafra, C. (2009). Molecular detection of Ehrlichia canis in cats in Brazil. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 15 Suppl 2, 53-54.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02175.x>
- De Tommasi, A. S., Otranto, D., Dantas-Torres, F., Capelli, G., Breitschwerdt, E. B., & de Caprariis, D. (2013). Are vector-borne pathogen co-infections complicating the clinical presentation in dogs? *Parasites & Vectors*, 6, 97. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-97>
- Dominguez-Alvarez, G. (2011). *PREVALENCIA E IDENTIFICACIÓN DE HEMOPARÁSITOS (Ehrlichia canis, Babesia canis y Anaplasma phagocytophilum)*

EN PERROS DE LA CIUDAD DE CUENCA.

<http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/3024/1/tv199.pdf>

- Dubey, J. P., Pimenta, A. L., Abboud, L. C. S., Ravasani, R. R., & Mense, M. (2003). Dermatitis in a dog associated with an unidentified *Toxoplasma gondii*-like parasite. *Veterinary Parasitology*, *116*(1), 51-59. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(03\)00240-1](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(03)00240-1)
- Dumler, J. S., Madigan, J. E., Pusterla, N., & Bakken, J. S. (2007). Ehrlichioses in humans: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *45* Suppl 1, S45-51. <https://doi.org/10.1086/518146>
- Ebani, V. V., Bertelloni, F., Torracca, B., & Cerri, D. (2014). Serological survey of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Anaplasma phagocytophilum*, and *Ehrlichia canis* infections in rural and urban dogs in Central Italy. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine: AAEM*, *21*(4), 671-675. <https://doi.org/10.5604/12321966.1129912>
- Eddlestone, S. M., Diniz, P. P. V. P., Neer, T. M., Gaunt, S. D., Corstvet, R., Cho, D., Hosgood, G., Hegarty, B., & Breitschwerdt, E. B. (2007). Doxycycline clearance of experimentally induced chronic *Ehrlichia canis* infection in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *21*(6), 1237-1242. <https://doi.org/10.1892/07-061.1>
- Eddlestone, S. M., Neer, T. M., Gaunt, S. D., Corstvet, R., Gill, A., Hosgood, G., Hegarty, B., & Breitschwerdt, E. B. (2006). Failure of imidocarb dipropionate to clear experimentally induced *Ehrlichia canis* infection in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *20*(4), 840-844. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[840:foidtc\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[840:foidtc]2.0.co;2)
- Elitok, B., & Ungur, B. (2016). Prevalence of *Ehrlichia Canis* Infection in Uşak and Investigation of Clinical, Hematological and Biochemical Signs in Infected Dogs. *International Biological and Biomedical Journal*.
- Erlacher, M., & Strahm, B. (2015). Missing Cells: Pathophysiology, Diagnosis, and Management of (Pan)Cytopenia in Childhood. *Frontiers in Pediatrics*, *3*, 64. <https://doi.org/10.3389/fped.2015.00064>

- Feldman, E. C., Nelson, R. W., Reusch, C., & Scott-Moncrieff, J. C. (2014). *Canine and feline endocrinology-e-book*. Elsevier health sciences.
- Fonseca, J. P., Bruhn, F. R. P., Ribeiro, M. J. M., Hirsch, C., Rocha, C. M. B. M., Guedes, E., & Guimarães, A. M. (2017). HEMATOLOGICAL PARAMETERS AND SEROPREVALENCE OF *Ehrlichia canis* AND *Babesia vogeli* IN DOGS. *Ciência Animal Brasileira*, 18, e36095. <https://doi.org/10.1590/1089-6891v18e-36095>
- Fourie, J. J., Horak, I., Crafford, D., Erasmus, H. L., & Botha, O. J. (2015a). The efficacy of a generic doxycycline tablet in the treatment of canine monocytic ehrlichiosis. *Journal of the South African Veterinary Association*, 86(1), 1193. <https://doi.org/10.4102/jsava.v86i1.1193>
- Fowler, E. by: D., & Williams, J. M. (2008). Book Reviews. *VIN.com*. <https://www.vin.com/doc/?id=4234875>
- Frank, L. A. (1990). Clinical pharmacology of rifampin. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 197(1), 114-117.
- Frezoulis, P. S., Angelidou, E., Karnezi, D., Oikonomidis, I. L., Kritsepi-Konstantinou, M., Kasabalis, D., & Mylonakis, M. E. (2017). Canine pancytopenia in a Mediterranean region: A retrospective study of 119 cases (2005 to 2013). *The Journal of Small Animal Practice*, 58(7), 395-402. <https://doi.org/10.1111/jsap.12647>
- Ganser, A., & Karthaus, M. (1996). Clinical use of hematopoietic growth factors. *Current Opinion in Oncology*, 8(4), 265-269. <https://doi.org/10.1097/00001622-199607000-00001>
- Gaunt, S., Beall, M., Stillman, B., Lorentzen, L., Diniz, P., Chandrashekar, R., & Breitschwerdt, E. (2010). Experimental infection and co-infection of dogs with *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis*: Hematologic, serologic and molecular findings. *Parasites & Vectors*, 3(1), 33. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-33>
- Girardi, A. F., Campos, A. N. da S., Pescador, C. A., Almeida, A. D. B. P. F. de, Mendonça, A. J., Nakazato, L., Oliveira, A. C. S. de, & Sousa, V. R. F. (2017). Quantitative analysis

- of bone marrow in pancytopenic dogs. *Semina: Ciências Agrárias*, 38(6), 3639. <https://doi.org/10.5433/1679-0359.2017v38n6p3639>
- Giudice, E., Giannetto, C., & Giancesella, M. (2010). Effect of desmopressin on immune-mediated haemorrhagic disorders due to canine monocytic ehrlichiosis: A preliminary study. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 33(6), 610-614. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01196.x>
- Goodman, J. L. (1999). Ehrlichiosis—Ticks, dogs, and doxycycline. *The New England Journal of Medicine*, 341(3), 195-197. <https://doi.org/10.1056/NEJM199907153410311>
- Gould, D. J., Murphy, K., Rudorf, H., & Crispin, S. M. (2000). Canine monocytic ehrlichiosis presenting as acute blindness 36 months after importation into the UK. *The Journal of Small Animal Practice*, 41(6), 263-265. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2000.tb03937.x>
- Greene, C. E. (2012). *Infectious diseases of the dog and cat*. Elsevier/Saunders.
- Groves, M. G., Dennis, G. L., Amyx, H. L., & Huxsoll, D. L. (1975). Transmission of Ehrlichia canis to dogs by ticks (Rhipicephalus sanguineus). *American Journal of Veterinary Research*, 36(7), 937-940.
- Harrus, S., Kass, P. H., Klement, E., & Waner, T. (1997a). Canine monocytic ehrlichiosis: A retrospective study of 100 cases, and an epidemiological investigation of prognostic indicators for the disease. *The Veterinary Record*, 141(14), 360-363. <https://doi.org/10.1136/vr.141.14.360>
- Harrus, S., Kenny, M., Miara, L., Aizenberg, I., Waner, T., & Shaw, S. (2004). Comparison of simultaneous splenic sample PCR with blood sample PCR for diagnosis and treatment of experimental Ehrlichia canis infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(11), 4488-4490. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.11.4488-4490.2004>
- Harrus, S., Perlman-Avrahami, A., Mumcuoglu, K. Y., Morick, D., Eyal, O., & Baneth, G. (2011). Molecular detection of Ehrlichia canis, Anaplasma bovis, Anaplasma platys, Candidatus Midichloria mitochondrii and Babesia canis vogeli in ticks from Israel. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of*



- Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 17(3), 459-463.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03316.x>
- Harrus, S., & Waner, T. (2011). Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): An overview. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 187(3), 292-296.  
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.02.001>
- Harrus, S., Waner, T., Aizemberg, I., & Bark, H. (1998). *Therapeutic effect of doxycycline in experimental subclinical canine monocytic ehrlichiosis: Evaluation of a 6-week course—PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9650986/>
- Harvey, N. D. (2021). How Old Is My Dog? Identification of Rational Age Groupings in Pet Dogs Based Upon Normative Age-Linked Processes. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 643085. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.643085>
- Hegarty, B. C., Maggi, R. G., Koskinen, P., Beall, M. J., Eberts, M., Chandrashekar, R., & Breitschwerdt, E. B. (2012). *Ehrlichia muris* infection in a dog from Minnesota. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(5), 1217-1220. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2012.00968.x>
- Hess, P. R., English, R. V., Hegarty, B. C., Brown, G. D., & Breitschwerdt, E. B. (2006). Experimental *Ehrlichia canis* infection in the dog does not cause immunosuppression. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 109(1-2), 117-125.  
<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2005.07.027>
- Huerto-Medina, E., & Dámaso-Mata, B. (2015a). Factores asociados a la infección por *Ehrlichia canis* en perros infestados con garrapatas en la ciudad de Huánuco, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 32(4), Article 4.  
<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2015.324.1769>
- Iqbal, Z., & Rikihisa, Y. (1994). Reisolation of *Ehrlichia canis* from blood and tissues of dogs after doxycycline treatment. *Journal of Clinical Microbiology*, 32(7), 1644-1649.  
<https://doi.org/10.1128/jcm.32.7.1644-1649.1994>
- Islam, S., Jarosch, S., Zhou, J., Parquet, M. del C., Toguri, J. T., Colp, P., Holbein, B. E., & Lehmann, C. (2016). Anti-inflammatory and anti-bacterial effects of iron chelation in

- experimental sepsis. *The Journal of Surgical Research*, 200(1), 266-273.  
<https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.07.001>
- Jara, M. A. (2014). Frecuencia de Ehrlichia Canis en caninos de la ciudad de Chimbote- 2013. *Universidad Nacional de Cajamarca*.  
<http://repositorio.unc.edu.pe/handle/20.500.14074/450>
- Jenkins, S., Ketzis, J. K., Dundas, J., & Scorpio, D. (2018). Efficacy of Minocycline in Naturally Occurring Nonacute Ehrlichia canis Infection in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(1), 217-221. <https://doi.org/10.1111/jvim.14842>
- Johnson, E. M., Ewing, S. A., Barker, R. W., Fox, J. C., Crow, D. W., & Kocan, K. M. (1998). Experimental transmission of Ehrlichia canis (Rickettsiales: Ehrlichieae) by Dermacentor variabilis (Acari: Ixodidae). *Veterinary Parasitology*, 74(2-4), 277-288.  
[https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(97\)00073-3](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(97)00073-3)
- Kadlec, K., van Duijkeren, E., Wagenaar, J. A., & Schwarz, S. (2011). Molecular basis of rifampicin resistance in methicillin-resistant Staphylococcus pseudintermedius isolates from dogs. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(6), 1236-1242.  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkr118>
- Kelly, P. J., Matthewman, L. A., Brouqui, P., & Raoult, D. (1998). Lack of susceptibility of Ehrlichia canis to imidocarb dipropionate in vitro. *Journal of the South African Veterinary Association*, 69(2), 55-56. <https://doi.org/10.4102/jsava.v69i2.815>
- Kommenou, A. A., Mylonakis, M. E., Kouti, V., Tendoma, L., Leontides, L., Skountzou, E., Dessiris, A., Koutinas, A. F., & Ofri, R. (2007). Ocular manifestations of natural canine monocytic ehrlichiosis (Ehrlichia canis): A retrospective study of 90 cases. *Veterinary Ophthalmology*, 10(3), 137-142. <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2007.00508.x>
- Krause, P. J., Corrow, C. L., & Bakken, J. S. (2003). Successful Treatment of Human Granulocytic Ehrlichiosis in Children Using Rifampin. *Pediatrics*, 112(3), e252-e253.  
<https://doi.org/10.1542/peds.112.3.e252>

- Kukreti, K., Pandey, L., Das, M., Rastogi, A., Dubey, R., & Sharma, P. (2018). *Prevalence of Canine Monocytic Ehrlichiosis in Canine Population Across India—PubMed*.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242799/>
- Lanza-Perea, M., Zieger, U., Quorollo, B. A., Hegarty, B. C., Pultorak, E. L., Kumthekar, S., Bruhl-Day, R., & Breitschwerdt, E. B. (2014). Intraoperative bleeding in dogs from Grenada seroreactive to *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis*. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *28*(6), 1702-1707. <https://doi.org/10.1111/jvim.12442>
- Makinde, M. O., & Bobade, P. A. (1994). Osmotic fragility of erythrocytes in clinically normal dogs and dogs infected with parasites. *Research in Veterinary Science*, *57*(3), 343-348. [https://doi.org/10.1016/0034-5288\(94\)90128-7](https://doi.org/10.1016/0034-5288(94)90128-7)
- Masala, G., Chisu, V., Foxi, C., Socolovschi, C., Raoult, D., & Parola, P. (2012). First detection of *Ehrlichia canis* in *Rhipicephalus bursa* ticks in Sardinia, Italy. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, *3*(5-6), 396-397. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2012.10.006>
- Matthewman, L. A., Kelly, P. J., Brouqui, P., & Raoult, D. (1994). Further evidence for the efficacy of imidocarb dipropionate in the treatment of *Ehrlichia canis* infection. *Journal of the South African Veterinary Association*, *65*(3), 104-107.
- Maurin, M., Abergel, C., & Raoult, D. (2001). DNA gyrase-mediated natural resistance to fluoroquinolones in *Ehrlichia* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *45*(7), 2098-2105. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.7.2098-2105.2001>
- Mavromatis, K., Doyle, C. K., Lykidis, A., Ivanova, N., Francino, M. P., Chain, P., Shin, M., Malfatti, S., Larimer, F., Copeland, A., Detter, J. C., Land, M., Richardson, P. M., Yu, X. J., Walker, D. H., McBride, J. W., & Kyrpides, N. C. (2006). The genome of the obligately intracellular bacterium *Ehrlichia canis* reveals themes of complex membrane structure and immune evasion strategies. *Journal of Bacteriology*, *188*(11), 4015-4023. <https://doi.org/10.1128/JB.01837-05>
- McClure, J. C., Crothers, M. L., Schaefer, J. J., Stanley, P. D., Needham, G. R., Ewing, S. A., & Stich, R. W. (2010). Efficacy of a doxycycline treatment regimen initiated during three

- different phases of experimental ehrlichiosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(12), 5012-5020. <https://doi.org/10.1128/AAC.01622-09>
- Meinkoth, J. H., Hoover, J. P., Cowell, R. L., Tyler, R. D., & Link, J. (1989). Ehrlichiosis in a dog with seizures and nonregenerative anemia. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 195(12), 1754-1755.
- Muir, W., Hubbell, J. A. E., Skarda, R. T., & Bednarski, R. M. (2001). *MANUAL DE ANESTESIA VETERINARIA*. casadellibro. <https://www.casadellibro.com/libro-manual-de-anestesia-veterinaria-4-ed/9788480862943/1178086>
- Mylonakis, M. E., Ceron, J. J., Leontides, L., Siarkou, V. I., Martinez, S., Tvarijonaviciute, A., Koutinas, A. F., & Harrus, S. (2011). Serum acute phase proteins as clinical phase indicators and outcome predictors in naturally occurring canine monocytic ehrlichiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(4), 811-817. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.0728.x>
- Mylonakis, M. E., Day, M. J., Siarkou, V., Vernau, W., & Koutinas, A. F. (2010). Absence of myelofibrosis in dogs with myelosuppression induced by Ehrlichia canis infection. *Journal of Comparative Pathology*, 142(4), 328-331. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2009.09.003>
- Mylonakis, M. E., Harrus, S., & Breitschwerdt, E. B. (2019). An update on the treatment of canine monocytic ehrlichiosis (Ehrlichia canis). *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 246, 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2019.01.015>
- Mylonakis, M. E., Koutinas, A. F., Breitschwerdt, E. B., Hegarty, B. C., Billinis, C. D., Leontides, L. S., & Kontos, V. S. (2004). Chronic canine ehrlichiosis (Ehrlichia canis): A retrospective study of 19 natural cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 40(3), 174-184. <https://doi.org/10.5326/0400174>
- Mylonakis, M. E., Koutinas, A. F., & Leontides, L. S. (2006). Bone marrow mastocytosis in dogs with myelosuppressive monocytic ehrlichiosis (Ehrlichia canis): A retrospective study. *Veterinary Clinical Pathology*, 35(3), 311-314. <https://doi.org/10.1111/j.1939-165x.2006.tb00137.x>

- Mylonakis, M. E., Siarkou, V., & Koutinas, A. (2010). Myelosuppressive canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*): An update on the pathogenesis, diagnosis and management. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, *65*, 129-134.
- Neer, T. M., Breitschwerdt, E. B., Greene, R. T., & Lappin, M. R. (2002a). Consensus statement on ehrlichial disease of small animals from the infectious disease study group of the ACVIM. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *16*(3), 309-315. Scopus. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2002.tb02374.x>
- Neer, T. M., Eddlestone, S. M., Gaunt, S. D., & Corstvet, R. E. (1999). Efficacy of enrofloxacin for the treatment of experimentally induced *Ehrlichia canis* infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *13*(5), 501-504. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(1999\)013<0501:eoefft>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(1999)013<0501:eoefft>2.3.co;2)
- Nyindo, M., Huxsoll, D. L., Ristic, M., Kakoma, I., Brown, J. L., Carson, C. A., & Stephenson, E. H. (1980). Cell-mediated and humoral immune responses of German Shepherd dogs and Beagles to experimental infection with *Ehrlichia canis*. *American Journal of Veterinary Research (USA)*. [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Cell-mediated+and+humoral+immune+responses+of+German+Shepherd+dogs+and+Beagles+to+experimental+infection+with+Ehrlichia+canis&author=Nyindo%2C+M.&publication\\_year=1980](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Cell-mediated+and+humoral+immune+responses+of+German+Shepherd+dogs+and+Beagles+to+experimental+infection+with+Ehrlichia+canis&author=Nyindo%2C+M.&publication_year=1980)
- Paddock, C. D., & Childs, J. E. (2003). *Ehrlichia chaffeensis*: A prototypical emerging pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, *16*(1), 37-64. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.37-64.2003>
- Palacios, M., Arteaga, R., & Calvo, G. (2017). High-Dose Filgrastim Treatment of Nonregenerative Pancytopenia Associated With Chronic Canine Ehrlichiosis. *Topics in Companion Animal Medicine*, *32*(1), 28-30. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2017.05.005>
- Parashar, R., Sudan, V., Jaiswal, A. K., Srivastava, A., & Shanker, D. (2016). Evaluation of clinical, biochemical and haematological markers in natural infection of canine monocytic ehrlichiosis. *Journal of Parasitic Diseases: Official Organ of the Indian*

*Society for Parasitology*, 40(4), 1351-1354. <https://doi.org/10.1007/s12639-015-0688-7>

- Pérez-Macchi, S., Pedrozo, R., Bittencourt, P., & Müller, A. (2019). Prevalence, molecular characterization and risk factor analysis of *Ehrlichia canis* and *Anaplasma platys* in domestic dogs from Paraguay. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 62, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2018.11.015>
- Perrille, A. L., & Robert, E. (1991). *Canine Ehrlichiosis in Six Dogs With Persistently Increased Antibody Titers | PDF | Antibody | Blood Plasma*. Scribd. <https://www.scribd.com/document/454230860/Canine-ehrlichiosis-in-six-dogs-with-persistently-increased-antibody-titers>
- Quorollo, B. A., Chandrashekar, R., Hegarty, B. C., Beall, M. J., Stillman, B. A., Liu, J., Thatcher, B., Pultorak, E., Cerrito, B., Walsh, M., & Breitschwerdt, E. B. (2014). A serological survey of tick-borne pathogens in dogs in North America and the Caribbean as assessed by *Anaplasma phagocytophilum*, *A. platys*, *Ehrlichia canis*, *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, and *Borrelia burgdorferi* species-specific peptides. *Infection Ecology & Epidemiology*, 4, 10.3402/iee.v4.24699. <https://doi.org/10.3402/iee.v4.24699>
- Rautenbach, Y., Schoeman, J., & Goddard, A. (2018). Prevalence of canine *Babesia* and *Ehrlichia* co-infection and the predictive value of haematology. *The Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 85(1), e1-e5. <https://doi.org/10.4102/ojvr.v85i1.1626>
- Reardon, M. J., & Pierce, K. R. (1981). Acute experimental canine ehrlichiosis. I. Sequential reaction of the hemic and lymphoreticular systems. *Veterinary Pathology*, 18(1), 48-61. <https://doi.org/10.1177/030098588101800106>
- Rikihisa, Y., Ewing, S. A., & Fox, J. C. (1994). Western immunoblot analysis of *Ehrlichia chaffeensis*, *E. canis*, or *E. ewingii* infections in dogs and humans. *Journal of Clinical Microbiology*, 32(9), 2107-2112. <https://doi.org/10.1128/jcm.32.9.2107-2112.1994>
- Riond, J.-L., Vaden, S. L., & Riviere, J. E. (1990). Comparative pharmacokinetics of doxycycline in cats and dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 13(4), 415-424. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1990.tb00797.x>

- Rojas-Triviño, A., Rueda-Hurtado, A., Díaz-Molano, D., Mesa-Cobo, N., Benavides-Montaño, J., Imbachi-López, K., Álvarez-Ríos, L., & López-Bermúdez, L. (2013). *Identificación de Ehrlichia canis (Donatien & Lestoquard) Moshkovski mediante PCR anidada*. <https://revistasoj.s.ucaldas.edu.co/index.php/vetzootec/article/view/4403>
- Rudoler, N., Harrus, S., Martínez-Subiela, S., Tvarijonaviciute, A., van Straten, M., Cerón, J. J., & Baneth, G. (2015). Comparison of the acute phase protein and antioxidant responses in dogs vaccinated against canine monocytic ehrlichiosis and naive-challenged dogs. *Parasites & Vectors*, 8, 175. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0798-1>
- Ruiz, S. M. A., Olvera, L. G., Chacón, S. del C. C., & Estrada, D. V. (2015). Pharmacokinetics of an oral extended-release formulation of doxycycline hyclate containing acrylic acid and polymethacrylate in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 76(4), 367-372. <https://doi.org/10.2460/ajvr.76.4.367>
- Sainz, Á., Roura, X., Miró, G., Estrada-Peña, A., Kohn, B., Harrus, S., & Solano-Gallego, L. (2015). Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. *Parasites & Vectors*, 8, 75. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0649-0>
- Sainz, A., Tesouro, M. A., Amusatogui, I., Rodríguez, F., Mazzucchelli, F., & Rodríguez, M. (2000). Prospective comparative study of 3 treatment protocols using doxycycline or imidocarb dipropionate in dogs with naturally occurring ehrlichiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(2), 134-139. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2000\)014<0134:pcsotp>2.3.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2000)014<0134:pcsotp>2.3.co;2)
- Sainz-Rodríguez, A. (1996). *Aspectos clínicos y epizootiológicos de la ehrlichiosis canina: Estudio comparado de la eficacia terapéutica de la doxiciclina y el dipropionato de imidocarb*. Universidad Complutense de Madrid, Vicerrectorado de Extensión Universitaria. <https://www.worldcat.org/cs/title/aspectos-clinicos-y-epizootiologicos-de-la-ehrlichiosis-canina-estudio-comparado-de-la-eficacia-terapeutica-de-la-doxiciclina-y-el-dipropionato-de-imidocarb/oclc/433050605>

- Satta, G., Chisu, V., Cabras, P., Fois, F., & Masala, G. (2011). Pathogens and symbionts in ticks: A survey on tick species distribution and presence of tick-transmitted microorganisms in Sardinia, Italy. *Journal of Medical Microbiology*, 60(Pt 1), 63-68. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.021543-0>
- Schaefer, J. J., Kahn, J., Needham, G. R., Rikihisa, Y., Ewing, S. A., & Stich, R. W. (2008). Antibiotic clearance of Ehrlichia canis from dogs infected by intravenous inoculation of carrier blood. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1149, 263-269. <https://doi.org/10.1196/annals.1428.087>
- Schaefer, J. J., Needham, G. R., Bremer, W. G., Rikihisa, Y., Ewing, S. A., & Stich, R. W. (2007). Tick acquisition of Ehrlichia canis from dogs treated with doxycycline hyclate. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(9), 3394-3396. <https://doi.org/10.1128/AAC.00358-07>
- Schultz, R. M., Johnson, E. G., Wisner, E. R., Brown, N. A., Byrne, B. A., & Sykes, J. E. (2008). Clinicopathologic and diagnostic imaging characteristics of systemic aspergillosis in 30 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(4), 851-859. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0125.x>
- Schulz, B. S., Hupfauer, S., Ammer, H., Sauter-Louis, C., & Hartmann, K. (2011). Suspected side effects of doxycycline use in dogs—A retrospective study of 386 cases. *The Veterinary Record*, 169(9), 229. <https://doi.org/10.1136/vr.d4344>
- Schutze, G. E., Buckingham, S. C., Marshall, G. S., Woods, C. R., Jackson, M. A., Patterson, L. E., Jacobs, R. F., & Tick-borne Infections in Children Study (TICS) Group. (2007). Human monocytic ehrlichiosis in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 26(6), 475-479. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318042b66c>
- Shipov, A., Klement, E., Reuveni-Tager, L., Waner, T., & Harrus, S. (2008). Prognostic indicators for canine monocytic ehrlichiosis. *Veterinary Parasitology*, 153(1-2), 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2008.01.009>



- Shropshire, S., Olver, C., & Lappin, M. (2018). Characteristics of hemostasis during experimental *Ehrlichia canis* infection. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 32(4), 1334-1342. <https://doi.org/10.1111/jvim.15130>
- Silva, J. N. da, Almeida, A. do B. P. F. de, Boa Sorte, E. da C., Freitas, A. G. de, Santos, L. G. F. do, Aguiar, D. M., & Sousa, V. R. F. (2010). [Seroprevalence anti-*Ehrlichia canis* antibodies in dogs of Cuiabá, Mato Grosso]. *Revista Brasileira De Parasitologia Veterinaria = Brazilian Journal of Veterinary Parasitology: Orgao Oficial Do Colegio Brasileiro De Parasitologia Veterinaria*, 19(2), 108-111. <https://doi.org/10.4322/rbpv.01902008>
- Stratton, C. W. (2006). In vitro susceptibility testing versus in vivo effectiveness. *The Medical Clinics of North America*, 90(6), 1077-1088. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2006.07.003>
- Sykes, J. E. (2014). Ehrlichiosis. En *Canine and Feline Infectious Diseases* (pp. 278-289). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0795-3.00028-4>
- Sykes, J., & Greene, C. (2011). *Infectious Diseases of the Dog and Cat—4th Edition*. <https://www.elsevier.com/books/infectious-diseases-of-the-dog-and-cat/sykes/978-1-4160-6130-4>. <https://www.elsevier.com/books/infectious-diseases-of-the-dog-and-cat/sykes/978-1-4160-6130-4>
- Theodorou, K., Mylonakis, M. E., Siarkou, V. I., Leontides, L., Koutinas, A. F., Koutinas, C. K., Kritsepi-Konstantinou, M., Batzias, G., Flouraki, E., Eyal, O., Kontos, V., & Harrus, S. (2013). Efficacy of rifampicin in the treatment of experimental acute canine monocytic ehrlichiosis. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(7), 1619-1626. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt053>
- Todd, S. R., Dahlgren, F. S., Traeger, M. S., Beltrán-Aguilar, E. D., Marianos, D. W., Hamilton, C., McQuiston, J. H., & Regan, J. J. (2015). No visible dental staining in children treated with doxycycline for suspected Rocky Mountain Spotted Fever. *The Journal of Pediatrics*, 166(5), 1246-1251. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.02.015>

- Vicente-Villanueva, A. (2017). *Detección de Ehrlichia canis mediante PCR en tiempo final en muestras de sangre canina sospechosas provenientes de la zona de Lima Norte*. [https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/1374/Deteccion\\_VicenteVillanueva\\_Andrea.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/1374/Deteccion_VicenteVillanueva_Andrea.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Vieira, R. F. da C., Vieira, T. S. W. J., Nascimento, D. do A. G., Martins, T. F., Krawczak, F. S., Labruna, M. B., Chandrashekar, R., Marcondes, M., Biondo, A. W., & Vidotto, O. (2013). Serological survey of Ehrlichia species in dogs, horses and humans: Zoonotic scenery in a rural settlement from southern Brazil. *Revista Do Instituto De Medicina Tropical De Sao Paulo*, 55(5), 335-340. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652013000500007>
- Villaescusa, A., García-Sancho, M., Rodríguez-Franco, F., Tesouro, M. Á., & Sainz, Á. (2015). Effects of doxycycline on haematology, blood chemistry and peripheral blood lymphocyte subsets of healthy dogs and dogs naturally infected with Ehrlichia canis. *Veterinary Journal (London, England: 1997)*, 204(3), 263-268. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.03.031>
- Waner, T., & Harrus, S. (2013). Canine Monocytic Ehrlichiosis—From Pathology to Clinical Manifestations. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 68, 12-18.
- Waner, T., Harrus, S., Bark, H., Bogin, E., Avidar, Y., & Keysary, A. (1997). Characterization of the subclinical phase of canine ehrlichiosis in experimentally infected beagle dogs. *Veterinary Parasitology*, 69(3-4), 307-317. [https://doi.org/10.1016/s0304-4017\(96\)01130-2](https://doi.org/10.1016/s0304-4017(96)01130-2)
- Waner, T., Leykin, I., Shinitsky, M., Sharabani, E., Buch, H., Keysary, A., Bark, H., & Harrus, S. (2000). Detection of platelet-bound antibodies in beagle dogs after artificial infection with Ehrlichia canis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 77(1-2), 145-150. [https://doi.org/10.1016/s0165-2427\(00\)00225-7](https://doi.org/10.1016/s0165-2427(00)00225-7)
- Weiss, D. J. (2003). New insights into the physiology and treatment of acquired myelodysplastic syndromes and aplastic pancytopenia. *The Veterinary Clinics of North*

- America. Small Animal Practice*, 33(6), 1317-1334. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(03\)00094-9](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(03)00094-9)
- Wen, B., Rikihisa, Y., Mott, J. M., Greene, R., Kim, H. Y., Zhi, N., Couto, G. C., Unver, A., & Bartsch, R. (1997). Comparison of nested PCR with immunofluorescent-antibody assay for detection of Ehrlichia canis infection in dogs treated with doxycycline. *Journal of Clinical Microbiology*, 35(7), 1852-1855. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.7.1852-1855.1997>
- Wielinga, P. R., Gaasenbeek, C., Fonville, M., de Boer, A., de Vries, A., Dimmers, W., Akkerhuis Op Jagers, G., Schouls, L. M., Borgsteede, F., & van der Giessen, J. W. B. (2006). Longitudinal analysis of tick densities and Borrelia, Anaplasma, and Ehrlichia infections of Ixodes ricinus ticks in different habitat areas in The Netherlands. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(12), 7594-7601. <https://doi.org/10.1128/AEM.01851-06>
- Wilkins, B., Sullivan, P., McDonald, T. P., & Krahwinkel, D. J. (1995). *Effects of cephalothin, cefazolin, and cefmetazole on the hemostatic mechanism in normal dogs: Implications for the surgical patient—PubMed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7701767/>
- Xia, Y., Farah, N., Maxan, A., Zhou, J., & Lehmann, C. (2016). Therapeutic iron restriction in sepsis. *Medical Hypotheses*, 89, 37-39. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2016.01.018>
- Alvarez, J. (2009). *Dermatología en Medicina general*. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana.
- Avendaño, L. H. (2009). *Nefrología Clínica*. Madrid-España: Medica Panamericana.
- Bree, M. (2023). *Anemia deficiencia de hierro*. Amazon Digital Services LLC-Kdp.
- Carbonell, J. A. (2005). *Monografías SER semiología de las enfermedades reumaticas*. Madrid: Editorial Medica Panamericana.
- Charles, L. M. (2018). *Ophthalmic disease in veterinary medicine*. (C. press, Ed.)
- Duque, L. G. (2006). *Semiología Medica Integral*. Medellín-Colombia: Universidad de Antioquia.

- Fundacion, i. (26 de Octubre de 2020). Obtenido de <https://fundacionio.com/endemia-brote-epidemia-pandemia/>
- Grenvik, A. (1996). *Compendio del tratado de Medicina Critica y TERAPIA INTENSIVA*. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana.
- Juan, J. Z. (2001). *Compendio de Neurologia*. (Harcourt, Ed.) Madrid-España: Elsevier.
- Martin, Q. (2008). *Tratamiento estadístico de datos con SPSS. Practicas resueltas y comentadas*. Madrid-España: COPYRIGHT International Thomson Editores Spain.
- Mayo, C. (28 de Julio de 2023). Obtenido de <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/edema/symptoms-causes/syc-20366493>
- Prats, G. (2005). *Microbiologia Clinica*. Barcelona: Panamericana.
- Ramires, G. F. (2005). *Manual de semiologia clinica veterinaria*. Manizales-Colombia: Universidad de Caldas.
- Ramirez, G. F. (2005). *Manual de semiologia clinica veterinaria*. Manizales-Colombia: Editorial Universidad de Caldas Ciencias Agropecuarias.
- Salinas, Y. j. (2008). Estomatitis aftosa recidivante: conducta odontologica. *SciELO*.
- SalusPlay. (Julio de 2014). Obtenido de <https://www.salusplay.com/blog/diccionario/aplasia/#:~:text=Una%20aplasia%20es%20el%20desarrollo,de%20un%20tejido%20u%20%C3%B3rgano.>
- Segura, S. M. (2004). *Diccionario etimologico de Medicina*. DeustoDigital.
- Shaer, M. (2006). *Medicina Clinica del perro y el gato*. Barcelona: Elsevier.
- Urquizo, G. (2018). Resistencia bacteriana por beta lactamasas de espectro extendido: un problema creciente. *Rev. Med. La Paz vol.24 no.2*.

## ANEXOS

## PRUEBAS DE NORMALIDAD

	Tiempo	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Leucocitos X10 <sup>9</sup> /L	T0	,092	29	,200 <sup>+</sup>	,980	29	,827
	T07	,142	29	,138	,934	29	,069
	T14	,183	29	,015	,888	29	,005
	T21	,148	29	,104	,903	29	,011
	T28	,123	29	,200 <sup>+</sup>	,942	29	,114
Neutrófilos segmentados X10 <sup>9</sup> /L	T0	,147	29	,110	,948	29	,164
	T07	,252	29	,000	,845	29	,001
	T14	,160	29	,057	,923	29	,036
	T21	,122	29	,200 <sup>+</sup>	,948	29	,164
	T28	,167	29	,037	,888	29	,005
Linfocitos X10 <sup>9</sup> /L	T0	,539	29	,000	,184	29	,000
	T07	,221	29	,001	,924	29	,038
	T14	,137	29	,175	,937	29	,084
	T21	,183	29	,014	,878	29	,003
	T28	,134	29	,194	,915	29	,023
Monocitos X10 <sup>9</sup> /L	T0	,539	29	,000	,184	29	,000
	T07	,218	29	,001	,828	29	,000
	T14	,193	29	,007	,841	29	,000
	T21	,400	29	,000	,747	29	,000
	T28	,326	29	,000	,507	29	,000
Eosinofilos X10 <sup>9</sup> /L	T0	,208	29	,002	,818	29	,000
	T07	,220	29	,001	,891	29	,006
	T14	,300	29	,000	,793	29	,000
	T21	,320	29	,000	,726	29	,000
	T28	,515	29	,000	,412	29	,000
Hemoglobina g/dL	T0	,132	29	,200 <sup>+</sup>	,947	29	,153
	T07	,222	29	,001	,852	29	,001
	T14	,120	29	,200 <sup>+</sup>	,962	29	,372
	T21	,186	29	,011	,895	29	,007
	T28	,160	29	,057	,888	29	,005
Hematocrito (Hto)	T0	,191	29	,008	,914	29	,021
	T07	,167	29	,037	,902	29	,011
	T14	,127	29	,200 <sup>+</sup>	,934	29	,069
	T21	,219	29	,001	,830	29	,000
	T28	,447	29	,000	,273	29	,000
Plaquetas 1.000/ $\mu$ L	T0	,260	29	,000	,902	29	,011
	T07	,215	29	,001	,934	29	,069
	T14	,142	29	,138	,904	29	,012

T21	,179	29	,018	,906	29	,014
T28	,068	29	,200*	,985	29	,944

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

La prueba de Lilliefors es una prueba de normalidad. Es una mejora de la prueba de Kolmogorov-Smirnov (KS), que corrige la KS para valores pequeños en las colas de las distribuciones de probabilidad, y por lo tanto, a veces se la denomina prueba KSD.

Según lo defino anteriormente se consideró que los datos tuvieron una distribución normal.

## LEUCOCITOS

### Tabla de análisis de varianza

Término de Fuente	DF	La suma de Cuadrículas	Media Cuadrícula	F-Relación	Nivel de Prueba	Potencia (Alfa=0.05)
A: Antibiótico	3	120.1577	40.05258	40.33	0.000000*	1.000000
B: Tiempo	4	3116.588	779.147	784.58	0.000000*	1.000000
AB	12	71.11526	5.926272	5.97	0.000000*	0.999995
S	125	124.1344	0.993075			
Total (Equilibrada)	144	3469.081				
Total	145					

\* Término significativo en alfa = 0.05

### Niveles de probabilidad para pruebas F con ajustes Geisser-Greenhouse

Término de origen	DF	F-ratio	Nivel normal de prueba
A: Antibiótico	3	40.33	0.000000*
B: Tiempo	4	784.58	0.000000*
AB	12	5.97	0.000000*
S	125		

### Sección de valores de potencia para pruebas F con ajustes de Greenhouse-Geisser

Término de origen	DF	F-ratio	Potencia normal (Alfa=0,05)
A: Antibiótico	3	40.33	1.000000
B: Tiempo	4	784.58	1.000000
AB	12	5.97	0.999995
S	125		

Nota: la estadística de Mauchly en realidad prueba la suposición más restrictiva de que la matriz de covarianza agrupada tiene simetría compuesta.

### Prueba de comparación múltiple de Duncan

**Respuesta: Leucocitos**

**Término A: Antibiótico**

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.993075

Grupo	Conteo	Media	Diferencia de grupos
Doxiciclina	40	9.81525	Imidocarb, Minociclina, Rifampicina

Imidocarb	35	7.962286	Doxiciclina, Minociclina, Rifampicina
Minociclina	35	10.45343	Doxiciclina, Imidocarb, Rifampicina
Rifampicina	35	9.143143	Doxiciclina, Imidocarb, Minociclina

Notas: Este informe proporciona múltiples pruebas de comparación para todas las diferencias por pares entre las medias. De acuerdo con Hsu (1996), la tasa de error familiar especificada (alfa) está exagerada y se recomienda el método de Tukey-Kramer en su lugar.

### Respuesta: Leucocitos

#### Término A: Antibiótico

Alfa = 0,050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.993075

Valor de comparación = 0.1061733 T -Valor = 0.6488 Prob > |T| = 0.517640

Decisión (0,05) = No rechazar

Error estándar de comparación = 0.1636385 Intervalo de confianza de comparación = -0.2176876 0.4300342

Antibiótico	Coficiente de comparación	Recuento	Media
Doxiciclina	-0.6708204	40	9.81525
Imidocarb	-0.2236068	35	7.962286
Minociclina	0.2236068	35	10.45343
Rifampicina	0.6708204	35	9.143143

### Comparación planificada: una tendencia cuadrática

#### Respuesta: Leucocitos

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.993075 Valor de comparación = 0.2713393 T -Valor = 1.6366 Problema > |T| = 0.104224 Decisión (0.05) = No rechazar Error estándar de comparación = 0.1657917 Intervalo de confianza de comparación = -0.05678312 a 0.5994617

Antibiótico	Coficiente de comparación	Recuento	Media
Doxiciclina	0.5	40	9.81525
Imidocarb	-0.5	35	7.962286
Minociclina	-0.5	35	10.45343
Rifampicina	0.5	35	9.143143

### ANOVA de medidas repetidas

**Respuesta Leucocitos****Comparación planificada: una tendencia cúbica**

Término A: Antibiótico

Alfa = 0,050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.993075 Valor de comparación = -1.821397 T-Valor = 10.8470 Prob > |T| = 0,000000 Decisión (0,05) = Rechazar Error estándar de comparación = 0.1679174 Intervalo de confianza de comparación = -2.153726 a -1.489068

Antibiótico	Coefficiente de comparación	Recuento	Media
Doxiciclina	-0.2236068	40	9.81525
Imidicocarb	0.6708204	35	7.962286
Minociclina	-0.6708204	35	10.45343
Rifampicina	0.2236068	35	9.143143

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de comparaciones planificadas que prueban si los componentes lineales, cuadráticos, cúbicos, etc. hasta los de sexto orden (si es posible a partir del número de grupos), son significativos.

**Prueba de comparación múltiple de Duncan****Respuesta: Leucocitos****Término B: Tiempo**

Alfa = 0,050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.993075

Antibiótico	Recuento	Media	Diferencias de grupos
T0	29	3.438393	T07, T14, T21, T28
T07	29	5.523214	T0, T14, T21, T28
T14	29	8.974911	T0, T07, T21, T28
T21	29	12.55205	T0, T07, T14, T28
T28	29	16.29871	T0, T07, T14, T21

Notas: Este informe proporciona múltiples pruebas de comparación para todas las diferencias por pares entre las medias. De acuerdo con Hsu (1996, página 130), la tasa de error familiar especificada (alfa) está sobreestimada y en su lugar se recomienda el método de Tukey-Kramer.



### Neutrófilos segmentados

#### Tabla de análisis de varianza

Término de Fuente	DF	suma de cuadrados	Cuadrado Medio	F-Relación	Nivel de Prueba	Potencia (Alfa=0.05)
A: Antibiótico	3	11.11449	3.704829	8.27	0.000046*	0.991277
B: Tiempo	4	1789.806	447.4515	998.45	0.000000*	1.000000
AB	12	16.95765	1.413137	3.15	0.000597*	0.991310
S	125	56.01819	0.4481455			
Total (Equilibrada)	144	1878.06				
Total	145					

\* Término significativo en alfa = 0.05

#### Niveles de probabilidad para pruebas F con ajustes Geisser-Greenhouse

Término de origen	DF	F-ratio	Nivel normal de prueba
A: Antibiótico	3	8.27	0.000046*
B: Tiempo	4	998.45	0.000000*
AB	12	3.15	0.000597*
S	125		

#### Respuesta: Neutrófilos segmentados

##### Sección de valores de potencia para pruebas F con ajustes de Greenhouse-Geisser

Término de origen	DF	F-ratio	Potencia normal (Alfa=0,05)
A: Antibiótico	3	8.27	0.969673
B: Tiempo	4	998.45	1.000000
AB	12	3.15	0.991310
S	125		

Nota: la estadística de Mauchly en realidad prueba la suposición más restrictiva de que la matriz de covarianza agrupada tiene simetría compuesta.

#### Prueba de comparación múltiple de Duncan

Respuesta: Neutrófilo Segmentado

Término A: Antibiótico

Alfa = 0,050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.4481455

Grupo	Conteo	Media	Diferencia de grupos
Doxiciclina	40	9.6475	Minociclina, Rifampicina
Imidocarb	35	9.459143	Minociclina, Rifampicina
Minociclina	35	9.095143	Doxiciclina, Imidocarb
Rifampicina	35	8.964857	Doxiciclina, Imidocarb

Notas: Este informe proporciona múltiples pruebas de comparación para todas las diferencias por pares entre las medias. De acuerdo con Hsu (1996, página 130), la tasa de error familiar especificada (alfa) está exagerada y se recomienda el método de Tukey-Kramer en su lugar.

#### Comparación planificada: una tendencia lineal

#### Respuesta: Neutrófilos segmentados

Término A: Antibiótico

Alfa = 0,050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.4481455

Valor de comparación = -0.5393236 T - Valor = 4.9062 Prob > |T| = 0.000003 Decisión (0.05) = Rechazar

Error estándar de comparación = 0.1099269 Intervalo de confianza de comparación = -0.7568826 a -0.3217646

Antibiótico	Coefficiente de comparación	Conteo	Media
Doxiciclina	-0.6708204	40	9.6475
Imidocarb	-0.2236068	35	9.459143
Minociclina	0.2236068	35	9.095143
Rifampicina	0.6708204	35	8.964857

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de comparaciones planificadas que prueban si los componentes lineales, cuadráticos, cúbicos, etc. hasta los de sexto orden (si es posible a partir del número de grupos), son significativos.

**Comparación planificada: una tendencia cuadrática**

Respuesta: Netrofi\_Seg

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.4481455

Valor de comparación = 0.02903571 T-Valor = 0.2607 Prueba > |T| = 0.794748 Decisión (0.05) = No Rechazar

Error estándar de comparación = 0.1113734 Intervalo de confianza de comparación = -0.191386 a 0.2494574

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	0.5	40	9.6475
Imidocarb	-0.5	35	9.459143
Minociclina	-0.5	35	9.095143
Rifampicina	0.5	35	8.964857

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas

**Comparación planificada: una tendencia cúbica**

Respuesta: Netrofi\_Seg

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.4481455

Valor de comparación = 0.09153504 T-Valor = 0.8115 Prueba > |T| = 0.418637 Decisión (0.05) = No Rechazar

Error estándar de comparación = 0.1128013 Intervalo de confianza de comparación = -0.1317127 to 0.3147828

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	-0.2236068	40	9.6475
Imidocarb	0.6708204	35	9.459143
Minociclina	-0.6708204	35	9.095143
Rifampicina	0.2236068	35	8.964857

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

### Prueba de comparación múltiple de Duncan

Respuesta: Netrofi\_Seg  
 Término B: Tiempo

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.4481455

Grupo	Contar	Media	Diferente del Grupo
T0	29	14.34696	T07, T14, T21, T28
T07	29	11.8025	T0, T14, T21, T28
T14	29	9.145535	T0, T07, T21, T28
T21	29	6.702813	T0, T07, T14, T28
T28	29	4.460491	T0, T07, T14, T21

Notas:

Este informe proporciona múltiples pruebas de comparación para las diferencias por pares de Todos entre los medios. De acuerdo con Hsu (1996, página 130), la tasa de error familiar especificada (Alfa) está exagerada y se recomienda el método de Tukey-Kramer en su lugar.

### Respuesta: Linfocitos

#### Sección de cuadrados medios esperados

Término de origen	DF	Término fijo?	Término del denominador	Cuadrado medio esperado
A: Antibiótico	3	Sí	S(AB)	S+bsA
B: Tiempo	4	Sí	S(AB)	S+asB
AB	12	Sí	S(AB)	S+sAB
S(AB)	111	No		S

Nota: los cuadrados medios esperados son para el caso de frecuencia de celda equilibrada.

#### Tabla de análisis de varianza

Término de Fuente	DF	Suma de Cuadrados	Cuadrado Medio	F-Relación	Nivel de Prueba	Potencia (Alfa=0.05)
A: Antibiótico	3	11.99135	3.997117	29.38	0.000000*	1.000000
B: Tiempo	4	296.5241	74.13103	544.83	0.000000*	1.000000
AB	12	6.567634	0.5473028	4.02	0.000029*	0.998951
S	125	17.00787	0.136063			
Total (Equilibrado)	144	330.3589				
Total	145					

\* Término significativo en Alfa = 0,05

#### Niveles de probabilidad para pruebas F con Geisser-ajustes

Término de origen	DF	F-ratio	Nivel normal de prueba
A: Antibiótico	3	29.38	0.000000*
B: Tiempo	4	544.83	0.000000*
AB	12	4.02	0.000029*
S	125		

#### Sección de valores de potencia para pruebas F con ajustes de Greenhouse-Geisser

Término de origen	DF	F-ratio	Potencia normal (Alfa=0,05)
A: Antibiótico	3	29.38	1.000000
B: Tiempo	4	544.83	1.000000

AB	12	4.02	0.998951
S	125		

Nota: la estadística de Mauchly en realidad prueba la suposición más restrictiva de que la matriz de covarianza agrupada tiene simetría compuesta

### Prueba de comparación múltiple de Duncan

Respuesta: Linfocitos  
Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.136063

Grupo	Contar	Media	Diferente de los Grupos
Doxiciclina	40	1.863	Imidocarb, Minociclina, Rifampicina
Imidocarb	35	2.521429	Doxiciclina, Minociclina
Minociclina	35	2.225429	Doxiciclina, Imidocarb, Rifampicina
Rifampicina	35	2.567429	Doxiciclina, Minociclina

Notas:

Este informe proporciona múltiples pruebas de comparación para las diferencias por pares de Todos entre los medios. De acuerdo con Hsu (1996, página 130), la tasa de error familiar especificada (Alfa) está exagerada y se recomienda el método de Tukey-Kramer en su lugar.

### Comparación planificada: una tendencia lineal

Respuesta: Linfocitos  
Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.136063

Valor de comparación = 0.4063574 T-Valor = 6.7088 Prueba > |T| = 0.000000 Decisión (0.05) = Rechazar

Error estándar de comparación = 0.06057096 Intervalo de confianza de comparación = 0.28648 to 0.5262349

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	-0.6708204	40	1.863
Imidocarb	-0.2236068	35	2.521429
Minociclina	0.2236068	35	2.225429
Rifampicina	0.6708204	35	2.567429

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

### Comparación planificada: una tendencia cuadrática

Respuesta: Linfocitos  
Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.136063

Valor de comparación = -0.1582143 T-Valor = 2.5781 Prueba > |T| = 0.011093 Decisión (0.05) = Rechazar

Error estándar de comparación = 0.06136798 Intervalo de confianza de comparación = -0.2796691 to -0.03675944

**Coefficiente de**

Grupo	Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	0.5	40	1.863
Imidocarb	-0.5	35	2.521429
Minociclina	-0.5	35	2.225429
Rifampicina	0.5	35	2.567429

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

### Comparación planificada: una tendencia cúbica

Respuesta: Linfocitos  
 Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.136063

Valor de comparación = 0.3560778 T-Valor = 5.7289 Prueba > |T| = 0.000000 Decisión (0.05) = Rechazar

Error estándar de comparación = 0.06215478 Intervalo de confianza de comparación = 0.2330658 to 0.4790899

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	-0.2236068	40	1.863
Imidocarb	0.6708204	35	2.521429
Minociclina	-0.6708204	35	2.225429
Rifampicina	0.2236068	35	2.567429

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

### Prueba de comparación múltiple de Duncan

Respuesta: Linfocitos  
 Término B: Tiempo

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.136063

Grupo	Contar	Media	Diferente de los Grupos
T0	29	0.03125	T07, T14, T21, T28
T07	29	1.482143	T0, T14, T21, T28
T14	29	2.520447	T0, T07, T21, T28
T21	29	3.289821	T0, T07, T14, T28
T28	29	4.147946	T0, T07, T14, T21

Respuesta: monocitos

### Sección de cuadrados medios esperados

Término de origen	DF	Término fijo?	Término del denominador	Cuadrado medio esperado
A: Antibiótico	3	Sí	S(AB)	S+bsA
B: Tiempo	4	Sí	S(AB)	S+asB
AB	12	Sí	S(AB)	S+sAB
S(AB)	125	No		S

Nota: Los cuadrados medios esperados son para el caso de frecuencia de celda balanceada  
**Tabla de análisis de varianza**

Término de Fuente	DF	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F-Relación	Nivel de Prueba	Potencia
A: Antibiótico	3	0.1280199	0.0426733	0.46	0.707337	0.141634
B: Tiempo	4	17.04928	4.26232	46.43	0.000000*	1.000000
AB	12	5.331224	0.4442687	4.84	0.000002*	0.999880
S	125	11.47533	0.09180263			
Total (Equilibrado)	144	34.2618				
Total	145					

\* Término significativo en Alfa = 0,05

#### Niveles de probabilidad para pruebas F con Geisser-ajustes

Término de origen	DF	F-ratio	Nivel normal de prueba
A: Antibiótico	3	0.46	0.707337
B: Tiempo	4	46.43	0.000000*
AB	12	4.84	0.000002*
S	125		

#### Sección de valores de potencia para pruebas F con ajustes de Greenhouse-Geisser

Término de origen	DF	F-ratio	Potencia normal (Alfa=0,05)
A: Antibiótico	3	0.46	0.141634
B: Tiempo	4	46.43	1.000000
AB	12	4.84	0.999880
S	125		

Nota: la estadística de Mauchly en realidad prueba la suposición más restrictiva de que la matriz de covarianza agrupada tiene simetría compuesta.

#### Prueba de comparación múltiple de Duncan

Respuesta: Monocitos

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.09180263

Grupo	Contar	Media
Doxiciclina	40	0.65
Imidocarb	35	0.7082857
Minociclina	35	0.7285714
Rifampicina	35	0.6857143

#### Comparación planificada: una tendencia lineal

Respuesta: Monocitos

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.09180263

Valor de comparación = 0.02849389 T-Valor = 0.5727 Prueba > |T| = 0.567874 Decisión (0.05) = No Rechazar

Error estándar de comparación = 0.04975332 Intervalo de confianza de comparación = -0.06997409

to 0.1269619

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	-0.6708204	40	0.65
Imidocarb	-0.2236068	35	0.7082857
Minociclina	0.2236068	35	0.7285714
Rifampicina	0.6708204	35	0.6857143

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

### Comparación planificada: una tendencia cuadrática

Respuesta: Monocitos

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.09180263

Valor de comparación = -0.05057143 T-Valor = 1.0032 Prueba > |T| = 0.317682 Decisión (0.05) = No Rechazar

Error estándar de comparación = 0.05040799 Intervalo de confianza de comparación = -0.1503351 to 0.04919224

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	0.5	40	0.65
Imidocarb	-0.5	35	0.7082857
Minociclina	-0.5	35	0.7285714
Rifampicina	0.5	35	0.6857143

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

### Comparación planificada: una tendencia cúbica

Respuesta: Monocitos

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.09180263

Valor de comparación = -0.005622114 T-Valor = 0.1101 Prueba > |T| = 0.912491 Decisión (0.05) = No Rechazar

Error estándar de comparación = 0.05105427 Intervalo de confianza de comparación = -0.1066649 to 0.09542063

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	-0.2236068	40	0.65
Imidocarb	0.6708204	35	0.7082857
Minociclina	-0.6708204	35	0.7285714
Rifampicina	0.2236068	35	0.6857143

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

### Prueba de comparación múltiple de Duncan

Respuesta: Monocitos  
 Término B: Tiempo

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.09180263

Grupo	Contar	Media	Diferente de los Grupos
T0	29	0.08928572	T07, T14, T21, T28
T07	29	0.603125	T0, T14, T21, T28
T14	29	0.8075893	T0, T07, T28
T21	29	0.8483928	T0, T07, T28
T28	29	1.117321	T0, T07, T14, T21

Notas:

Este informe proporciona múltiples pruebas de comparación para las diferencias por pares de Todos entre los medios. De acuerdo con Hsu (1996, página 130), la tasa de error familiar especificada (Alfa) está exagerada y se recomienda el método de Tukey-Kramer en su lugar.

### Respuesta: Eosinófilos

#### Sección de cuadrados medios esperados

Término de origen	DF	Término fijo?	Término del denominador	Cuadrado medio esperado
A: Antibiótico	3	Sí	S(AB)	S+bsA
B: Tiempo	4	Sí	S(AB)	S+asB
AB	12	Sí	S(AB)	S+sAB
S(AB)	125	No		S

Nota: Los cuadrados medios esperados son para el caso de frecuencia de celda balanceada  
**Tabla de análisis de varianza**

Término de Fuente	DF	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F-Relación	Nivel de Prueba	Potencia (Alfa=0.05)
A: Antibiótico	3	1.774073	0.5913576	2.50	0.062790	0.607170
B: Tiempo	4	102.0179	25.50447	107.71	0.000000*	1.000000
AB	12	7.143387	0.5952823	2.51	0.005394*	0.964874
S	125	29.59967	0.2367974			
Total (Equilibrado)	144	139.5934				
Total	145					

\* Término significativo en Alfa = 0,05

#### Niveles de probabilidad para pruebas F con ajustes Geisser-Greenhouse

Término de origen	DF	F-ratio	Nivel normal de prueba
A: Antibiótico	3	2.50	0.062790
B: Tiempo	4	107.71	0.000000*
AB	12	2.51	0.005394*
S	125		

#### Sección de valores de potencia para pruebas F con ajustes de Greenhouse-Geisser

Término de origen	DF	F-ratio	Potencia normal (Alfa=0,05)
A: Antibiótico	3	2.50	0.607170
B: Tiempo	4	107.71	1.000000



AB	12	2.51	0.964874
S	125		

Nota: la estadística de Mauchly en realidad prueba la suposición más restrictiva de que la matriz de covarianza agrupada tiene simetría compuesta

### Prueba de comparación múltiple de Duncan

Respuesta: Eosinófilos

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.2367974

Antibiótico	Conteo	Media
Doxiciclina	40	1.35
Imidocarb	35	1.209429
Minociclina	35	1.131429
Rifampicina	35	1.057143

Notas: Este informe proporciona múltiples pruebas de comparación para todas las diferencias por pares entre las medias. Según Hsu (1996, página 130), la tasa de error familiar especificada (alfa) está exagerada y se recomienda el método de Tukey-Kramer en su lugar.

### Comparación planificada: una tendencia lineal

Respuesta: Eosinófilos

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.2367974

Valor de comparación = -0.2138959 T-Valor = 2.6768 Prueba > |T| = 0.008430 Decisión(0.05) = Rechazar

Error estándar de comparación = 0.07990664 Intervalo de confianza de comparación = -0.372041 to -0.05575071

Grupo	Coefficiente de Comparacion	Contar	Media
Doxiciclina	-0.6708204	40	1.35
Imidocarb	-0.2236068	35	1.209429
Minociclina	0.2236068	35	1.131429
Rifampicina	0.6708204	35	1.057143

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

### Comparación planificada: una tendencia cuadrática

Respuesta: Eosinofil

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.2367974

Valor de comparación = 0.03314286 T-Valor = 0.4094 Prueba > |T| = 0.682959 Decisión(0.05) = No Rechazar

Error estándar de comparación = 0.08095809 Intervalo de confianza de comparación = -0.1270833

to 0.193369

Grupo	Coefficiente de Comparacion	Contar	Media
Doxiciclina	0.5	40	1.35
Imidocarb	-0.5	35	1.209429
Minociclina	-0.5	35	1.131429
Rifampicina	0.5	35	1.057143

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas

#### Comparación planificada: una tendencia cúbica

Respuesta: Eosinófilos

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.2367974

Valor de comparación = -0.01316086 T-Valor = 0.1605 Prueba > |T| = 0.872742 Decisión(0.05) = No Rechazar

Error estándar de comparación = 0.08199606 Intervalo de confianza de comparación = -0.1754412 to 0.1491195

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	-0.2236068	40	1.35
Imidocarb	0.6708204	35	1.209429
Minociclina	-0.6708204	35	1.131429
Rifampicina	0.2236068	35	1.057143

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

#### Prueba de comparación múltiple de Duncan

Respuesta: Eosinofil

Término B: Tiempo

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.2367974

Grupo	Contar	Media	Diferente de los Grupos
T0	29	2.216071	T14, T21, T28
T07	29	2.058036	T14, T21, T28
T14	29	1.112946	T0, T07, T21, T28
T21	29	0.4140179	T0, T07, T14, T28
T28	29	0.1339286	T0, T07, T14, T21

Notas:

Este informe proporciona múltiples pruebas de comparación para las diferencias por pares de Todos entre los medios. De acuerdo con Hsu (1996, página 130), la tasa de error familiar especificada (Alfa) está exagerada y se recomienda el método de Tukey-Kramer en su lugar.

**Respuesta: Hemoglobina****Sección de cuadrados medios esperados**

Término de origen	DF	Término fijo?	Término del denominador	Cuadrado medio esperado
A: Antibiótico	3	Sí	S(AB)	S+bsA
B: Tiempo	4	Sí	S(AB)	S+asB
AB	12	Sí	S(AB)	S+sAB
S(AB)	125	No		S

Nota: Los cuadrados medios esperados son para el caso de frecuencia de celda balanceada

**Tabla de análisis de varianza**

Término de fuente	DF	Suma de cuadrados	Media cuadrados	F-Relación	Nivel de Prueba	Potencia (Alfa=0.05)
A: Antibiótico	3	27.62705	9.209018	10.58	0.000003*	0.998657
B: Tiempo	4	2070.012	517.5031	594.35	0.000000*	1.000000
AB	12	138.5821	11.54851	13.26	0.000000*	1.000000
S	125	108.8382	0.8707053			
Total (Equilibrado)	144	2365.4				
Total	145					

\* Término significativo en Alfa = 0,05

**Niveles de probabilidad para pruebas F con ajustes Geisser-Greenhouse**

Término de origen	DF	F-ratio	Nivel normal de prueba
A: Antibiótico	3	10.58	0.000003*
B: Tiempo	4	594.35	0.000000*
AB	12	13.26	0.000000*
S	125		

**Sección de valores de potencia para pruebas F con ajustes de Greenhouse-Geisser**

Término de origen	DF	F-ratio	Potencia normal (Alfa=0,05)
A: Antibiótico	3	10.58	0.998657
B: Tiempo	4	594.35	1.000000
AB	12	13.26	1.000000
S	125		

Nota: la estadística de Mauchly en realidad prueba la suposición más restrictiva de que la matriz de covarianza agrupada tiene simetría compuesta

**Prueba de comparación múltiple de Duncan**

Respuesta: Hemoglobina

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.8707053

Grupo	Contar	Media	Diferente de los Grupos
Doxiciclina	40	12.595	Minociclina
Imidocarb	35	12.27057	Minociclina, Rifampicina
Minociclina	35	13.48	Doxiciclina, Imidocarb, Rifampicina
Rifampicina	35	12.80686	Imidocarb, Minociclina

Notas:

Este informe proporciona múltiples pruebas de comparación para las diferencias por pares de Todos entre los medios. De acuerdo con Hsu (1996, página 130), la tasa de error familiar especificada (Alfa) está exagerada y se recomienda el método de Tukey-Kramer en su lugar.

### Respuesta Hemoglobina

#### Comparación planificada: una tendencia lineal

Respuesta: Hemoglobina

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.8707053

Valor de comparación = 0.4125545 T-Valor = 2.6925 Prueba > |T| = 0.008065 Decisión(0.05) = Rechazar

Error estándar de comparación = 0.1532252 Intervalo de confianza de comparación = 0.109303 to 0.7158061

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	-0.6708204	40	12.595
Imidocarb	-0.2236068	35	12.27057
Minociclina	0.2236068	35	13.48
Rifampicina	0.6708204	35	12.80686

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

#### Comparación planificada: una tendencia cuadrática

Respuesta: Hemoglobina

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.8707053

Valor de comparación = -0.1743571 T-Valor = 1.1231 Prueba > |T| = 0.263532 Decisión(0.05) = No Rechazar

Error estándar de comparación = 0.1552414 Intervalo de confianza de comparación = -0.4815991 a 0.1328848

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	0.5	40	12.595
Imidocarb	-0.5	35	12.27057
Minociclina	-0.5	35	13.48
Rifampicina	0.5	35	12.80686

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

#### Comparación planificada: una tendencia cúbica

Respuesta: Hemoglobina

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.8707053

Valor de comparación = -0.7639366 T-Valor = 4.8587 Prueba > |T| = 0.000003 Decisión(0.05) =

Rechazar

Error estándar de comparación = 0.1572317 Intervalo de confianza de comparación = -1.075118 a -0.4527556

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	-0.2236068	40	12.595
Imidocarb	0.6708204	35	12.27057
Minociclina	-0.6708204	35	13.48
Rifampicina	0.2236068	35	12.80686

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

### Prueba de comparación múltiple de Duncan

Respuesta: Hemoglobina

Término B: Tiempo

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 0.8707053

Grupo	Contar	Media	Diferente de los Grupos
T0	29	7.142456	T07, T14, T21, T28
T07	29	10.02594	T0, T14, T21, T28
T14	29	13.56536	T0, T07, T21, T28
T21	29	15.50821	T0, T07, T14, T28
T28	29	17.69857	T0, T07, T14, T21

Notas:

Este informe proporciona múltiples pruebas de comparación para todas las diferencias por pares entre los medios. De acuerdo con Hsu (1996, página 130), la tasa de error familiar especificada (Alfa) está exagerada y se recomienda el método de Tukey-Kramer en su lugar.

### Respuesta: Hematocrito

#### Sección de cuadrados de medios esperados

Término de Fuente	DF	¿Término Fijo?	Término Denominador	Cuadrado de Medios Esperado
A: Antibiótico	3	Sí	S(AB)	S+bsA
B: Tiempo	4	Sí	S(AB)	S+asB
AB	12	Sí	S(AB)	S+sAB
S(AB)	125	No		S

Nota: Los cuadrados de medios esperados son para el caso de frecuencia de celda balanceada.

#### Tabla de análisis de varianza

Término de Fuente	DF	Suma de Cuadrados	Cuadrado de Media	F-Relación	Nivel de Prueba	Poder (Alfa=0.05)
A: Antibiótico	3	319.9575	106.6525	0.57	0.632569	0.166232
B: Tiempo	4	16742	4185.499	22.56	0.000000*	1.000000
AB	12	3797.964	316.497	1.71	0.072967	0.840287
S	125	23190.17	185.5214			
Total (Equilibrado)	144	44832.8				
Total	145					

\* Término significativo en Alfa = 0,05

### Niveles de probabilidad para pruebas F con ajustes Geisser-Greenhouse

Término de origen	DF	F-ratio	Nivel normal de prueba
A: Antibiótico	3	0.57	0.632569
B: Tiempo	4	22.56	0.000000*
AB	12	1.71	0.072967
S	125		

### Sección de valores de potencia para pruebas F con ajustes de Greenhouse-Geisser

Término de origen	DF	F-ratio	Potencia normal (Alfa=0,05)
A: Antibiótico	3	0.57	0.166232
B: Tiempo	4	22.56	1.000000
AB	12	1.71	0.840287
S	125		

Nota: la estadística de Mauchly en realidad prueba la suposición más restrictiva de que la matriz de covarianza agrupada tiene simetría compuesta

### Prueba de comparación múltiple de Duncan

Respuesta: Hematocrito

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 185.5214

Grupo	Contar	Media	Diferente de los Grupos
Doxiciclina	40	38.73	
Imidocarb	35	37.276	
Minociclina	35	35.96286	
Rifampicina	35	34.80943	

Notas:

Este informe proporciona múltiples pruebas de comparación para las diferencias por pares de Todos entre los medios. De acuerdo con Hsu (1996, página 130), la tasa de error familiar especificada (Alfa) está exagerada y se recomienda el método de Tukey-Kramer en su lugar.

### Comparación planificada: una tendencia lineal

Respuesta: Hematocrito

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 185.5214

Valor de comparación = -2.923627 T-Valor = 1.3072 Prueba > |T| = 0.193556 Decisión(0.05) = No Rechazar

Error estándar de comparación = 2.236616 Intervalo de confianza de comparación = -7.350168 to 1.502914

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	-0.6708204	40	38.73
Imidocarb	-0.2236068	35	37.276
Minociclina	0.2236068	35	35.96286

Rifampicina 0.6708204 35 34.80943

---

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

### Comparación planificada: una tendencia cuadrática

---

Respuesta: Hematocrito

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 185.5214

Valor de comparación = 0.1502857 T-Valor = 0.0663 Prueba > |T| = 0.947228 Decisión(0.05) = No Rechazar

Error estándar de comparación = 2.266047 Intervalo de confianza de comparación = -4.334502 to 4.635073

---

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	0.5	40	38.73
Imidocarb	-0.5	35	37.276
Minociclina	-0.5	35	35.96286
Rifampicina	0.5	35	34.80943

---

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

### Comparación planificada: una tendencia cúbica

---

Respuesta: Hematocrito

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 185.5214

Valor de comparación = 0.004216585 T-Valor = 0.0018 Prueba > |T| = 0.998537 Decisión(0.05) = No Rechazar

Error estándar de comparación = 2.2951 Intervalo de confianza de comparación = -4.538071 to 4.546504

---

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	-0.2236068	40	38.73
Imidocarb	0.6708204	35	37.276
Minociclina	-0.6708204	35	35.96286
Rifampicina	0.2236068	35	34.80943

---

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

### Prueba de comparación múltiple de Duncan

---

Respuesta: Hematocrito

Término B: Tiempo

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 185.5214

---

Grupo	Contar	Media	Diferente de Grupos
T0	29	20.25491	T07, T14, T21, T28
T07	29	30.84643	T0, T21, T28
T14	29	37.31562	T0, T28
T21	29	43.07429	T0, T07, T28
T28	29	51.98161	T0, T07, T14, T21

Notas:

Este informe proporciona múltiples pruebas de comparación para las diferencias por pares de Todos entre los medios. De acuerdo con Hsu (1996, página 130), la tasa de error familiar especificada (Alfa) está exagerada y se recomienda el método de Tukey-Kramer en su lugar.

## PLAQUETAS

### Sección de cuadrados de medios esperados

Término de Fuente	DF	¿Término Fijo?	Término Denominador	Cuadrado de Medios Esperado
A: Antibiótico	3	Sí	S(AB)	S+bsA
B: Tiempo	4	Sí	S(AB)	S+asB
AB	12	Sí	S(AB)	S+sAB
S(AB)	125	No		S

Nota: Los cuadrados de medios esperados son para el caso de frecuencia de celda balanceada.

### Tabla de análisis de varianza

Término de Fuente	DF	Suma de Cuadrados	Cuadrado de Media	F-Relación	Nivel de Prueba	Poder (Alfa=0.05)
A: Antibiótico	3	27542.34	9180.781	33.58	0.000000*	1.000000
B: Tiempo	4	833182.9	208295.7	761.90	0.000000*	1.000000
AB	12	41154.94	3429.579	12.54	0.000000*	1.000000
S	125	34173.86	273.3909			
Total (Equilibrado)	144	942109.5				
Total	145					

\* Término significativo en Alfa = 0,05

### Niveles de probabilidad para pruebas F con ajustes Geisser-Greenhouse

Término de origen	DF	F-ratio	Nivel normal de prueba
A: Antibiótico	3	33.58	0.000000*
B: Tiempo	4	761.90	0.000000*
AB	12	12.54	0.000000*
S	125		

### Sección de valores de potencia para pruebas F con ajustes de Greenhouse-Geisser

Término de origen	DF	F-ratio	Potencia normal (Alfa=0,05)
A: Antibiótico	3	33.58	1.000000
B: Tiempo	4	761.90	1.000000
AB	12	12.54	1.000000
S	125		



Nota: la estadística de Mauchly en realidad prueba la suposición más restrictiva de que la matriz de covarianza agrupada tiene simetría compuesta

### Prueba de comparación múltiple de Duncan

Respuesta: Plaquetas  
Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 273.3909

Grupo	Contar	Media	Diferente de los Grupos
Doxiciclina	40	202.4	Imidocarb, Minociclina
Imidocarb	35	188.4529	Doxiciclina, Minociclina, Rifampicina
Minociclina	35	226.9429	Doxiciclina, Imidocarb, Rifampicina
Rifampicina	35	199.9429	Imidocarb, Minociclina

Notas:

Este informe proporciona múltiples pruebas de comparación para las diferencias por pares de Todos entre los medios. De acuerdo con Hsu (1996, página 130), la tasa de error familiar especificada (Alfa) está exagerada y se recomienda el método de Tukey-Kramer en su lugar.

### Comparación planificada: una tendencia lineal

Respuesta: Plaquetas  
Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 273.3909

Valor de comparación = 6.958324 T-Valor = 2.5628 Prueba > |T| = 0.011568 Decisión(0.05) = Rechazar

Error estándar de comparación = 2.715104 Intervalo de confianza de comparación = 1.584796 to 12.33185

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	-0.6708204	40	202.4
Imidocarb	-0.2236068	35	188.4529
Minociclina	0.2236068	35	226.9429
Rifampicina	0.6708204	35	199.9429

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

### Comparación planificada: una tendencia cuadrática

Respuesta: Plaquetas  
Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 273.3909

Valor de comparación = -6.526429 T-Valor = 2.3725 Prueba > |T| = 0.019192 Decisión(0.05) = Rechazar

Error estándar de comparación = 2.750831 Intervalo de confianza de comparación = -11.97066 a -1.082193

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
-------	-----------------------------	--------	-------

Doxiciclina	0.5	40	202.4
Imidocarb	-0.5	35	188.4529
Minociclina	-0.5	35	226.9429
Rifampicina	0.5	35	199.9429

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

### Comparación planificada: una tendencia cúbica

Respuesta: Plaquetas

Término A: Antibiótico

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 273.3909

Valor de comparación = -26.36931 T-Valor = 9.4646 Prueba > |T| = 0.000000 Decisión (0.05) = Rechazar

Error estándar de comparación = 2.786099 Intervalo de confianza de comparación = -31.88335 a -20.85527

Grupo	Coefficiente de Comparación	Contar	Media
Doxiciclina	-0.2236068	40	202.4
Imidocarb	0.6708204	35	188.4529
Minociclina	-0.6708204	35	226.9429
Rifampicina	0.2236068	35	199.9429

Notas:

Esta sección presenta un conjunto de Comparaciones planificadas que prueban si las componentes lineales, cuadráticas, cúbicas, etc. hasta las componentes de sexto orden (si es posible a partir del número de Grupos), son significativas.

### Prueba de comparación múltiple de Duncan

Respuesta: Plaquetas

Término B: Tiempo

Alfa = 0.050 Término de error = S(AB) DF = 125 MSE = 273.3909

Grupo	Contar	Media	Diferencias de los Grupos
T0	29	111.808	T07, T14, T21, T28
T07	29	146.1868	T0, T14, T21, T28
T14	29	191.8661	T0, T07, T21, T28
T21	29	245.2945	T0, T07, T14, T28
T28	29	327.0179	T0, T07, T14, T21

Notas:

Este informe proporciona múltiples pruebas de comparación para las diferencias por pares de Todos entre los medios. De acuerdo con Hsu (1996, página 130), la tasa de error familiar especificada (Alfa) está exagerada y se recomienda el método de Tukey-Kramer en su lugar.



(1) Y (2) Imagen de las visitas que se realizaron a los pacientes tratados y la toma de muestra respectiva.



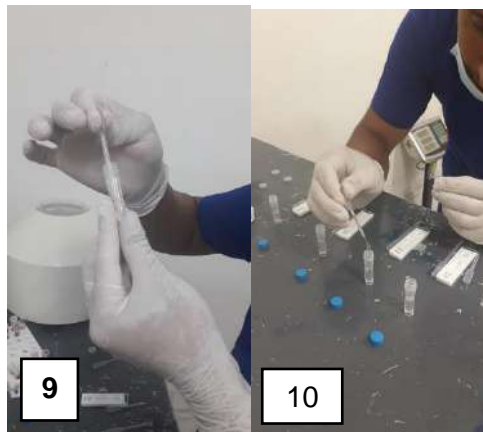
(3) Imagen de la toma de muestra de la vena cefálica; (4) imagen de la extracción de sangre para realizar el análisis correspondiente.



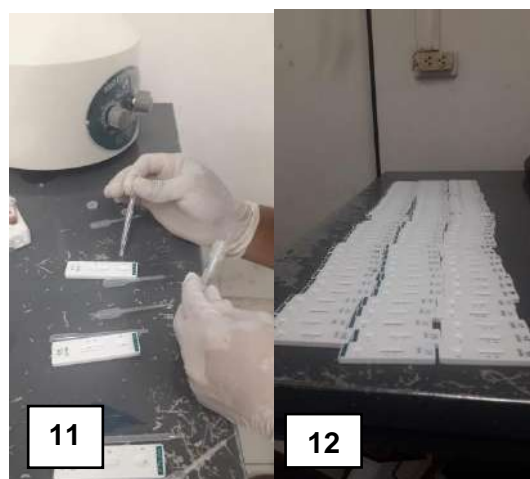
(5) y (6) Imágenes realizando del peso correspondiente de los pacientes tratados.



(7) Imagen cuando se colocaron las muestras a la centrifuga; (8) Imagen calibrando la centrifuga de 6 tubos.



(9) Imagen de la extracción del plasma con una micropipeta después de centrifugar la muestra; (10) imagen de la extracción del plasma sanguíneo y el vaciamiento hacia el tubo que contiene la solución Buffer.



(11) Imagen del vaciamiento de la mezcla entre la solución Buffer y el plasma sanguíneo hacia los kits de *Ehrlichia canis* para observar si es positivo o negativo; (12) imagen de los Kits que se realizaron a los 115 perros.



(13) Imagen de la centrifuga con que se trabajó; (14) Imagen de la marca de kits con la que se trabajó para el diagnóstico rápido de *Ehrlichia canis*.



(15) Imagen de un perrito teniendo una epistaxis; (16) Imagen de un perrito teniendo un sangrado a nivel de las encías.



(17) Imagen observando petequias a nivel del abdomen y la cara interna de los muslos; (18) Imagen observando un agrandamiento del testículo y petequia en la cara interna del muslo.



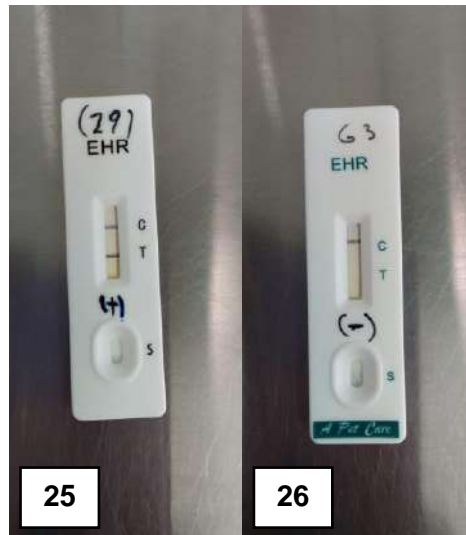
(19) Imagen observando una conjuntiva pálida y anémica; (20) Imagen de un perrito teniendo una nubosidad a nivel de los dos ojos.



(21) y (22) imágenes de una infestación por garrapatas en el cuerpo de un perrito.



(23) Imágenen de la parte interna del laboratorio donde se realizaron los análisis hematológicos;(24) imagen de la parte externa del laboratorio.



(25) Imagen de un test de prueba rápida marcando positivo a *Ehrlichia canis*; (26) Imagen de test marcando negativo a *Ehrlichia canis*.