



Enfermedades Rickettsiales en Latinoamérica

Editores

Silvia Posada Arias
Azucena Cabrera Jaramillo
Santiago Monsalve Buriticá

Ciencias Animales

Enfermedades Rickettsiales en Latinoamérica



COLCIENCIAS



CORPORACIÓN
UNIVERSITARIA
LASALLISTA

La  Salle
Vigilante Minibocación



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Ciencias Agrarias



Enfermedades Rickettsiales en Latinoamérica
Primera edición: Mayo de 2020
ISBN: 978-958-5596-67-2
ISBNe: 978-958-5596-68-9

Editores

Silvia Posada Arias
Corporación Universitaria Lasallista
Azucena Cabrera Jaramillo
Corporación Universitaria Lasallista
Santiago Monsalve Buriticá
Corporación Universitaria Lasallista

Corrección de textos

Angélica Gómez
Ari Vélez

Diseño y diagramación

Sandra María Arango, Oficio gráfico

Impresión

Editorial Artes y Letras s.a.s



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons
Reconocimiento -No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.



Universidad de Antioquia
Facultad de Ciencias Agrarias
Ciudadela de Robledo, Carrera 75 # 65-87
Teléfonos: (57-4) 219 91 76, 219 91 777
Medellín. Colombia



Página Web



Facebook

Autores

Jessica Mateus-Anzola

Universidad de La Salle, Colombia

Diego Soler-Tovar

Universidad de La Salle, Colombia

Arlen Patricia Gómez

Universidad Nacional de Colombia, Colombia

Santiago Monsalve Buriticá

Corporación Universitaria Lasallista, Colombia

Hernán Padilla Cordero

Médico Veterinario Zootecnista

César Rojano Bolaño

Fundación Cunaguaro

Elsa Cristina Mazabel Riera

Grupo GIVET - Corporación Universitaria
Lasallista

Adriana Patricia López Romero

Fundación Universitaria Agraria de Colombia

Diana Benavides-Arias

Universidad Nacional de Colombia, sede
Bogotá

Azucena Cabrera Jaramillo

Grupo SIVET - Corporación Universitaria
Lasallista

Camila Andrea Robayo Ortiz

Universidad de La Salle, Colombia

Mayra Alejandra Ríos

Universidad de La Salle, Colombia

Angel Alberto Florez Muñoz

Universidad de Santander (UDES), Colombia

Juan Carlos Pinilla León

Universidad de Santander (UDES), Colombia

Ariel Rosas Martínez

Clínica Veterinaria, Instituto Universitario
de la Paz

Alejandra Zamudio-Solórzano

Universidad de La Salle, Colombia

Lizeth E. Quintana Diosa

Universidad de La Salle, Colombia

Virginia E. Alcántara-Rodríguez

Secretaría de Salud de la Ciudad de
México, México

Lady Mariuxi Ávila-Aguirre

Pontificia Universidad Javeriana,
Colombia

Heidy Carolina Martínez-Díaz

Pontificia Universidad Javeriana,
Colombia

Paola Betancourt-Ruiz

Pontificia Universidad Javeriana,
Colombia

Marylin Hidalgo

Pontificia Universidad Javeriana,
Colombia

Liliane Silva Durães

Laboratório de Referência Nacional
para Vetores das Riquetsioses, Brasil

Karla Bitencourth

Laboratório de Referência Nacional
para Vetores das Riquetsioses, Brasil

Stefan Vilges de Oliveira

Faculdade de Medicina da Universidade
Federal de Uberlândia, Brasil

Gilberto Salles Gazêta

Laboratório de Referência Nacional
para Vetores das Riquetsioses, Brasil



Contenido

Prólogo.....	9
Genes de <i>Rickettsia rickettsii</i> : localización geográfica, vectores y huéspedes asociados.....	11
Resumen.....	11
Introducción.....	12
Materiales y métodos.....	13
Resultados.....	14
Discusión.....	20
Agradecimientos.....	23
Referencias.....	23
Detección del género <i>Ehrlichia</i> en fauna silvestre en América.....	31
Introducción.....	31
Género <i>Ehrlichia</i>	32
<i>Ehrlichia canis</i>	33
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	35
<i>Ehrlichia ewingii</i>	35
<i>Ehrlichia ruminantium</i>	36
<i>Ehrlichia muris</i>	37
<i>Ehrlichia minasensis</i>	37
Conclusiones.....	38
Referencias.....	41
Doxiciclina hiclato, formulaciones de liberación controlada y cromatografía líquida de alta resolución para su detección en plasma.....	47
Resumen.....	47
Introducción.....	48
Características de la doxiciclina.....	50
Formulaciones de liberación controlada.....	52
Farmacocinética.....	53
HPLC como herramienta sensible para su detección.....	56
Conclusiones.....	57
Referencias.....	58

Ehrlichiosis canina y su contextualización en Colombia.....	63
Resumen.....	63
Introducción.....	64
Etiología (evolución de la clasificación taxonómica).....	64
Vector.....	66
Distribución geográfica (mundial y nacional).....	67
Diagnóstico.....	69
Avances y nuevas investigaciones.....	74
Perspectivas de investigación.....	75
Conclusiones.....	76
Referencias.....	77

Ehrlichiosis y anaplasmosis zoonóticas en la interfaz ambiente-humano-mascota.....	83
Resumen.....	83
Introducción.....	84
Epidemiología.....	87
Salud pública.....	90
Potencial zoonótico de <i>Ehrlichia</i> spp.....	92
<i>Ehrlichia</i> y <i>Anaplasma</i> en la interfaz ambiente-humano-mascota.....	93
Conclusiones.....	94
Recomendaciones.....	96
Referencias.....	97

Circulación de microorganismo de interés clínico transmitidos por garrapatas en poblaciones de caninos domésticos en Latinoamérica.....	101
Resumen.....	101
Introducción.....	102
<i>Rhipicephalus sanguineus</i> s.l., el arma inoculadora.....	104
Circulación de agentes de la familia Anaplasmataceae en América Latina.....	108
Parásitos hemoprotozoarios caninos co-infección e infección independiente, otra problemática en la salud animal.....	112
Conclusiones y recomendaciones.....	115
Referencias.....	115

Conocimiento de la distribución geográfica y ciclo de vida del género <i>Amblyomma</i> (Acari:Ixodidae) en Colombia.....	123
Resumen.....	123
Introducción.....	124

Materiales y Métodos	126
Resultados	126
Discusión	134
Conclusiones	141
Agradecimientos	142
Referencias	142
Estudio de los factores de riesgo asociados a Ehrlichiosis y Anaplasmosis en caninos de Barrancabermeja, Santander	151
Resumen	151
Introducción	152
Materiales y métodos	155
Resultados	155
Discusión	158
Conclusiones y recomendaciones	160
Referencias	160
Factores asociados a la ocurrencia en humanos de infección por <i>R. rickettsii</i> transmitida por garrapatas en Colombia	167
Resumen	167
Introducción	168
Materiales y métodos	171
Análisis de datos	172
Resultados	173
Discusión	179
Conclusiones	183
Agradecimientos	183
Referencias	183
La fauna silvestre y su papel en la transmisión de microorganismos del género <i>Rickettsia</i>	187
Resumen	187
Introducción	188
<i>Rickettsia</i>	188
Vectores	190
Animales silvestres y rickettsiosis	191
Conclusiones	194
Referencias	194

Historia del tifus epidémico en México y una propuesta para su eliminación	197
Resumen.....	197
Introducción	198
Eliminación del tifus epidémico a través de la erradicación de su principal vector: el piojo del cuerpo	207
Conclusiones	211
Referencias	211
Historia de la rickettsiosis en Colombia.....	217
Resumen.....	217
Introducción	218
Epidemiología	220
Antecedentes históricos	222
Rickettsiosis transmitidas por pulgas	225
Fiebres Manchadas de las Montañas Rocosas (FMMR).....	228
Conclusiones	231
Referencias	232
Fiebre Maculosa en Brasil: contexto histórico y actual	239
Resumen.....	239
Introducción	240
Historia de la Fiebre Maculosa en Brasil	242
Contexto actual de la Fiebre Maculosa en Brasil	248
Conclusiones y recomendaciones.....	255
Referencias	255





Prólogo

Los microorganismos clasificados dentro de las familias Rickettsiaceae y Anaplasmatacea hacen parte de un grupo muy diverso de bacterias intracelulares y Gram-negativas que pueden ser considerados como patógenos de tipo emergente. En los últimos 30 años el campo de estudio de los microorganismos rickettsiales ha evolucionado de manera significativa en el entendimiento epidemiológico, microbiológico y molecular de los diferentes agentes que comprenden este orden taxonómico. Desde su reorganización por parte de Dumler y colaboradores en el importante artículo del año 2001, un sinnúmero de investigaciones han detectado la presencia de bacterias tanto de la familia Anaplasmataceae como de la Rickettsiaceae.

Hoy se puede considerar la importancia que tienen estas bacterias en la circulación silvestre, las implicaciones pecuarias con un alto grado de afectación en animales domésticos y el riesgo en salud pública que pueden llegar a representar. La importancia y vigencia de estos patógenos es tal que, por ejemplo, en Colombia en el año 1937 el doctor Luis Patiño Camargo y sus colaboradores publicaron un artículo sobre la enfermedad de la fiebre manchada de Tobia (Cundinamarca) en el *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. Desde entonces, y luego de 80 años, su trabajo sigue vigente y es continuamente referenciado por las nuevas generaciones de rickettsiólogos. En el libro titulado *Enfermedades Rickettsiales en Latinoamérica* intentamos motivar a las nuevas generaciones de estudiantes e investigadores de ciencias de la vida a que orienten de manera interdisciplinaria su ejercicio profesional en el estudio de estas importantes enfermedades. Este documento esboza un panorama específico en la circulación de nuevos patógenos, la importancia de los animales domésticos, silvestres y sus ectoparásitos, la implicación médica en la trasmisión de la enfermedad y sus posibles tratamientos a mediano plazo.

Comité editorial



Enfermedades Rickettsiales en Latinoamérica

Silvia Posada Arias, Azucena Cabrera Jaramillo, Santiago Monsalve Buriticá (Ed.)

Fondo Editorial Biogénesis, 2020.

Número de páginas: 264

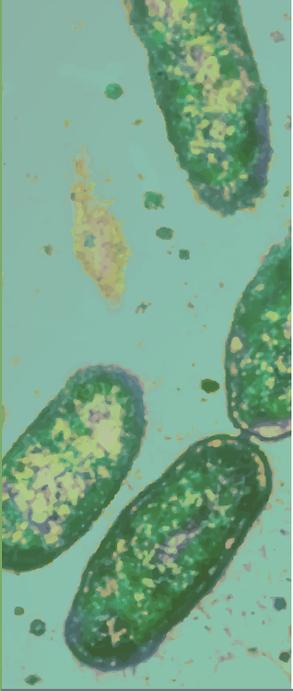
ISBN: 978-958-5596-67-2

ISBNe: 978-958-5596-68-9

Prólogo. Genes de *Rickettsia Rickettsii*: localización geográfica, vectores y huéspedes asociados.

Detección del género *Ehrlichia* en fauna silvestre en América. Doxiciclina hiclato, formulaciones de liberación controlada y cromatografía líquida de alta resolución para su detección en plasma. Ehrlichiosis canina y su contextualización en Colombia. Ehrlichiosis y anaplasmosis zoonóticas en la interfaz ambiente-humano-mascota. Circulación de microorganismos de interés clínico transmitidos por garrapatas en poblaciones de caninos domésticos en Latinoamérica. Conocimiento de la distribución geográfica y ciclo de vida del género *Amblyomma* (*Acari*: Ixodidae) en Colombia. Estudio de los factores de riesgo asociados a Ehrlichiosis y Anaplasmosis en caninos de Barrancabermeja, Santander. Factores asociados a la ocurrencia en humanos de infección por *R. rickettsii* transmitida por garrapatas en Colombia. La fauna silvestre y su papel en la transmisión de microorganismos del género *Rickettsia*. Historia del tifus epidémico en México y una propuesta para su eliminación. Historia de la rickettsiosis en Colombia. Fiebre Maculosa en Brasil: contexto histórico y actual.





1

Genes de *Rickettsia rickettsii*: localización geográfica, vectores y huéspedes asociados

Jessica Mateus-Anzola¹, Diego Soler-Tovar²
y Arlen Patricia Gómez³

Resumen

Introducción: *Rickettsia rickettsii* es un cocobacilo con un genoma altamente conservado que infecta gran variedad de huéspedes incluyendo mamíferos silvestres y domésticos. Estos últimos, junto con las garrapatas, desempeñan un papel importante en la transmisión a humanos de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas.

-
1. MV, MSc. Semillero de Investigación Una Salud, Programa de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia. Correo: jmateus39@unisalle.edu.co
 2. MV, MSc. Grupo de Epidemiología y Salud Pública, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia. Correo: diegosoler@unisalle.edu.co
 3. MV, PhD. Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo: apgomezr@unal.edu.co
- 
- 

Objetivo: identificar las secuencias de genes y genomas completos de *R. rickettsii* así como su lugar de detección, vectores y huéspedes asociados.

Materiales y métodos: se realizó la recopilación y análisis de información contenida en el NCBI Nucleotide/GenBank y en bases de datos comerciales.

Resultados: se encontraron 500 secuencias de nucleótidos, 19 genomas completos y 119 secuencias de genes, siendo los más reportados: *gltA* (conservado en todas las especies de *Rickettsia*), *tRNA* (implicado en codificación de proteínas) y *ompA/ompB* (involucrado en adhesión y virulencia). El principal lugar de detección en Latinoamérica fue Brasil (76.43%). Las garrapatas del género *Amblyomma* fueron los principales vectores y se identificaron en el 22,67% de los huéspedes, dentro de los cuales el 1,68% involucraron especies silvestres como chigüiros (*Hydrochoerus hydrochaeris*).

Conclusión: aunque la enfermedad causada por *R. rickettsii* es estudiada en humanos, caninos y otras especies domésticas, no se han tenido en cuenta huéspedes amplificadores silvestres en la dinámica de la enfermedad desde una perspectiva genómica y bioinformática. Debido a la importancia de su rol ecológico en las enfermedades transmitidas por garrapatas, se hace necesario el desarrollo de estudios para disminuir los vacíos en la información sobre aspectos eco-epidemiológicos y mejorar herramientas de diagnóstico, prevención y control mediante el análisis de secuencias consenso.

Palabras clave: ácidos nucleicos, genoma bacteriano, garrapatas, enfermedades transmisibles, Fiebre Maculosa de las Montañas Rocosas.

Introducción

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (RMSF), conocida también como la Fiebre maculosa brasilera (Brasil) o la Fiebre de Tobia (Colombia), es una enfermedad zoonótica de carácter febril y de alta letalidad. Fue descrita por primera vez en la región de las montañas rocosas de Estados Unidos y se distribuyó en Centroamérica y Sudamérica (1). Esta patología es ocasionada por *Rickettsia rickettsii* (2), un cocobacilo pleomórfico no móvil de aproximadamente 0.3 - 1.0 mm de longitud, Gram negativo e intracelular



obligado que posee un cromosoma bacteriano circular pequeño (1,25 Mpb) y altamente conservado. Cuenta con un repertorio de aproximadamente 1495 genes dentro de los cuales se han reportado las secuencias de *16S RNA*, *gltA*, *17kDa*, *ompA*, *ompB*, *sca4*, *sca1* y *sca2* en estudios filogenéticos (3).

R. rickettsii es transmitida principalmente por garrapatas (2) y en América Latina los principales vectores reportados son: *Amblyomma mixtum* y *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* en México y Panamá (4-6); *Amblyomma mixtum* en Costa Rica (5), *Amblyomma platinoi* en Colombia (7) y el complejo de *Amblyomma cajennense* en Brasil y Argentina (8,9). *R. rickettsii* genera infección en una gran variedad de hospederos, entre ellos mamíferos silvestres y domésticos, los cuales desempeñan un papel importante en la transmisión a humanos, quienes son hospederos accidentales y pueden presentar manifestaciones clínicas como: fiebre, dolor de cabeza, dolor muscular y erupciones cutáneas (1,10). Sus manifestaciones clínicas son similares a aquellas de otras enfermedades como dengue, leptospirosis, zika y chikungunya (6), por lo cual el diagnóstico basado en los signos clínicos puede llevar a un diagnóstico erróneo en muchos de los casos. De ahí, la necesidad de conocer a fondo las secuencias reportadas para identificar vacíos en la información y direccionamiento en investigación (tendencias) y para aportar a la eco-epidemiología de la enfermedad. Con base en lo anterior, el objetivo del presente artículo es identificar las secuencias de genes y los genomas completos de *R. rickettsii* reportados en las bases de datos, recopilando información relacionada con el lugar de detección, los vectores y los huéspedes asociados.

Materiales y métodos

El presente estudio se realizó mediante la búsqueda de las secuencias de genes pertenecientes a *Rickettsia rickettsii* registrados en *The National Center for Biotechnology Information-NCBI: Nucleotide/Genbank*, a través del uso de los recursos Nucleotide, Gene y Genome. Los criterios de búsqueda fueron: secuencias de nucleótidos de *R. rickettsii* de cualquier especie hospedera en el continente americano, excluyendo en el análisis de resultados las secuencias patentadas así como las secuencias pertenecientes a otras especies de rickettsias. Igualmente se utilizaron bases de datos y buscadores



como: Science Direct y Pubmed, teniendo como criterios de búsqueda: Rocky Mountain Spotted Fever, *Rickettsia rickettsii*, Rickettsial infection in ticks, Brazilian Spotted Fever y Experimental infection with *Rickettsia rickettsii*. Posteriormente, se realizó un análisis descriptivo de huéspedes, lugares y vectores asociados.

Resultados

Descripción de genes y genoma

Se recopilaron un total de 500 secuencias de genes de *R. Rickettsii* en el continente americano, de las cuales existe un total de 19 genomas completos, dos de ellos identificados en Latinoamérica con las cepas: Colombia (11) y Brasil (12) de 1'255.681 a 1'270.083 pares de bases (pb) (cuadro 1). Asimismo, se identificaron 119 secuencias de genes específicos dentro de los cuales las menos reportadas (una sola secuencia) fueron: *fmt*, *himA*, *htrB*, *lpxK*, *lig*, *bcp*, *lpxA*, *firA*, *dksA*, *gabD*, *ftsY*, *ftsZ*, *atpA*, *rpoB*, *tuf*, *rpsJ*, *fusA* y *secE*; seguidas de *groEL*, *groES*, *17kDa*, *tmRNA*, entre otras; finalmente, las secuencias más reportadas fueron *gltA*, *tRNA*, *ompA* y *ompB* (cuadro 2).

Cuadro 1. Genomas completos de *Rickettsia rickettsii* registrados en el NCBI-GenBank.

<i>R. rickettsii</i>	N° acceso Genbank	Tamaño (pb)	Referencia
str. Hlp#2	CP003311.1, NC_016915.1	1270751	(83)
str. Sheila Smith	CP000848.1, NC_009882.1	1257710	(84)
str. Iowa	CP000766.3, NC_010263.3	1268201	(70,85)
str. R	CP006009.1, NZ_CP006009.1	1257005	(85)
str. Morgan	CP006010.1, NZ_CP006010.1	1269809	(85)
str. Colombia	CP003306.1, NC_016908.1	1270083	(11)
str. Hino	CP003309.1, NC_016914.1	1269837	(86)
str. Brazil	NC_016913.1	1255681	(12)
str. Hauke	CP003318.1, NC_016911.1	1269774	(87)
str. Arizona	CP003307.1, NC_016909.1	1267197	(88)

Fuente: elaboración propia a partir de datos de The National Center for Biotechnology Information-NCBI: Nucleotide/Genbank.

Cuadro 2. Principales genes de *Rickettsia rickettsii* registrados en el NCBI-GenBank.

Gen	Función	Nº de reportes	Referencias Secuencias
<i>gltA</i>	Codifica para enzima citrato sintasa, conservada en todas las especies de rickettsias	91	(7,13,14,16–19,21,22,29,32,36,41,60)
<i>tRNA</i>	Encargado de portar el anti-codón en la codificación de las proteínas	67	(61)
<i>ompA</i>	Codifica para la proteína (190 Kda) de membrana, mediadora de unión a células mamíferas (adhesión). Provee inmunidad protectora	56	(7,14,15,17–19,22,25,26,29,30,32,36–38,41,42,42,43,60,62–66)
<i>ompB</i>	Codifica para la proteína de membrana (Sca5) implicada en la virulencia bacteriana, interactuando con receptores de mamíferos (Ku70)	34	(7,14,17–19,19,22,24,25,36–38,62,67,68)
<i>tmRNA</i>	Soluciona problemas de ribosomas estancados	24	(69)
16S	ARN ribosomal	14	(7,32,41,60,70–72)
17 kDa	Codifica para la proteína antígeno de superficie de membrana	10	(17,17,21–23,25,41,73,74)
<i>secA</i>	Codifica para la proteína translocasa, que permite el acoplamiento de la hidrólisis del ATP a la transferencia de proteínas en la membrana celular	9	(47,75)
<i>groES</i>	Se une a la Cpn60 y suprime la actividad de la ATPasa	9	(47,76)
<i>secB</i>	Codifica la proteína chaperona exportadora de pre-proteínas fuera del citoplasma celular	8	(47)
<i>ntrY</i>	Codifica la proteína reguladora del nitrógeno, la cual se une al ATP y cataliza la fosforilación de residuos de histidina	8	(47)
FabZ	Codifica la proteína transportadora de acilo (interviene en la síntesis de ácidos grasos insaturados)	8	(47)
23S	ARN ribosomal	8	(39,70,71,77–79)
5S	ARN ribosomal	7	(39,71,77,78)
<i>bioY</i>	Codifica proteína con actividad transportadora de biotina	7	(47)
<i>yqiX</i>	Codifica proteína con actividad transportadora de aminoácidos	7	(47)

<i>tlc</i>	1, 2 y 3: codifica proteína transportadora de ATP/ADP (intercambio de ADP bacteriano y ATP en célula huésped). 4: transporte de CTP, UTP y GDP y 5: transporte de GDP y GTP	5	(80)
<i>Sca</i>	1, 2 y 4: antígenos de superficie celular	5	(81,82)
<i>VirB</i>	4: codifica proteína de unión e interacción con ATP. 11 proteína involucrada en la patogénesis y el transporte. 8,9 y 10 proteína putativa de membrana	5	(77)
groEL	Codifica proteína 60kDa que evita el mal plegamiento y promueve el ensamblaje adecuado de los péptidos bajo condiciones de estrés	2	(67,76)

*Funciones adaptadas de Uniprot. <https://www.uniprot.org/>

Fuente: elaboración propia a partir de datos de The National Center for Biotechnology Information-NCBI: Nucleotide/Genbank.

Origen geográfico de las secuencias

El 78,8% (394/500) de las secuencias de *R. rickettsii* reportadas en el continente americano indican su origen, de ellas, el 60,16% (237/394) fueron reportes de Estados Unidos principalmente de los estados de Colorado, Kansas, Missouri, Maryland, Montana, Carolina del Norte, California, Georgia, Ohio, Alabama y Texas. El 39,84% (157/394) restantes fueron identificadas en Latinoamérica donde Brasil consolidó el mayor número de secuencias reportadas con un 76.43% (120/157) (8,13-20) concentradas especialmente en el sudeste del país (Minas Gerais, São Paulo y Río de Janeiro); le sigue México (Yucatán y Mexicali) con 15.28 % (24/157) (21-26), Colombia (Cundinamarca y Antioquia) con 5,73% (9/157) (7,27,28) y por último Panamá con el menor número de secuencias reportadas a nivel latinoamericano con el 2.54% (4/157) (4,29,30) (figura 1).

Huéspedes asociados con las secuencias

De las 500 secuencias reportadas se desconoce la fuente o el origen de la detección molecular de *R. rickettsii* en 322 (64,6%). El porcentaje restante se distribuye de la siguiente manera: 53,37% (14) asociado a estudios rea-



Figura 1. Reporte de secuencias de genes de *R. rickettsii* en el continente americano.

Fuente: mapa elaborado con Free Editable Worldmap for Powerpoint.

lizados en múltiples especies no especificadas (vector, humano y animal); al ambiente con garrapatas presentes en la vegetación (12,92%) (22,31); a humanos (11,79%) (20,23,29); a perros y humanos (8,98%) (32); a perros domésticos (3,93%) (14,33); a caballos (1,68%) (14,31); a perros asociados con caballos (0,56%) (34,35) y, finalmente, a ganado (4,49%) (7,14). Asimismo, la única especie silvestre en la que se encontró un reporte fue en capibaras o chigüiros (*Hydrochoerus hydrochaeris*) con un 1,68% (18) (figuras 2 y 3).

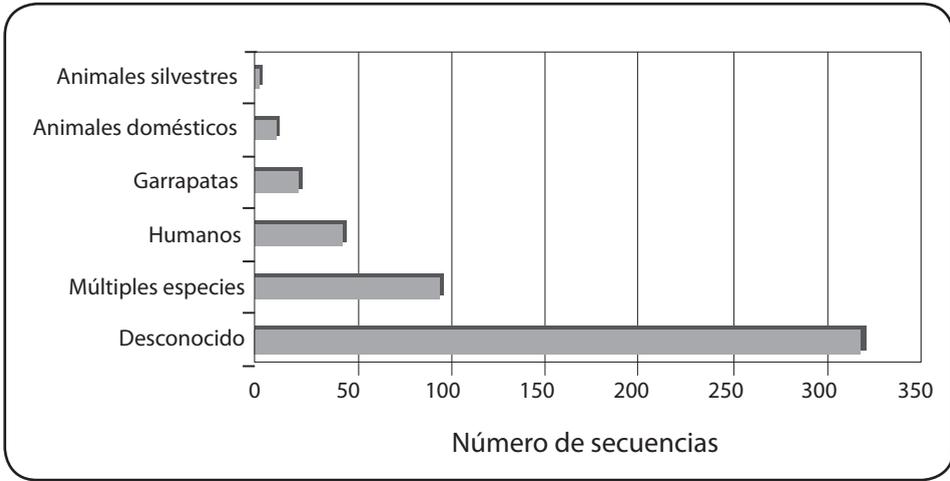


Figura 2. Fuentes de origen de muestras de *Rickettsia rickettsii*.

Fuente: elaboración propia.

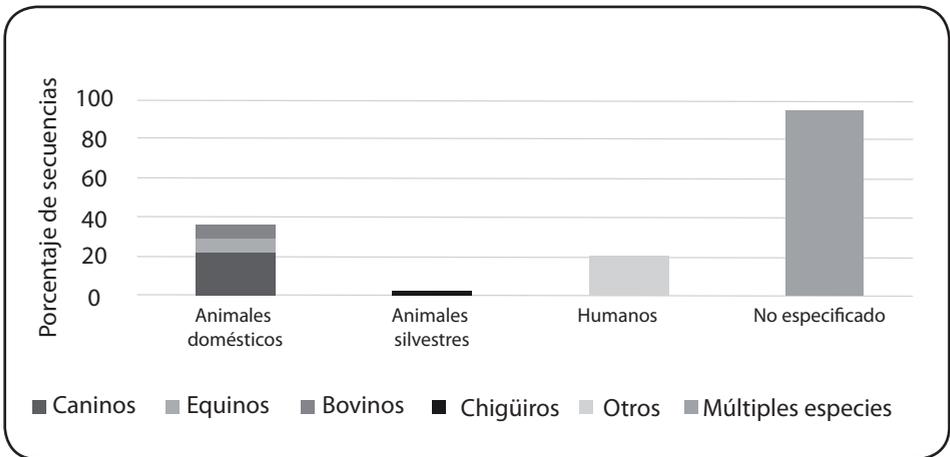


Figura 3. Huéspedes asociados a *Rickettsia rickettsii*.

Fuente: elaboración propia.

De igual manera, se desconoce si hay un ectoparásito involucrado en 420 (84%) de las 500 secuencias de genes de *R. rickettsii* reportadas, el porcentaje restante corresponde a reportes en los que no se especificó el género del ectoparásito (8 reportes) y otros en los que se identificó que correspondía a garrapatas (72 reportes) de los siguientes géneros y especies (figuras 4 y 5):

Amblyomma (51,02%) con las especies *A. americanum* (38%) (36,37), *A. cajennense* (26%) (8,18), *A. patinoi* (16%) (7), *A. imitator* (10%) (7,25), *A. parvum* (8%) (22) y *A. aureolatum* (2%) (14,16).

Dermacentor (21,43%) con las especies *D. variabilis* (52,38%) (38,39), *D. andersoni* (40)(42,85%)(41) y *D. occidentalis* (4,76%) (42).

Rhipicephalus (14,28%) con *R. sanguineus* (64,28%) (4,21,24,26,42,43) y *R. microplus* (35,71%) (14).

Haemaphysalis (2,04%) con *H. leporispalustris* (100%) (8).

Ixodes (5,10%) (37) y otras garrapatas no especificadas (6,12%).

Así, de acuerdo a la especie de garrapata, las más reportadas en la revisión de secuencias fueron *A. americanum* con un 20,25%, seguido de *A. cajennense* con 16,45% y de *D. variabilis* con 13,92% (figuras 4 y 5).

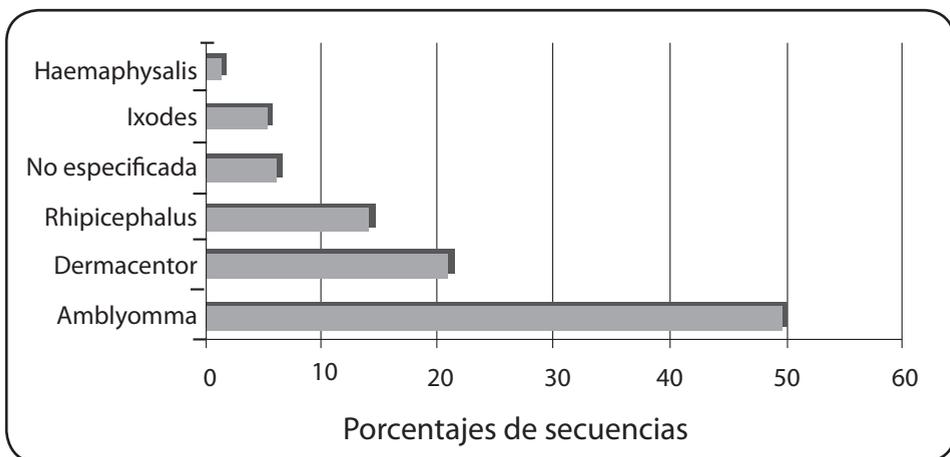


Figura 4. Géneros de garrapatas asociadas a secuencias genéticas de *R. rickettsii*.

Fuente: elaboración propia.

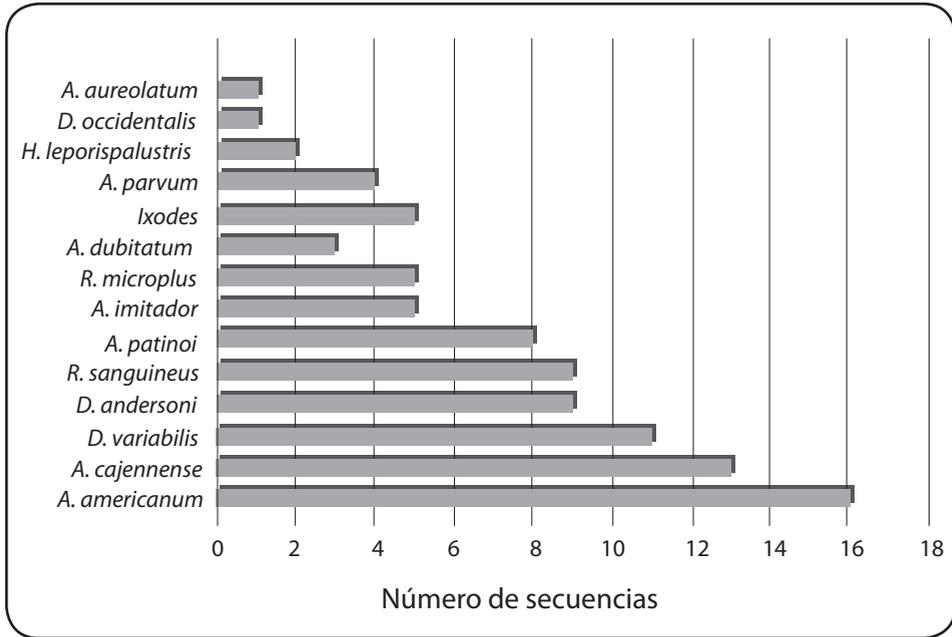


Figura 5. Especies de garrapatas asociadas a secuencias genéticas de *R. rickettsii*.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

En los últimos años varios genes de *R. rickettsii* han sido secuenciados, entre ellos se encuentran principalmente los *16SrNA*, *gltA*, *ompA*, *ompB* y *genD*, los cuales han sido utilizados para la identificación del agente (44). El gen *gltA* se encontró como el más reportado junto con *ompA* y *ompB*, los cuales son usados para diagnóstico molecular a través de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (18).

La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas es una enfermedad restringida a los países del hemisferio occidental (45). Estados Unidos fue el país con mayor registro de secuencias de genes de *R. rickettsii*; sin embargo, a pesar de que se conoce que la mayor distribución (19 a 63 casos por millón de personas) se presenta en Arkansas, Tennessee, Delaware, Missouri, Carolina del Norte y Oklahoma (46), sólo existen reportes en los tres últimos estados (32,47). El país latinoamericano con mayor detección de *R. rickettsii* fue



Brasil según lo reportado en 2016 por Souza y colaboradores (48), quienes concluyeron que el sureste del país es la región con mayor concentración de casos de Fiebre Manchada Brasileña (BSF). En este país la enfermedad es notificable desde 2001, presentándose 506 casos confirmados en Sao Paulo entre 2000 y 2013 (49).

Por el contrario, en otros países como México, se cuenta con una baja sospecha de la enfermedad y poco acceso a pruebas diagnósticas, lo cual dificulta el diagnóstico en la mayoría de los casos (50). Sin embargo, se han reportado secuencias de nucleótidos especialmente en Yucatán y Mexicali (21,26). De igual forma, la aparición del primer caso en Guadalajara demuestra que la enfermedad puede estar emergiendo en nuevas áreas debido a la dispersión (51). Por otra parte, aunque se identificaron sólo el 5.73% de secuencias de *R. rickettsii* localizadas en Colombia respecto a los demás países latinoamericanos, Hidalgo y colaboradores (52) reportan una seroprevalencia mayor a la encontrada en estudios realizados en Brasil (4,2%), Argentina (4%) y México (5%).

En Latinoamérica las enfermedades por rickettsias son frecuentemente mal diagnosticadas, como ocurrió en 2006 en el municipio de Necoclí (Antioquia) en el cual inicialmente se le atribuyó la sintomatología a un hantavirus (53). Algo similar ocurrió en Panamá, donde a pesar de que la rickettsiosis es reconocida desde la primera mitad del siglo XX, no existieron reportes de *R. rickettsii* en el país por cerca de 51 años hasta la primera década del siglo XXI. Incluso se reporta una alta seroprevalencia en humanos que presentan un contacto cercano con animales domésticos y silvestres tanto en cautiverio como en vida libre en Panamá (54). Finalmente, en países como Canadá, Costa Rica y Argentina, en los cuales se conoce la presencia de la enfermedad (1), no fue reportada ninguna secuencia genética de *R. rickettsii*.

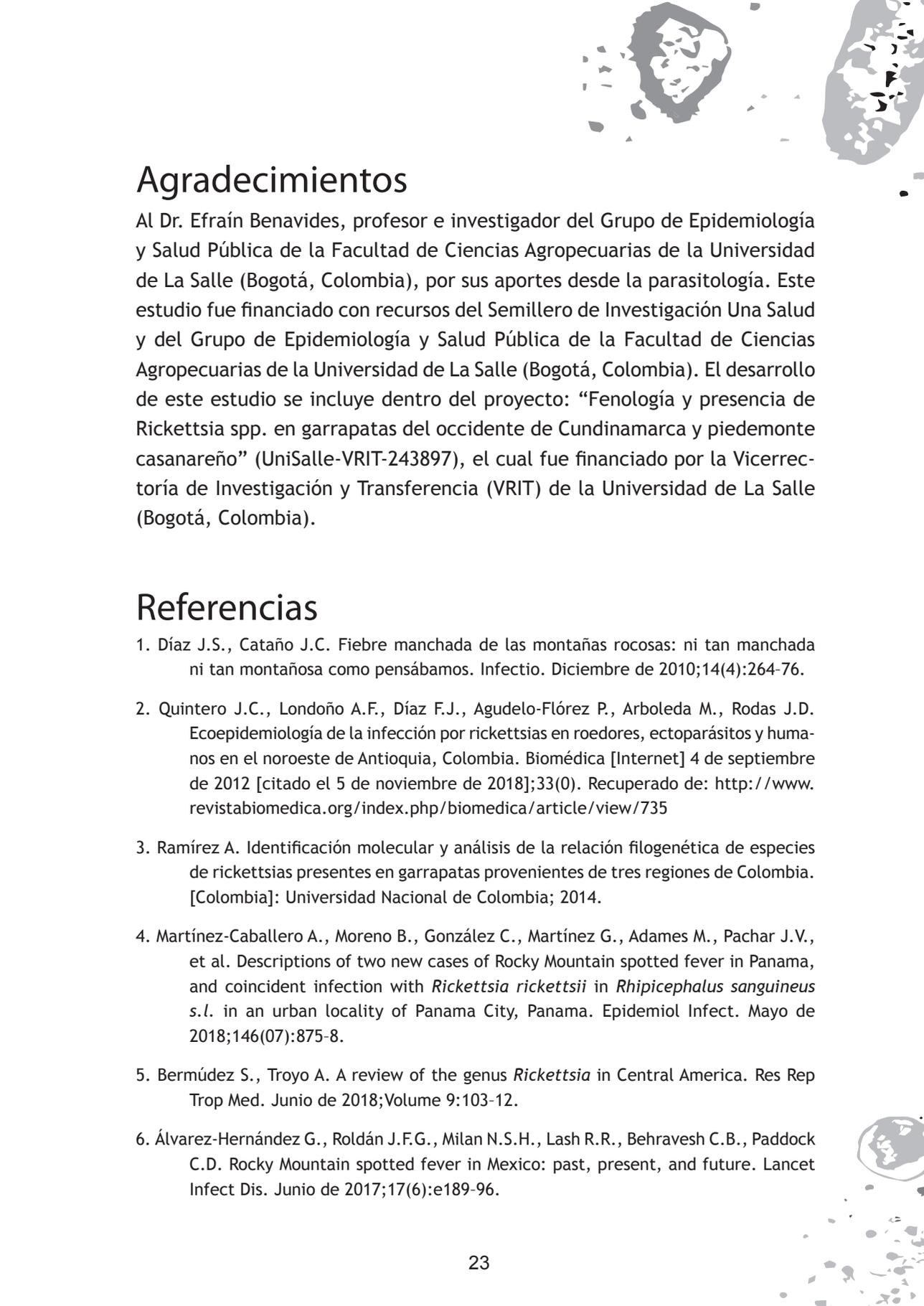
En cuanto a los huéspedes asociados, en la mayoría de los reportes no fueron especificados y sólo el 1,68% correspondieron a una especie silvestre: el chigüiro (*H. hydrochaeris*). Desde 1940 los chigüiros han sido considerados como uno de los principales huéspedes amplificadores competentes para *R. rickettsii* por garrapatas *Amblyomma cajennense* especialmente en áreas endémicas del sureste de Brasil (18). Un estudio experimental realizado en



chigüiros confirmó la capacidad de ser infectados sin producir signos clínicos, así como de inducir ricketsemia capaz de causar infección en cobayos (*C. porcellus*) y garrapatas, lo cual confirma su participación como hospedero amplificador (55).

Existen otras especies que han sido reportadas como hospederos amplificadores de *R. rickettsii* como las zarigüeyas (*Didelphis* spp.) y pequeños roedores en Latinoamérica. Las zarigüeyas son abundantes en áreas endémicas para Fiebre de las Montañas Rocosas y generalmente son infestadas con diferentes especies de garrapatas, entre ellas el complejo *A. cajennense* que es el vector más importante en Sudamérica (56). Melo y colaboradores(57) han reportado la presencia de anticuerpos contra *R. rickettsii* en *D. albiventris* y *D. Aurita* de vida libre en Brasil. Además, experimentalmente se ha evidenciado su capacidad de ser infectadas y producir ricketsemia (58). Igualmente, en el caso de pequeños roedores se ha encontrado presencia de títulos altos de anticuerpos contra *R. Rickettsii* sugiriendo la participación de estos animales en el mantenimiento del ciclo ecológico en la región este de Brasil (59). A pesar de ello, no se cuentan con reportes de secuencias de genes detectados en estas especies silvestres.

A la luz de lo anterior es posible concluir que, aunque la enfermedad causada por *R. rickettsii* es ampliamente estudiada en humanos, caninos y otras especies domésticas, debido a la facilidad de realizar un muestreo representativo no se han tenido en cuenta en la dinámica de la enfermedad desde una perspectiva genómica y bioinformática a los huéspedes amplificadores silvestres como chigüiros (*Hydrochoerus hydrochaeris*), zarigüeyas (*Didelphis* spp.) y pequeños roedores. Este aspecto llama la atención pues se trata de componentes con un rol ecológico esencial en las enfermedades transmitidas por garrapatas, como la Fiebre de las Montañas Rocosas donde las tasas de infección por *R. rickettsii* en garrapatas son muy bajas (menores al 1%) en condiciones naturales al ser patogénicas para ellas. Es así que resulta necesario el desarrollo de estudios para disminuir vacíos en la información sobre los aspectos eco-epidemiológicos, así como mejorar las herramientas de diagnóstico, prevención y control mediante el análisis de secuencias consenso.



Agradecimientos

Al Dr. Efraín Benavides, profesor e investigador del Grupo de Epidemiología y Salud Pública de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad de La Salle (Bogotá, Colombia), por sus aportes desde la parasitología. Este estudio fue financiado con recursos del Semillero de Investigación Una Salud y del Grupo de Epidemiología y Salud Pública de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad de La Salle (Bogotá, Colombia). El desarrollo de este estudio se incluye dentro del proyecto: “Fenología y presencia de *Rickettsia* spp. en garrapatas del occidente de Cundinamarca y piedemonte casanareño” (UniSalle-VRIT-243897), el cual fue financiado por la Vicerrectoría de Investigación y Transferencia (VRIT) de la Universidad de La Salle (Bogotá, Colombia).

Referencias

1. Díaz J.S., Cataño J.C. Fiebre manchada de las montañas rocosas: ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. *Infectio*. Diciembre de 2010;14(4):264-76.
2. Quintero J.C., Londoño A.F., Díaz F.J., Agudelo-Flórez P., Arboleda M., Rodas J.D. Ecoepidemiología de la infección por rickettsias en roedores, ectoparásitos y humanos en el noroeste de Antioquia, Colombia. *Biomédica [Internet]* 4 de septiembre de 2012 [citado el 5 de noviembre de 2018];33(0). Recuperado de: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/735>
3. Ramírez A. Identificación molecular y análisis de la relación filogenética de especies de rickettsias presentes en garrapatas provenientes de tres regiones de Colombia. [Colombia]: Universidad Nacional de Colombia; 2014.
4. Martínez-Caballero A., Moreno B., González C., Martínez G., Adames M., Pachar J.V., et al. Descriptions of two new cases of Rocky Mountain spotted fever in Panama, and coincident infection with *Rickettsia rickettsii* in *Rhipicephalus sanguineus* s.l. in an urban locality of Panama City, Panama. *Epidemiol Infect.* Mayo de 2018;146(07):875-8.
5. Bermúdez S., Troyo A. A review of the genus *Rickettsia* in Central America. *Res Rep Trop Med.* Junio de 2018;Volume 9:103-12.
6. Álvarez-Hernández G., Roldán J.F.G., Milan N.S.H., Lash R.R., Behraves C.B., Paddock C.D. Rocky Mountain spotted fever in Mexico: past, present, and future. *Lancet Infect Dis.* Junio de 2017;17(6):e189-96.

7. Faccini-Martínez Á.A., Costa F.B., Hayama-Ueno T.E., Ramírez-Hernández A., Cortés-Vecino J.A., Labruna M.B., et al. *Rickettsia rickettsii* in *Amblyomma patinoi* Ticks, Colombia. *Emerg Infect Dis.* Marzo de 2015;21(3):537-9.
8. Guedes E., Leite R.C., Prata M.C.A., Pacheco R.C., Walker D.H., Labruna M.B. Detection of *Rickettsia rickettsii* in the tick *Amblyomma cajennense* in a new Brazilian spotted fever-endemic area in the state of Minas Gerais. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* Diciembre de 2005;100(8):841-5.
9. Paddock C.D., Fernandez S., Echenique G.A., Sumner J.W., Reeves W.K., Zaki S.R., et al. Rocky Mountain spotted fever in Argentina. *Am J Trop Med Hyg.* Abril de 2008;78(4):687-92.
10. Woods C.R. Rocky Mountain Spotted Fever in Children. *Pediatr Clin North Am.* Abril de 2013;60(2):455-70.
11. Johnson S., Munk A., Han S., Bruce D., Dasch G.A. *Rickettsia rickettsii* str. Colombia, complete genome. 2012.
12. Johnson S., Davenport K., Han S., Bruce D., Dasch G.A. *Rickettsia rickettsii* str. Brazil, complete genome. 2012.
13. Rozental T., Ferreira M.S., Gomes R., Costa C., Barbosa P., Becerra I.O., et al. Occupational exposure leading to fatal Brazilian spotted fever in animal shelter employees in Rio de Janeiro, Brazil. Brasil; No publicado.
14. Gehrke F., Schumaker T.S. Detection and molecular characterization of *Rickettsia* in humans, potential vectors and domestic animals of southeastern Brazil. No publicado.
15. Favacho A., Rozental T., Calic S., Scofield M., Lemos E.R. Fatal Brazilian spotless fever caused by *Rickettsia rickettsii* in a darker-skinned patient. 2011;44:395-6.
16. Pinter A., Labruna M. Isolation of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia bellii* in cell culture from the tick *Amblyomma aureolatum* in Brazil. 2006;1078:523-9.
17. Mazioli R., Maia N., Mafra C. Reemergence of Brazilian spotted fever in an old endemic area. No publicado.
18. Krawczak F., Nieri-Bastos F., Nunes F., Soares J., Moraes-Filho J., Labruna M. Rickettsial infection in *Amblyomma cajennense* ticks and capybaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) in a Brazilian spotted fever-endemic area. 2014;7:1-7.
19. Guedes E., Leite R.C., Pacheco R.C., Silveira I., Labruna M.B. *Rickettsia* species infecting *Amblyomma* ticks from an area endemic for Brazilian spotted fever in Brazil. *Rev Bras Parasitol Veterinária.* Diciembre de 2011;20(4):308-11.
20. Faccini-Martínez Á.A., Muñoz-Leal S., Acosta I.C.L., de Oliveira S.V., de Lima Duré A.Í., Cerutti C., et al. Confirming *Rickettsia rickettsii* as the etiological agent of

- 
- 
- lethal spotted fever group rickettsiosis in human patients from Espírito Santo state, Brazil. *Ticks Tick-Borne Dis.* Marzo de 2018;9(3):496-9.
21. Peniche-Lara G, Dzul-Rosado K, Zavala-Velázquez J, Zavala-Castro J. *Rickettsia rickettsii* from *Rhipicephalus sanguineus* in Yucatán, México. No publicado.
 22. Dzul-Rosado K, Peniche-Lara G, Tello-Martín R, Zavala-Velázquez J, Pacheco R de C, Labruna MB, et al. *Rickettsia rickettsii* isolation from naturally infected *Amblyomma parvum* ticks by centrifugation in a 24-well culture plate technique. *Open Vet J.* 2013;3(2):101-5.
 23. Zavala-Castro J., Zavala-Velázquez J., Walker D., Ruiz E., Laviada-Molina H., Olano J. Fatal human infection with *Rickettsia rickettsii*, Yucatán, México. 2006;12:672-4.
 24. Zavala-Castro J., Zavala-Velázquez J., Dzul-Rosado K. Molecular identification of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia felis* in ectoparasites from households of patients as a probable causal agent of unidentified febrile cases in Yucatan State, Mexico. No publicado.
 25. Oliveira K., Pinter A., Medina-Sánchez A., Boppana V., Wikel S., Saito T. *Amblyomma imitator* ticks as vectors of *Rickettsia rickettsii*, Mexico. 2010;16:1282-4.
 26. Eremeeva M., Zambrano M., Anaya L., Beati L., Karpathy S., Santos-Silva M. *Rickettsia rickettsii* in *Rhipicephalus* ticks, Mexicali, Mexico. *J Med Entomol.* 2011;48:418-21.
 27. Rivera-Paez F., Martins T., Ossa-Lopez P., Sampieri B., Camargo-Mathias M. Rickettsial infection in ticks (*Acari: Ixodidae*) of domestic animals in Colombia. No publicado.
 28. Londoño A., Díaz F., Rodas J. Third outbreak of rickettsiosis in the Department of Antioquia - Colombia. No publicado.
 29. Tribaldos M., Zaldivar Y., Bermúdez S., Samudio F., Mendoza Y., Martínez A.A., et al. Rocky Mountain spotted fever in Panama: a cluster description. *J Infect Dev Ctries.* 13 de octubre de 2011;5(10):737-41.
 30. Estripeaut D., Aramburú M., Sáez-Llorens X., Thompson H., Dasch G., Paddock C. Rocky Mountain Spotted Fever, Panama. 2007;13:1763-5.
 31. Faccini-Martínez A., Barreto C., Millán D., Valbuena E., Forero-Becerra E., Ramírez-Hernández A., et al. New molecular and serologic evidence of spotted fever group rickettsiae in Villeta, Colombia. No publicado.
 32. Kidd L., Hegarty B., Sexton D., Breitschwerdt E. Molecular Characterization of *Rickettsia rickettsii* Infecting Dogs and People in North Carolina. *Ann N Y Acad Sci.* 1 de octubre de 2006;1078(1):400-9.
 33. Campos S.D., Toma H., Machado C.S., Vanat N., Seabra E., Cunha N., et al. Spotted fever group rickettsiae in hard ticks (*Acari: Ixodidae*) collected from dogs in the surroundings of conservation unit areas in Brazil. No publicado.
- 

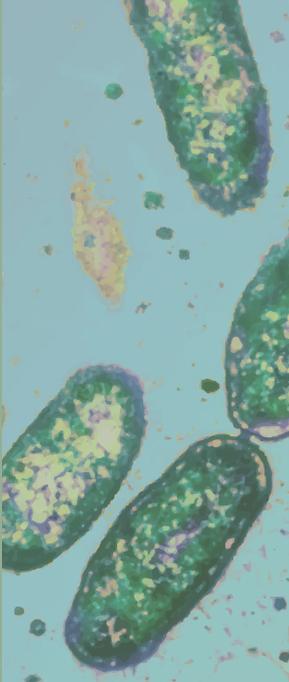
34. Gehrke F., Gazeta G., Souza E., Marrelli M., Schumaker T.S. Co-infestation of ectoparasites infected by *Rickettsia rickettsii* in dogs and horses in the state of Rio de Janeiro/Brazil. No publicado.
35. Gehrke F., Gilberto G., Eliana S., Marrelli M., Schumaker T.S. First detection of *Rickettsia rickettsii* in horses and hogs in Brazilian Spotted Fever focus in the state of Rio de Janeiro, Brazil. No publicado.
36. Berrada Z.L., Goethert H.K., Cunningham J., Telford S.R. *Rickettsia rickettsii* (Rickettsiales: Rickettsiaceae) in *Amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae) From Kansas. J Med Entomol. 1 de marzo de 2011;48(2):461-7.
37. Weller S.J., Baldrige G.D., Munderloh U.G., Noda H., Simser J., Kurtti T.J. Phylogenetic placement of rickettsiae from the ticks *Amblyomma americanum* and *Ixodes scapularis*. J Clin Microbiol. Mayo de 1998;36(5):1305-17.
38. Stromdahl E.Y., Jiang J., Vince M., Richards A.L. Infrequency of *Rickettsia rickettsii* in *Dermacentor variabilis* removed from humans, with comments on the role of other human-biting ticks associated with Spotted Fever Group Rickettsiae in the United States. Vector-Borne Zoonotic Dis. Julio de 2011;11(7):969-77.
39. Kakumanu M.L., Ponnusamy L., Sutton H.T., Meshnick S.R., Nicholson W.L., Apperson C.S. Development and validation of an improved PCR method using the 23S-5S intergenic spacer for detection of Rickettsiae in *Dermacentor variabilis* ticks and tissue samples from humans and laboratory animals. Fenwick BW, editor. J Clin Microbiol. Abril de 2016;54(4):972-9.
40. Niebylski M.L., Schruppf M.E., Burgdorfer W., Fischer E.R., Gage K.L., Schwan T.G. *Rickettsia peacockii* sp. nov., a new species infecting wood ticks, *Dermacentor andersoni*, in Western Montana. Int J Syst Bacteriol. 1 de abril de 1997;47(2):446-52.
41. Baldrige G.D., Burkhardt N.Y., Simser J.A., Kurtti T.J., Munderloh U.G. Sequence and expression analysis of the ompA Gene of *Rickettsia peacockii*, an endosymbiont of the Rocky Mountain wood tick, *Dermacentor andersoni*. Appl Environ Microbiol. 1 de noviembre de 2004;70(11):6628-36.
42. Wikswo M.E., Hu R., Metzger M.E., Eremeeva M.E. Detection of *Rickettsia rickettsii* and *Bartonella henselae* in *Rhipicephalus sanguineus* ticks from California. J Med Entomol. Enero de 2007;44(1):158-62.
43. Cunha N.C., Fonseca A.H., Rezende J., Rozental T., Favacho A.R.M., Barreira J.D., et al. First identification of natural infection of *Rickettsia rickettsii* in the *Rhipicephalus sanguineus* tick, in the State of Rio de Janeiro. Pesqui Veterinária Bras. Febrero de 2009;29(2):105-8.
44. Fournier P.E., Dumler J.S., Greub G., Zhang J., Wu Y., Raoult D. Gene sequence-based criteria for identification of new *Rickettsia* isolates and description of *Rickettsia heilongjiangensis* sp. nov. J Clin Microbiol. 1 de diciembre de 2003;41(12):5456-65.

- 
45. Barba J. Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas. *Rev Mex Patol Clin.* 2009;56:193-208.
46. Drexler N.A., Dahlgren F.S., Heitman K.N., Massung R.F., Paddock C.D., Behravesh C.B. National surveillance of spotted fever group Rickettsioses in the United States, 2008-2012. *Am J Trop Med Hyg.* Enero de 2016;94(1):26-34.
47. Karpathy S.E., Dasch G.A., Ereemeeva M.E. Molecular typing of isolates of *Rickettsia rickettsia* by use of DNA sequencing of variable intergenic regions. *J Clin Microbiol.* 1 de agosto de 2007;45(8):2545-53.
48. Souza C.E., Camargo L.B., Pinter A., Donalizio M.R. High seroprevalence for *Rickettsia rickettsii* in equines suggests risk of human infection in silent areas for the Brazilian Spotted Fever. Yu X, editor. *PLOS ONE.* 11 de abril de 2016;11(4):e0153303.
49. Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”. Febre Maculosa Brasileira. [Internet]. Citado el 5 de mayo de 2016. Recuperado de: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/zoo/fm_inc.htm
50. Martínez-Medina M.A., Alvarez-Hernández G., Padilla-Zamudio J.G., Rojas-Guerra M.G. Rocky Mountain spotted fever in children: clinical and epidemiological features. *Gac Med Mex.* abril de 2007;143(2):137-40.
51. Martín del Campo L., Asencio-Magdaleno A., Partida-Moreno P., Ramos-Rodríguez H. Primer reporte de infección por *Rickettsia rickettsii* en Guadalajara, México. *Med Int Mex.* 2010;26(2):183-5.
52. Hidalgo M., Sánchez R., Orejuela L., Hernández J., Walker D.H., Valbuena G. Prevalence of antibodies against spotted fever group rickettsiae in a rural area of Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* agosto de 2007;77(2):378-80.
53. Quintero-Vélez J.C., Hidalgo M., Rodas-González J.D. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. *Universitas Scientiarum* [Internet]. 2012;17. Recuperado de:<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=49923387009>
54. Bermúdez S.E., Lyons C.R., García G.G., Zaldívar Y.L., Gabster A., Arteaga G.B. Evidencia serológica de infecciones de *Rickettsia* en humanos provenientes de tres localidades de Panamá. *Biomédica* [Internet]. el 4 de septiembre de 2012 Citado el 7 de noviembre de 2018; 33(0). Recuperado de: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/831>
55. Souza C.E, Moraes-Filho J., Ogrzewalska M., Uchoa F.C., Horta M.C., Souza S.S.L., et al. Experimental infection of capybaras *Hydrochoerus hydrochaeris* by *Rickettsia rickettsii* and evaluation of the transmission of the infection to ticks *Amblyomma cajennense*. *Vet Parasitol.* Abril de 2009;161(1-2):116-21.
56. Labruna M.B. Ecology of *Rickettsia* in South America. *Ann N Y Acad Sci.* Mayo de 2009;1166(1):156-66.
- 

57. Melo A.L.T., de Aguiar D.M., Spolidorio M.G., Yoshinari N.H., Matushima E.R., Labruna M.B., et al. Serological evidence of exposure to tick-borne agents in opossums (*Didelphis* spp.) in the state of São Paulo, Brazil. *Rev Bras Parasitol Veterinária*. 7 de junio de 2016;25(3):348-52.
58. Horta M.C., Moraes-Filho J., Casagrande R.A., Saito T.B., Rosa S.C., Ogrzewalska M., et al. Experimental infection of opossums *Didelphis aurita* by *Rickettsia rickettsia* and evaluation of the transmission of the infection to ticks *Amblyomma cajennense*. *Vector-Borne Zoonotic Dis*. febrero de 2009;9(1):109-18.
59. Milagres B.S., Padilha A.F., Montandon C.E., Freitas R.N., Pacheco R., Walker D.H., et al. Spotted fever group *Rickettsia* in small rodents from areas of low endemicity for Brazilian Spotted Fever in the eastern region of Minas Gerais State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. Mayo de 2013;88(5):937-9.
60. Roux V., Fournier P.E., Raoult D. Differentiation of spotted fever group rickettsiae by sequencing and analysis of restriction fragment length polymorphism of PCR-amplified DNA of the gene encoding the protein rOmpA. *J Clin Microbiol*. Septiembre de 1996;34(9):2058-65.
61. Chan P.P., Lowe T.M. GtRNAdb: a database of transfer RNA genes detected in genomic sequence. *Nucleic Acids Res*. 1 de enero de 2009; 37 (Database): D93-7.
62. Policastro P., Hackstadt T. Transcriptional and translational control of *Rickettsia rickettsii* ompA and ompB measured by reporter gene activity. No publicado.
63. Rozental T., Ferreira M.S., Gomes R., Costa C.M., Barbosa P.R.A., Bezerra I.O., et al. A cluster of *Rickettsia rickettsii* infection at an animal shelter in an urban area of Brazil. *Epidemiol Infect*. Agosto de 2015;143(11):2446-50.
64. Fournier P-E., Roux V., Raoult D. Phylogenetic analysis of spotted fever group rickettsiae by study of the outer surface protein rOmpA. *Int J Syst Bacteriol*. 1 de julio de 1998;48(3):839-49.
65. Rodrigues de Mendonça A., Rozental T., Calic S.B., Scofield M.A.M., Lemos ERS de. Fatal Brazilian Spotless Fever caused by *Rickettsia rickettsia* in a dark-skinned patient. *Rev Soc Bras Med Trop*. Junio de 2011;44(3):395-6.
66. Anderson B.E., McDonald G.A., Jones D.C., Regnery R.L. A protective protein antigen of *Rickettsia rickettsii* has tandemly repeated, near-identical sequences. *Infect Immun*. Septiembre de 1990;58(9):2760-9.
67. Andersson J.O., Andersson S.G.E. Pseudogenes, junk DNA, and the dynamics of *Rickettsia* genomes. *Mol Biol Evol*. 1 de mayo de 2001;18(5):829-39.
68. Gilmore R.D., Joste N., McDonald G.A. Cloning, expression and sequence analysis of the gene encoding the 120 kD surface-exposed protein of *Rickettsia rickettsii*. *Mol Microbiol*. Noviembre de 1989;3(11):1579-86.

- 
69. Gueneau de Nova P. The tmRNA website: reductive evolution of tmRNA in plastids and other endosymbionts. *Nucleic Acids Res.* 1 de enero de 2004;32(90001):104D-108.
70. Ellison D.W., Clark T.R., Sturdevant D.E., Virtaneva K., Porcella S.F., Hackstadt T. Genomic comparison of virulent *Rickettsia rickettsia* Sheila Smith and avirulent *Rickettsia rickettsia* Iowa. *Infect Immun.* 1 de febrero de 2008;76(2):542-50.
71. Stothard D.R., Clark J.B., Fuerst P.A. Ancestral divergence of *Rickettsia bellii* from the Spotted Fever and Typhus groups of *Rickettsia* and antiquity of the genus *Rickettsia*. *Int J Syst Bacteriol.* 1 de octubre de 1994;44(4):798-804.
72. Weisburg W.G., Dobson M.E., Samuel J.E., Dasch G.A., Mallavia L.P., Baca O., et al. Phylogenetic diversity of the Rickettsiae. *J Bacteriol.* agosto de 1989;171(8):4202-6.
73. Anderson B.E., Regnery R.L., Carlone G.M., Tzianabos T., McDade J.E., Fu Z.Y., et al. Sequence analysis of the 17-kilodalton-antigen gene from *Rickettsia rickettsii*. *J Bacteriol.* Junio de 1987;169(6):2385-90.
74. Anderson B.E., Tzianabos T. Comparative sequence analysis of a genus-common rickettsial antigen gene. *J Bacteriol.* Septiembre de 1989;171(9):5199-201.
75. Rahman M.S. Functional analysis of secA homologues from rickettsiae. *Microbiology.* 1 de febrero de 2005;151(2):589-96.
76. Sumner J.W., Nicholson W.L., Massung R.F. PCR amplification and comparison of nucleotide sequences from the groESL heat shock operon of *Ehrlichia* species. *J Clin Microbiol.* Agosto de 1997;35(8):2087-92.
77. Vitorino L., Chelo I.M., Bacellar F., Ze-Ze L. Rickettsiae phylogeny: a multigenic approach. *Microbiology.* 1 de enero de 2007;153(1):160-8.
78. Lee S., Kakumanu M.L., Ponnusamy L., Vaughn M., Funkhouser S., Thornton H., et al. Prevalence of *Rickettsiales* in ticks removed from the skin of outdoor workers in North Carolina. *Parasit Vectors* [Internet]. Diciembre de 2014. Citado el 7 de noviembre de 2018; 7(1). Recuperado de:<http://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-014-0607-2>
79. Andersson S.G., Stothard D.R., Fuerst P., Kurland C.G. Molecular phylogeny and rearrangement of rRNA genes in *Rickettsia* species. *Mol Biol Evol.* 1 de julio de 1999;16(7):987-95.
80. Amiri H. Birth and death of orphan genes in *Rickettsia*. *Mol Biol Evol.* 27 de junio de 2003;20(10):1575-87.
81. Roux V., Raoult D., Sekeyova Z. Phylogeny of *Rickettsia* spp. inferred by comparing sequences of “gene D”, which encodes an intracytoplasmic protein. *Int J Syst Evol Microbiol.* 1 de julio de 2001;51(4):1353-60.
- 

82. Ngwamidiba M., Blanc G., Raoult D., Fournier P-E. Sca1, a previously undescribed paralog from autotransporter protein-encoding genes in *Rickettsia* species. *BMC Microbiol.* 20 de febrero de 2006;6:12.
83. Johnson S., Davenport K., Han S., Bruce D., Dasch G.A. *Rickettsia rickettsii* str. Hlp#2, complete genome. 2012.
84. Madan A., Fahey J., Helton E., Kettelman M., Rodríguez S., Sánchez E., et al. Complete Genome Sequence of *Rickettsia rickettsii*. No publicado.
85. Clark T.R., Noriega N.F., Bublitz D.C., Ellison D.W., Martens C., Lutter E.I., et al. Comparative genome sequencing of *Rickettsia rickettsia* strains that differ in virulence. Morrison RP, editor. *Infect Immun.* Abril de 2015;83(4):1568-76.
86. Johnson S., Sims D., Han S., Bruce D., Dasch G.A. *Rickettsia rickettsia* str. Hino, complete genome. 2012.
87. Johnson S., Munk A., Han S., Bruce D., Dasch G.A. *Rickettsia rickettsii* str. Hauke, complete genome. 2012.
88. Johnson S., Davenport K., Han S., Bruce D., Dasch G.A. *Rickettsia rickettsia* str. Arizona, complete genome. 2012.

A vertical strip on the left side of the page shows a microscopic view of several rod-shaped bacteria, likely Ehrlichia, with internal granules and a distinct cell wall. The background is a light blue-green color.

2

Detección del género *Ehrlichia* en fauna silvestre en América

Santiago Monsalve Buriticá¹, Hernán Padilla Cordero²
y César Rojano Bolaño³

Introducción

Los microorganismos del orden Rickettsiales son un grupo diverso de bacterias intracelulares obligadas que incluyen los géneros *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*, *Aegyptianella* y *Candidatus Neoehrlichia mikurensis* (1,2). Estos patógenos, algunos de ellos originados en animales silvestres, contribuyen al surgimiento e incremento de las enfermedades como una amenaza para la salud pública (3). Es así que ante la creciente emergencia y reemergencia de microorganismos (y sus vectores) provenientes de la fauna silvestre, resulta importante estudiar el papel que cumplen en el mantenimiento, transmisión y diseminación de agentes zoonóticos (4).

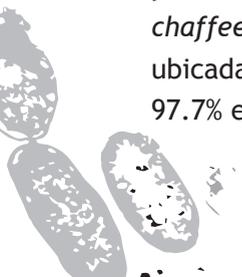
-
1. MVZ, MSc, DrSc (c). Docente investigador Corporación Universitaria Lasallista
 2. MVZ.
 3. MVZ, MSc. Fundación Cunaguaro.

Al adaptarse a las nuevas condiciones, los microorganismos pueden seguir transfiriéndose entre diferentes familias de animales silvestres sensibles o adaptados a la presencia de la enfermedad, lo que les permite continuar siendo transmisores clasificados como reservorios y generar epizootias en algunos casos con transmisión a humanos (5); esto hace que las enfermedades rickettsiales tengan un gran potencial zoonótico, cobrando vital importancia a nivel mundial. En la actualidad, las enfermedades transmitidas por vectores son ampliamente estudiadas en varios lugares del mundo y se ha logrado reconocer que no están circunscritas a determinadas regiones. Aunque sean característicamente focales, han sido detectadas en prácticamente cualquier lugar donde hayan sido investigadas.

En este sentido, la presente revisión pretende dar un acercamiento al conocimiento de la distribución de las enfermedades rickettsiales, específicamente los agentes clasificados taxonómicamente como microorganismos de la familia Anaplasmataceae (género *Ehrlichia*) y su relación con organismos reservorios silvestres en el continente americano. De igual manera, y para complementar el entendimiento de la circulación de estos patógenos, se hace referencia a ciertos reportes de detección publicados en otros continentes que facilitan la comprensión de estos microorganismos.

Género *Ehrlichia*

Ehrlichia es un género de microorganismos pertenecientes al subgrupo α -Proteobacteria, orden Rickettsiales, familia Anaplasmataceae. *Ehrlichia* spp. y agentes genéticamente similares han sido detectados en un sinnúmero de especies de macrovertebrados silvestres. Las bacterias ingresan a las células sanguíneas por fagocitosis y se alojan en vacuolas citoplasmáticas en donde se dividen hasta formar colonias de bacterias conocidas como mórulas, característica distintiva de este grupo de patógenos (figura 1). Los progresos en diagnóstico molecular han permitido avances en el desarrollo de análisis genéticos, indicando la verdadera posición filogenética de la mayoría de organismos del orden Rickettsiales, de tal manera que *E. canis*, *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. ruminantium*, *E. muris* y *E. mineirensis* han sido ubicadas dentro de un mismo género por presentar una similitud de al menos 97.7% en su secuencia genética del segmento 16S de ARNr (6).



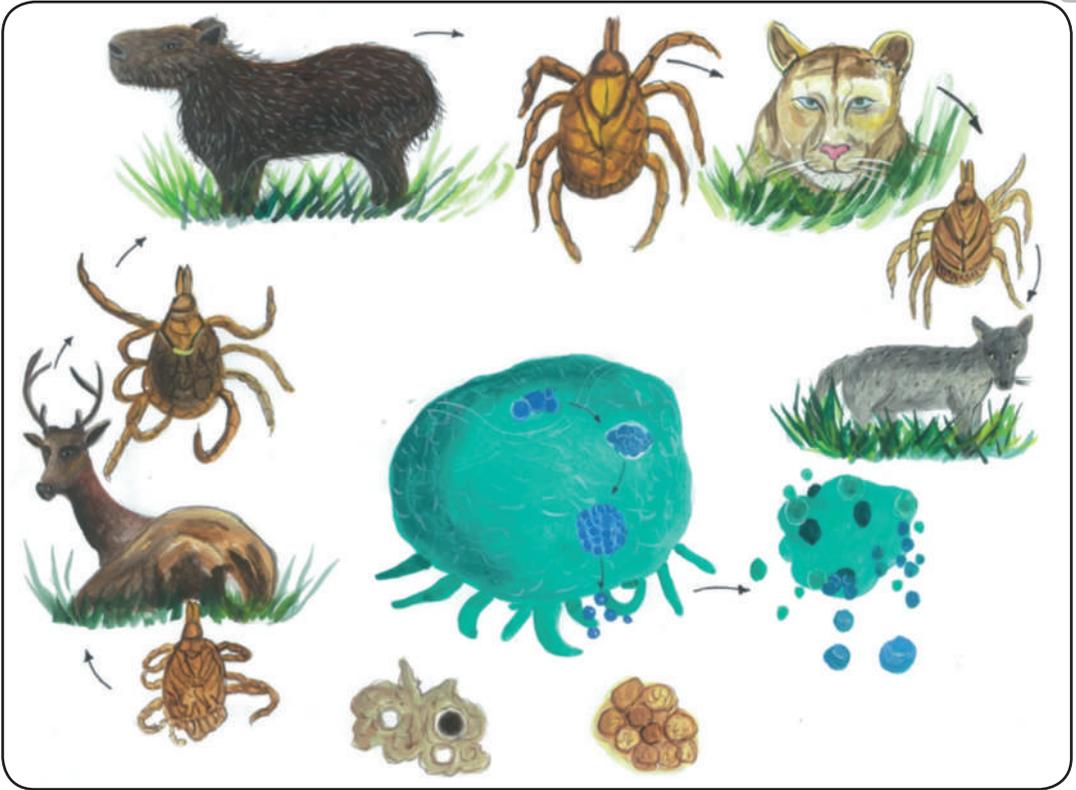


Figura 1. Ciclo de *Ehrlichia* spp. y su relación con la fauna silvestre hospedadora reportada en América. Algunas especies de garrapatas de la familia Ixodidae se consideran ectoparásitos hematófagos de anfibios, reptiles, aves y mamíferos, muchas de estas pueden transmitir *Ehrlichia* spp. entre animales silvestres gracias a la picadura. Los microorganismos, al adaptarse a las nuevas condiciones pueden seguir transfiriéndose entre diferentes familias de animales silvestres sensibles o adaptados volviéndose reservorios de patógenos (5).

Fuente: Hernán Padilla, 2018.

Ehrlichia canis

Ehrlichia canis fue la primera especie reconocida del género, y desde su descubrimiento en Argelia en 1935 por Donatien y Lestoquard, ha sido identificada en regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo como la causante de ehrlichiosis monocítica canina (CME, por sus siglas en inglés). Anteriormente denominada *Rickettsia canis*, cobró importancia durante la

guerra de Vietnam al causar la muerte de cientos de perros militares (7). Originalmente se consideró como agente exclusivo de caninos, sin embargo ya ha sido reportada en diferentes especies alrededor del mundo, y hoy en día se discute su importancia como agente con potencial zoonótico debido a la detección de su circulación en humanos de diferentes países (8,9).

Desde la década del setenta *Ehrlichia canis* ha sido encontrada en diferentes animales silvestres, tanto en aquellos considerados hospedadores como en sus ectoparásitos, y de igual manera por estudios de tipo experimental. El zorro común (*Vulpes vulpes*), de distribución holártica, ha sido una de las especies más investigadas y se le ha detectado en varias publicaciones la circulación de *Ehrlichia canis* (10-12); desde 1973 este cánido silvestre se ha considerado como un posible hospedador del microorganismo y se ha podido establecer que la bacteria podría ocasionar enfermedad leve con pocos cambios en los hemogramas (13).

Otros cánidos silvestres han sido identificados como portadores asintomáticos de *Ehrlichia canis*, ejemplo de esto es la detección del patógeno en el chacal de lomo negro (*Canis mesomelas*), chacal dorado (*Canis aureus syriacus*), zorro gris (*Urocyon cinereoargenteus*), zorro común americano (*Cerdocyon thous*) y perro venadero (*Speothos venaticus*). En estos macrovertebrados ha sido posible detectar el microorganismo o sus anticuerpos específicos (11-15).

Se cree que *Ehrlichia canis* o microorganismos genéticamente cercanos se encuentran en ejemplares silvestres de la familia Felidae, a los cuales se les ha podido diagnosticar serológicamente *Ehrlichia* spp. en Brasil. Un estudio demostró la presencia de anticuerpos contra el patógeno por medio de IFI en un ejemplar de Puma (*Puma concolor*) en condiciones *ex situ* (16) y también se ha demostrado la detección serológica en lince ibérico (*Lynx pardinus*) (17). Estudios moleculares en felinos silvestres en Brasil reportan la amplificación de fragmentos de los genes 16S rRNA y OMP-1 relacionados con este microorganismo rickettsial (18). En prociénidos se ha identificado a *Ehrlichia canis* por detección molecular e inmunodiagnóstica en mapaches (*Procyon lotor*) de Georgia (19). De manera experimental se ha establecido que ciertas especies de roedores silvestres podrían servir como reservorios de algunos rickettsiales, incluyendo a la especie mencionada (20), un ejemplo



de esto es un reporte en Estados Unidos sobre la circulación del género en roedores Sigmodontinos (21).

Ehrlichia chaffeensis

Ehrlichia chaffeensis fue descrita por primera vez en seres humanos en Estados Unidos como una nueva cepa de *Ehrlichia canis*. Estudios posteriores revelaron su verdadera etiología al ser aislada de un soldado de la armada de los Estados Unidos en Fort Chaffee, Arkansas, de donde tomó su nombre (22,23). A *Ehrlichia chaffeensis* se le atribuye ser el agente causal de la Ehrlichiosis monocítica humana (HME por sus siglas en inglés) la cual se caracteriza por presentar fiebre, malestar general y cefalea (6). Como principales reservorios naturales se han considerado algunas especies de cérvidos, principalmente el venado de cola blanca (*Odocoileus virginianus*) (24-26). A pesar que existen hallazgos serológicos en humanos documentados alrededor del mundo, el inmunodiagnóstico de *Ehrlichia chaffeensis* debe ser considerado con prudencia ya que el vector, la garrapata *Amblyomma americanum*, se encuentra restringido geográficamente. Es así que en ejemplares de venado de cola blanca nativos de diferentes países de América Latina donde no ha sido reportada la presencia de esta garrapata no se ha detectado dicho microorganismo (27). De igual manera, se ha reportado *Ehrlichia chaffeensis* en ciervos de los pantanos en Brasil (*Blastocerus dichotomus*) (28), en ciervo común (*Cervus elaphus*) (29), en coyotes (*Canis latrans*) (30), en mapaches (*Procyon lotor*) y en zarigüeyas (*Didelphis virginianus*) (24) en Estados Unidos. En primates prosimios (como *Lemur catta* y *Varecia variegata*) en condiciones *ex situ* en Estados Unidos se demostró un cuadro sintomatológico similar al humano (31). Finalmente, en Corea del Sur y China se han detectado en diversos roedores del género *Rattus* spp. diferentes secuencias de *Ehrlichia chaffeensis* (32,33).

Ehrlichia ewingii

Ehrlichia ewingii es el agente etiológico de la ehrlichiosis granulocítica canina (EGC) y humana (EGH). Este microorganismo fue reportado como causante de enfermedad en perros de Estados Unidos en 1971, pero sólo hasta 1985 se le consideró como una especie distinta a *Ehrlichia canis* (34,35). En 1999



se reportó el primer caso de ehrlichiosis granulocítica humana (36) y desde entonces se reporta constantemente *Ehrlichia ewingii* en Norteamérica, principalmente en el estado de Missouri (23). La primera especie clasificada como reservorio del microorganismo fue el venado de cola blanca (*Odocoileus virginianus*) en el año 2002 (37). A diferencia de las especies *Ehrlichia canis* y *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia ewingii* no ha sido reportada de manera extensa en fauna silvestre y se sigue considerando el principal vector para este agente la garrapata *Amblyomma americanum* (38).

Ehrlichia ruminantium

La cowdrosis o corazón de agua de los bovinos es una enfermedad que cursa con diversos síntomas entre los que destaca la hidropericarditis, tiene alta tasa de mortalidad de rumiantes y está principalmente localizada en el continente africano y en las islas del Caribe (39,40). Se ha demostrado la detección de *Ehrlichia ruminantium* en un gran número de especies silvestres especialmente en ungulados, rumiantes y roedores (39).

El conocimiento de la distribución regional de este microorganismo es muy importante y escaso en América, debido a que ha sido considerado un patógeno de origen endémico. Cada vez es más necesaria la evaluación de su propagación y el riesgo de la transmisión de las enfermedades entre animales domésticos y silvestres debido a movilización de ganado vacuno en conjunto con fauna asociada (como las garzas de la especie *Bubulcus ibis* y sus vectores) (41). De igual forma, es importante considerar los procesos de translocación de fauna y la comercialización de reptiles exóticos (42,43). Durante décadas, la enfermedad ha sido detectada en artiodáctilos africanos, incluyendo a las especies *Connochaetes gnou*, *Damaliscus pygargus*, *Syncerus caffer*, *Connochaetes taurinus*, *Taurotragus oryx*, *Giraffa camelopardalis*, *Tragelaphus strepsiceros* y *Hippotragus niger* (39). De igual forma, se ha diagnosticado en cérvidos no africanos como en *Odocoileus virginianus*, *Axis axis* y *Cervus timorensis* así como en algunas especies de manera experimental como en los roedores *Mastomys coucha* y *Rhabdomys pumilio* (39).

Por otro lado, *Ehrlichia ruminantium* ha sido detectada en caninos en África (44) y en humanos (45), siendo este agente considerado en la actualidad



como un microorganismo zoonótico, sin embargo su reporte sigue siendo cuestionado. El agente ha sido identificado en un sinnúmero de especies silvestres como leopardos, tortugas, gallinas de guinea y ferrets (hurones) sin presentación de sintomatología clínica (46). *Ehrlichia ruminantium* puede ser aislado en roedores infectados de manera experimental, y actualmente estos son utilizados como biomodelos en la investigación para el proceso de elaboración de vacunas (47). El rol de la fauna silvestre en la epidemiología de la enfermedad de corazón de agua todavía no ha sido elucidado completamente (48).

Ehrlichia muris

En 1983, en Japón, fue aislado un agente infeccioso que indujo esplenomegalia en un roedor silvestre (*Eothenomys kageus*) en condiciones de laboratorio. Años más tarde el agente fue identificado como miembro del género *Ehrlichia* basado en su morfología y comparaciones antigénicas (20); posteriormente, luego del análisis de las secuencias por medio de técnicas moleculares del gen ribosomal 16S, el microorganismo fue renombrado como *Ehrlichia muris* (49). La bacteria ha sido detectada en otros animales silvestres, como en la subespecie de ciervo yesu sika (*Cervus nippon yesoensis*) en Japón (50). En el año 2009 fue reportada la presencia de una nueva especie de *Ehrlichia* en Estados Unidos y clasificada como *Ehrlichia* cepa Wisconsin (51), fue descrita en humanos y hallada en garrapatas del género *Ixodes scapularis*, agente que fue detectado en el estado de Minnesota en un roedor de la especie *Peromyscus leucopus* de muestras obtenidas en el año 2010 (52). Finalmente en el año 2017 fue reclasificada como *Ehrlichia muris* subsp. *eaucloirensis* (53). Actualmente se discute en América la detección de diferentes microorganismos con similitud genética a este agente rickettsial, amplificado en animales domésticos y roedores (52,54).

Ehrlichia minasensis

En 2014 se publicó un estudio que proporcionaba una descripción de la primera infección natural molecularmente confirmada de una *Ehrlichia* en bovinos. El estudio concordaba con las secuencias detectadas de *Ehrlichia* sp. en bovinos de Canadá y garrapatas *Rhipicephalus microplus* de Brasil (55,56).



Este microorganismo se conoce en la actualidad como *Ehrlichia minasensis* y ha sido amplificado en venados mula de Canadá (*Odocoileus hemionus*) (57). *Rhipicephalus microplus* se considera el ectoparásito más común de diseminación de enfermedades de la familia Anaplasmataceae en rumiantes y cervidos, y podría hacer parte de la transmisión del microorganismo entre estos. La ocurrencia de detección de este agente en cérvidos y bovinos de la misma región en Canadá podría inferir la posibilidad de transmisión biológica entre estos hospedadores (57).

Conclusiones

Los microorganismos del género *Ehrlichia* tienen una incidencia enorme en la fauna doméstica siendo considerados, en el caso de *Ehrlichia canis*, como un agente de alta frecuencia de detección y afectación en perros de algunas regiones del trópico. La fauna silvestre puede ser hospedadora de un sinnúmero de microorganismos ehrlichiales o con similitud genética. Los cambios antrópicos sobre los ecosistemas faunísticos y el calentamiento global pueden generar una migración de sus vectores a zonas donde no habían sido previamente detectados. La vigilancia certera y oportuna de estos rickettsiales cobra mayor importancia en América debido a la pérdida y fragmentación de los hábitats naturales, el tráfico de fauna y la inclusión de especies exóticas consideradas invasoras. En la tabla 1 se presentan reportes de *Ehrlichia* en fauna silvestre en América y algunos a nivel global.

Tabla 1. Reportes de *Ehrlichia* en fauna silvestre en América, y algunos reportes de detección considerados relevantes a nivel global.

<i>Ehrlichia</i>	Especie involucrada	Posible vector involucrado, asociado o reportado en el estudio	País	Autores	Enfermedad o cambio hematológico – Unk: no demostrado, no reportado, no aplica	Examen clínico
<i>Ehrlichia canis</i>	<i>Vulpes vulpes (fulva)</i> , <i>Urocyon cinereoargenteus</i>	Estudio experimental	EUA	Huxoll, D; Amyx, H. 1973	Leve anemia y trombocitopenia	Extendido sanguíneo

<i>Ehrlichia canis</i>	<i>Vulpes vulpes</i>	<i>Xenopsylla cheopis</i> , <i>Ctenocephalides canis</i> , <i>Ctenocephalides felis</i> y <i>Cediopsylla inaequalis</i>	Italia	Torina, A et al. 2013	Unk	PCR
<i>Ehrlichia canis</i>	<i>Canis mesomelas</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> y <i>Haemaphysalis leachi</i>	Kenia	Price, Jet al. 1980	Unk	Extendido sanguíneo
<i>Ehrlichia spp</i>	<i>Puma concolor</i>	Unk	Brazil	Filoni, c et al. 2006	Unk	IFI
<i>Ehrlichia canis</i>	<i>Canis aureus syriacus</i>	Unk	Israel	Waner. T et al. 1999	Sin síntomas aparentes	IFI
<i>Ehrlichia spp.</i>	<i>Lynx pardinus</i>	Unk	España	Millan, J et al. 2008	Unk	ELISA
<i>Ehrlichia canis</i>	<i>Leopardus pardalis</i> , <i>Leopardus tigrinus</i> , <i>Leopardus margay</i> , <i>Puma concolor</i> , <i>Panthera onca</i> y <i>Herpailurus yagouaroundi</i>	Unk	Brazil	André, M et al. 2010	Unk	PCR, ELISA
<i>Ehrlichia canis</i>	<i>Eothenomys kageus</i>	Estudio experimental	Japón	Kawuahara, M et al. 1993	Unk	TEM, IFI
<i>Ehrlichia spp</i>	<i>Neotoma spp</i> y <i>Peromyscus spp.</i>	Unk	EUA	Nicholson, W et al. 1999	Unk	IFI
<i>Ehrlichia canis</i> , <i>Ehrlichia spp.</i>	<i>Cercdocyon thous</i> y <i>Speothos venaticus</i>	Unk	Brasil	André, M et al. 2012	Unk	PCR
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	<i>Procyon lotor</i>	<i>Dermacentor variabilis</i> , <i>Amblyomma americanum</i> , <i>Ixodes texanus</i> , <i>I. cookei</i> , el. <i>scapularis</i>	Georgia	Dugan, V et al. 2005	Unk	IFI PCR

<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	<i>Odocoileus virginianus</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	EUA	Yabsley, M et al. 2003, 2010	Unk	PCR
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	<i>Odocoileus virginianus</i>	Unk	Corea del Sur	Lee, M et al. 2008	Hematocrito ligeramente aumentado, conteo celular blanco ligeramente disminuido. Coinfección con <i>A. marginale</i>	PCR
<i>Ehrlichia sp.p</i>	<i>Hydrochoerus hydrochaeris</i>	Unk	Colombia	Monsalve, et al. 2017	Unk	PCR
<i>Ehrlichia spp.</i>	Familia <i>Cricetidae</i>	<i>Ixodes sp.</i> , <i>Amblyomma oblongoguttatum</i> , <i>Dermacentor nitens</i> y <i>R. Amblyomma coelebs</i>	Colombia	Cabrera, et al. 2017	Unk	PCR
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	<i>Blastocercus dichotomus</i>	<i>A. cajennense</i> , <i>A. triste</i> , <i>D. nitens</i> y <i>R. microplus</i>	Brazil	Machado, R et al. 2006	Unk	PCR
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	<i>Canis latrans</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	EUA	Kokan, A et al. 2000	Unk	PCR
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	<i>Procyon lotor</i> , <i>Didelphis virginianus</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	EUA	Lockhart, M et al. 1999	Unk	IFA
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	<i>Odocoileus hemionus</i>	Unk	EUA	Yabsley, M et al. 2005	Unk	IFA
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	<i>Lemur catta</i> y <i>Varecia variegata ex situ</i>	<i>Amblyomma americanum</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i> y <i>Dermacentor variabilis</i>	EUA	Williams, C et al. 2003	Anorexia, fiebre, letargia, linfadenopatías, trombocitopenia, linfopenia y neutropenia.	PCR
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	<i>Rattus spp.</i>	Unk	China	Gao, Y et al. 2000	Unk	PCR
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	<i>Cervus elaphus</i>	<i>Dermacentor albipictus</i>	EUA	Stoffel, R et al. 2000	Unk	PCR
<i>Ehrlichia ewingii</i>	<i>Odocoileus virginianus</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	EUA	Yabsley, M et al. 2002	Unk	PCR. IFA, extendido sanguíneo

<i>Ehrlichia</i> spp.	<i>Ursus americanus</i>	<i>Amblyomma americanum</i> , <i>Amblyomma maculatum</i> , <i>Dermacentor variabilis</i> / <i>Ixodes scapularis</i>	EUA	Skinner, D et al. 2017	Unk	PCR, IFA, ELISA, SNAP
<i>Ehrlichia ruminantium</i>	Cualquier especie de rumiante doméstico y silvestre	<i>Amblyommaspp.</i>	África, islas del caribe	Marcelino, I et al. 2017	Corazón de agua o cowdrosis, hidropericarditis	PCR, ELISA, IFI
<i>Ehrlichia muris</i>	<i>Eothenomys kageus</i>	<i>Haemaphysalis flava</i> e <i>Ixodes persulcatus</i>	Japón	Kawahara, M et al. 1993, 1999	Letargia, anorexia y esplenomegalia	PCR
<i>Ehrlichia muris</i>	<i>Cervus nippon yesoensis</i>	Unk	Japón	Tamamoto, C et al. 2007	Unk	PCR
<i>Ehrlichia muris subsp. eaucclairensis</i>	<i>Peromyscus leucopus</i>	<i>Ixodes scapularis</i>	EUA	Pritt, et al. 2011, 2017; Castillo, c et al. 2015	Unk	PCR
<i>E. minasensis</i>	<i>Odocoileus hemionus</i>	Unk	Canadá	Lovanov, V et al, 2010	Unk	PCR

* Unk: desconocido

Fuente: elaboración propia.

Referencias

1. Welinder-Olsson C., Kjellin E., Vaht K., Jacobsson S., Wennerås C. First case of human “*Candidatus neoehrlichia mikurensis*” infection in a febrile patient with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Microbiol. 2010;48(5):1956-9.
2. Kocher C., Morrison A.C., Leguia M., Loyola S., Castillo M., Gálvez H.A., et al. Rickettsial Disease in the Peruvian Amazon Basin. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(7):1-13.
3. Monsalve S., Mattar S., González M. Zoonosis transmitidas de animales silvestres y su impacto en las enfermedades emergentes y reemergentes. Rev MVZ Córdoba. 2009;14(2):1762-73.
4. Ruiz H., Escobedo F., Rebollar E., Barrera M. Mamíferos silvestres y sus patógenos zoonóticos. Biodiversidad y Desarrollo Humano en Yucatán. 2010;295-7.
5. Cabello C., Cabello F. Zoonosis con reservorios silvestres : Amenazas a la salud pública y a la economía. Rev Méd Chile. 2008;136:385-93.

6. Little S.E. Ehrlichiosis. En: Brisola C., editor. Arthropod Borne Diseases [Internet]. Springer, Cham.; 2017. p. 205-13. Recuperado de: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-13884-8>
7. Rikihisa Y., Ewing S.A., Fox J.C., Siregar A.G., Pasaribu F.H., Malole M.B. Analyses of *Ehrlichia canis* and a canine granulocytic *Ehrlichia* infection. J Clin Microbiol. 1992;30(1):143-8.
8. Perez M., Bodor M., Zhang C., Xiong Q., Rikihisa Y. Human infection with *Ehrlichia canis* accompanied by clinical signs in Venezuela. Ann N Y Acad Sci. 2006;1078:110-7.
9. Bouza-Mora L., Dolz G., Solórzano-Morales A., Romero-Zuñiga J.J., Salazar-Sánchez L., Labruna M.B., et al. Novel genotype of *Ehrlichia canis* detected in samples of human blood bank donors in Costa Rica. Ticks Tick Borne Dis. 2017;8(1):36-40.
10. Millán J., Proboste T., Fernández de Mera I.G., Chirife A.D., de la Fuente J., Altet L. Molecular detection of vector-borne pathogens in wild and domestic carnivores and their ticks at the human-wildlife interface. Ticks Tick Borne Dis [Internet]. 2016;7(2):284-90. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2015.11.003>
11. Ebani V.V., Verin R., Fratini F., Poli A., Cerri D. Molecular survey of *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia canis* in red foxes (*Vulpes vulpes*) from central Italy. J Wildl Dis [Internet]. 2011;47(3):699-703. Recuperado de: <http://www.jwildlifedis.org/doi/10.7589/0090-3558-47.3.699>
12. Torina A., Blanda V., Antoci F., Scimeca S., D'Agostino R., Scariano E., et al. A molecular survey of *Anaplasma* spp., *Rickettsia* spp., *Ehrlichia canis* and *Babesia microti* in foxes and fleas from Sicily. Transbound Emerg Dis. 2013;60(SUPPL.2):125-30.
13. Amyx L., Huxsoll L. Red and gray foxes, hosts potential reservoir for *Ehrlichia canis*. J Wildl Dis Vol 9, January, 1973. 1973;9:47-50.
14. Waner T., Baneth G., Strenger C., Keysary A., King R., Harrus S. Antibodies reactive with *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia phagocytophila* genogroup antigens and the spotted fever group rickettsial antigens, in free-ranging jackals (*Canis aureus syriacus*) from Israel. Vet Parasitol. 1999;82(2):121-8.
15. André M.R., Dumler J.S., Scorpio D.G., Teixeira R.H.F., Allegretti S.M., Machado R.Z. Molecular detection of tick-borne bacterial agents in Brazilian and exotic captive carnivores. Ticks Tick Borne Dis [Internet]. 2012;3(4):247-53. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2012.04.002>
16. Filoni C., Catão-Dias J.L., Bay G., Durigon E.L., Jorge R.S.P., Lutz H., et al. First evidence of feline Herpesvirus, Calicivirus, Parvovirus, and *Ehrlichia* exposure in brazilian free-ranging felids. J Wildl Dis [Internet]. 2006;42(2):470-7. Recuperado de: <http://www.jwildlifedis.org/doi/10.7589/0090-3558-42.2.470>
17. Millán J., Candela M.G., Palomares F., Cubero M.J., Rodríguez A., Barral M., et al. Disease threats to the endangered Iberian lynx (*Lynx pardinus*). Vet J. 2009;182(1):114-24.

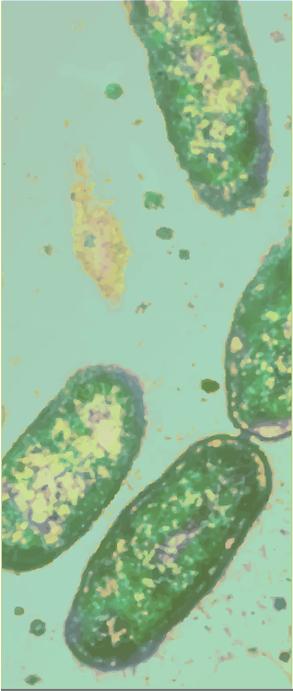
18. André M.R., Adania C.H., Machado R.Z., Allegretti S.M., Felipe P.A.N., Silva K.F., et al. Molecular and serologic detection of *Ehrlichia* spp. in endangered Brazilian wild captive felids. J Wildl Dis [Internet]. 2010;46(3):1017-23. Recuperado de: <http://www.jwildlifedis.org/doi/10.7589/0090-3558-46.3.1017>
19. Dugan V.G., Gaydos J.K., Stallknecht D.E., Little S.E., Beall A.D., Mead DG, et al. Detection of *Ehrlichia* spp. in raccoons (*Procyon lotor*) from Georgia. Vector-Borne & Zoonotic Diseases. 2005; 5(2):162-71.
20. Kawahara M., Suto C., Rikihisa Y., Yamamoto S., Tsuboi Y. Characterization of ehrlichial organisms isolated from a wild mouse. J Clin Microbiol. 1993;31(1):89-96.
21. Pritt B.S., Sloan L.M., Johnson D.K.H., Munderloh U.G., Paskewitz S. M., McElroy K. M., et al. Serologic evidence of infection with *Ehrlichia* spp. in wild rodents (*Muridae: Sigmodontinae*) in the United States. J Clin Microbiol. 1998;36(3):695-700.
22. Anderson B.E., Dawson J.E., Jones D.C., Wilson K.H. *Ehrlichia chaffeensis*, a new species associated with human ehrlichiosis. J Clin Microbiol. 1991;29(12):2838-42.
23. Dolz G., Ábrego L., Romero L., Campos L., Bouza L., Jiménez A. Ehrlichiosis y anaplasmosis en Costa Rica. Acta Med Costarric [Internet]. 2013;55(Supplement 1):34-40. Recuperado de:http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022013000400008&nrm=iso
24. Lockhart J.M., Davidson W.R., Stallknecht D.E., Dawson J.E., Little S.E. Natural history of *Ehrlichia chaffeensis* (*Rickettsiales: Ehrlichieae*) in the piedmont physiographic province of Georgia. J Parasitol [Internet]. 1997;83(5):887. Recuperado de: <http://www.jstor.org/stable/3284284?origin=crossref>
25. Lee M., Yu D., Yoon J., Li Y., Lee J., Park J. Natural co-infection of *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma bovis* in a deer in South Korea. J Vet Med Sci. 2009;71:101-3.
26. Yabsley M.J., Dugan V.G., Stallknecht D.E., Little S.E., Lockhart J.M., Dawson J.E., Davidson W.R. Evaluation of a prototype *Ehrlichia chaffeensis* surveillance system using white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) as natural sentinels. Vector-Borne Zoonotic Dis. 2003;3(4):195-207.
27. Machado M., Rodríguez S., Poches R.A., Ramos E., Monsalve S. Detección molecular de microorganismos de la familia *Anaplasmataceae* en cérvidos y sus garrapatas provenientes de las regiones Orinoquía y Caribe, Colombia. Rev Colomb Ciencias Pecu. 2017;30(Supl):305-6.
28. Machado R.Z., Duarte J.M.B., Dagnone A.S., Szabó M.P.J. Detection of *Ehrlichia chaffeensis* in Brazilian marsh deer (*Blastocerus dichotomus*). Vet Parasitol. 2006;139(1-3):262-6.
29. Ewing S.A., Boughan K., Johnson G.C., Stoffel R.T., Stich R.W. Detection of *Ehrlichia chaffeensis* in a naturally infected elk (*Cervus elaphus*) from Missouri, USA. JMM

Case Reports [Internet]. 2015;2(1). Recuperado de: <http://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmmcr/10.1099/jmmcr.0.000015>

30. Kocan A., Levesque G.C., Whitworth L.C., Murphy G.L., Ewing S.A., Barker R.W. Naturally occurring *Ehrlichia chaffeensis* infection in coyotes from Oklahoma. *Emerg Infect Dis.* 2000;6(5):477-80.
31. Williams C.V., Van Steenhouse J.L., Bradley J.M., Hancock S.I., Hegarty B.C., Breitschwerdt E.B. Naturally occurring *Ehrlichia chaffeensis* infection in two prosimian primate species: ring-tailed lemurs (*Lemur catta*) and ruffed lemurs (*Varecia variegata*). *Emerg Infect Dis.* 2002;8(12):1497-500.
32. Gao Y., Zhang X., Cao W., Zhang P., Chen Z., Fang L., Yang H. Detection of *Ehrlichia chaffeensis* in ticks and rodents using semi-nested PCR. *Chinese J Zoonoses.* 2000;16(3):25-8.
33. Yabsley M.J. Natural History of *Ehrlichia chaffeensis*: Vertebrate hosts and tick vectors from the United States and evidence for endemic transmission in other countries. *Vet Parasitol.* 2010;167(2-4):136-48.
34. Ewing S.A., Roberson W.R., Buckner R.G.H.C. A new strain of *Ehrlichia canis*. *J Am Vet Med Assoc.* 1971;159:1771-4.
35. Stockham S.L. Canine granulocytic ehrlichiosis in dogs from central Missouri: a possible cause of polyarthritis. *Vet Med Rev.* 1985;6:3-5.
36. Buller R.S., Arens M., Hmiel S.P., Paddock C.D., Sumner J.W., Rikihisa Y., et al. *Ehrlichia ewingii*, a Newly Recognized Agent of Human Ehrlichiosis. *N Engl J Med.* 1999;341(3):148-55.
37. Yabsley M.J., Varela A.S., Tate C.M., Dugan V.G., Stallknecht D.E., Little S.E., et al. *Ehrlichia ewingii* infection in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *Emerg Infect Dis.* 2002; 8(7): 668-71.
38. Wright C.L., Gaff H.D., Hynes W.L. Prevalence of *Ehrlichia chaffeensis* and *Ehrlichia ewingii* in *Amblyomma americanum* and *Dermacentor variabilis* collected from southeastern Virginia, 2010-2011. *Ticks Tick Borne Dis.* 2014; 5(6): 978-82.
39. Peter T.F., Burrige M.J., Mahan S.M. *Ehrlichia ruminantium* infection (heartwater) in wild animals. *Trends Parasitol.* 2002; 18(5) :214-8.
40. Dumler J.S., Barbet A.F., Bakker C.P., Dasch G.A., Palmer G.H., Ray S.C., et al. Reorganization of gene in families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, description of six new species combinations and designation. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001; 51(2001): 2145-65.
41. Barré N., Uilenberg G. Spread of parasites transported with their hosts: case study of two species of cattle tick. *Rev Sci Tech.* 2010; 29(1): 149-60, 135-47.

- 
42. Burridge M.J., Simmons L.A., Allan S.A. Introduction of potential heartwater vectors and other exotic ticks into Florida on imported reptiles. *J Parasitol.* 2000; 86(4):700-4.
43. Burridge M.J., Simmons L.A., Simbi B.H., Peter T.F., Mahan S.M. Evidence of *Cowdria ruminantium* Infection (Heartwater) in *Amblyomma sparsum* Ticks found on tortoises imported into Florida. *J Parasitol.* 2016; 86(5): 1135-6.
44. Allsopp M.T.E.P., Allsopp B.A. Novel *Ehrlichia* genotype detected in dogs in South Africa. *J Clin Microbiol.* 2001;39(11):4204-7.
45. Allsopp M.T., Louw M., Meyer E.C. *Ehrlichia ruminantium*: an emerging human pathogen? *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1063: 358-60.
46. Marcelino I., Holzmüller P., Stachurski F., Rodrigues V., Vachiéry N. *Ehrlichia ruminantium*: The causal agent of heartwater. En: *Rickettsiales: Biology, Molecular Biology, Epidemiology, and Vaccine Development.* 2016. p. 241.
47. Simbi B.H., Bowie M.V., McGuire T.C., Barbet A.F., Mahan S.M. Evaluation of *E. ruminantium* genes in DBA/2 mice as potential DNA vaccine candidates for control of heartwater. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1078: 424-37.
48. Van Vuuren M., Penzhorn B.L. Geographic range of vector-borne infections and their vectors: the role of African wildlife. *Rev Sci Tech l'OIE [Internet].* 2015;34(1):139-49.
49. Wen B., Rikihisa Y., Mott J., Fuerst P., Kawahara M., Suto C. *Ehrlichia muris* sp. nov., identified on the basis of 16S rRNA base sequences and serological, morphological, and biological characteristics. *Int J Syst Bacteriol.* 1995;45(2):250-4.
50. Tamamoto C., Seino N., Suzuki M., Kaji K., Takahashi H., Inokuma H. Detection of *Ehrlichia muris* DNA from sika deer (*Cervus nippon yesoensis*) in Hokkaido, Japan. *Vet Parasitol.* 2007;150(4):370-3.
51. Pritt B.S., Sloan L.M., Johnson D.K., Munderloh U.G., Paskewitz S.M., McElroy K.M., et al. Emergence of a new pathogenic *ehrlichia* species, Wisconsin and Minnesota, 2009. *N Engl J Med.* 2011;365(5):422-9.
52. Castillo C.G., Eremeeva M.E., Paskewitz S.M., Sloan L.M., Lee X., Irwin W.E., et al. Detection of human pathogenic *Ehrlichia muris*-like agent in *Peromyscus leucopus*. *Ticks Tick Borne Dis [Internet].* 2015;6(2):155-7. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2014.11.006>
53. Pritt B.S., Allerdice M.E.J., Sloan L.M., Paddock C.D., Munderloh U.G., Rikihisa Y., et al. Proposal to reclassify *Ehrlichia muris* as *Ehrlichia muris* subsp. *Muris* subsp. nov. and description of *Ehrlichia muris* subsp. *eaucلائrensensis* subsp. nov., a newly recognized tick-borne pathogen of humans. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2017;67(7):2121-6.
54. Karpathy S.E., Allerdice M.E., Sheth M., Dasch G.A., Levin M.L. Co-Feeding Transmission of the *Ehrlichia muris*-like agent to mice (*Mus musculus*). *Vector-Borne Zoonotic Dis.* 2016;16(3):145-50.
- 

55. Aguiar D.M., Ziliani T.F., Zhang X., Melo A.L.T., Braga Í.A., Witter R., et al. A novel *Ehrlichia* genotype strain distinguished by the TRP36 gene naturally infects cattle in Brazil and causes clinical manifestations associated with ehrlichiosis. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2014;5(5):537-44. Recuperado de:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2014.03.010>
56. Bayry J. Emerging and Re-emerging Infectious Diseases of Livestock. *Emerg Re-emerging Infect Dis Livest*. 2017;(February):1-449.
57. Lobanov V.A., Gajadhar A.A., Al-Adhami B., Schwantje H.M. Molecular study of free-ranging mule deer and white-tailed deer from British Columbia, Canada, for evidence of *Anaplasma* spp. and *Ehrlichia* spp. *Transbound Emerg Dis*. 2012;59(3):233-43.



3

Doxiciclina hiclato, formulaciones de liberación controlada y cromatografía líquida de alta resolución para su detección en plasma

Elsa Cristina Mazabel Riera¹
y Santiago Monsalve Buriticá²

Resumen

La administración oral de doxiciclina para el tratamiento de ehrlichiosis canina monocítica (ECM) puede generar múltiples efectos adversos en caninos. Los beneficios de la liberación controlada de fármacos incluyen el mantenimiento de la concentración sérica del fármaco a un nivel terapéutico óptimo durante un intervalo de tiempo prolongado y, por consiguiente, una posible mejora del cumplimiento de la administración de fármacos. En el caso de formulaciones de liberación controlada es necesario realizar ensayos *in vitro* (Celdas de Franz), así como también *in vivo* (estudios farmacocinéticos) para analizar su comportamiento. La

-
1. MV. Egresada de la Corporación Universitaria Lasallista. Grupo de Investigación en Medicina Veterinaria – GIVET.
 2. MV, MSc, DrSc(c). Docente Investigador Corporación Universitaria Lasallista. Grupo de Investigación en Medicina Veterinaria – GIVET.

absorción, distribución y eliminación de la doxiciclina dependen de múltiples factores. Se han utilizado varios métodos para determinar concentraciones de doxiciclina en tejidos biológicos que incluyen técnicas microbiológicas, fluorimétricas, cromatografía gas-líquido, cromatografía en capa delgada, técnicas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), técnicas espectrofotométricas de masas y electroforesis capilar. Sin embargo, la técnica con HPLC es una de las más usadas ya que tiene una alta sensibilidad, especificidad y velocidad de detección.

Palabras clave: Tetraciclinas, ehrlichiosis monocítica canina, HPLC, liberación controlada de medicamentos, doxiciclina.

Introducción

Las tetraciclinas han sido utilizadas ampliamente desde su descubrimiento en 1953 cuando fue comercializada por primera vez por Laboratorios Lederle®. Durante muchos años, la tetraciclina fue la primera opción en el tratamiento sistémico del acné en pacientes humanos (1). Con el tiempo las dificultades que representaba la ingesta de 4 dosis al día, y la necesidad de tomarla en ayunas para que cumpliera un buen efecto bacteriostático, llevó al desarrollo de antibióticos sintéticos de la familia de las tetraciclinas, empezando con el desarrollo de la doxiciclina en 1967 (2). La doxiciclina es un antibiótico semisintético de la familia de las tetraciclinas (3-6) que se caracteriza por tener actividad frente a una amplia gama de microorganismos Gram positivos y Gram negativos (6-8). La doxiciclina es considerada un antibiótico de segunda generación (9). En términos de estructura se pueden distinguir de las originales tetraciclinas por sustituciones en las posiciones 5 y 6 (figura 1).

Aunque estas sustituciones causan pocas variaciones en las propiedades bacteriostáticas, sí cambian sus propiedades fisicoquímicas (9). En particular, su lipofilia es bastante diferente a la de las tetraciclinas, la doxiciclina tiene un coeficiente de partición más alto (0.63) en comparación con las tetraciclinas (0.102). La mayor lipofilia le permite un mayor paso por las membranas biológicas, lo que le facilita la penetración en los tejidos corporales (2,3,9,10). La doxiciclina es el tratamiento de elección para múltiples infecciones

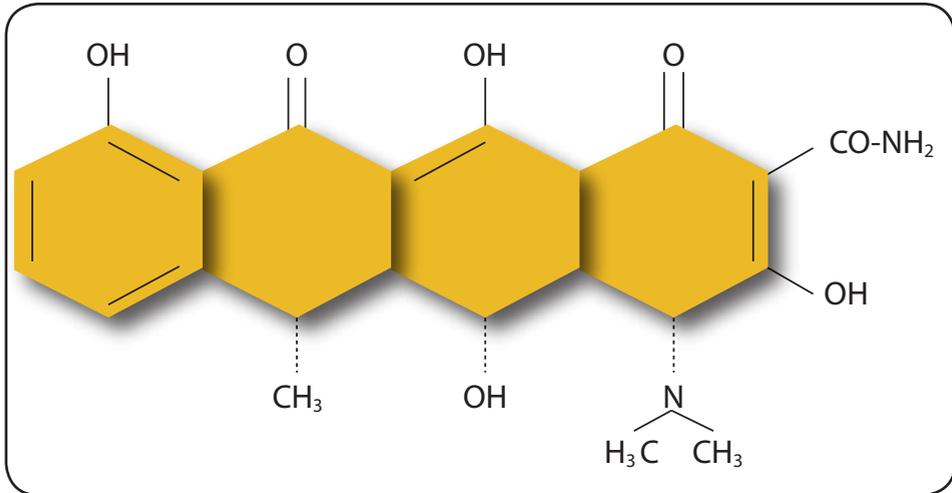


Figura 1. Estructura química de la doxiciclina.

Fuente: elaboración propia.

rickettsiales (7,8,11) incluyendo *Ehrlichia canis*, agente de la ehrlichiosis monocítica canina (12,13). A pesar de ser el tratamiento de elección para esta enfermedad en pacientes caninos, su uso ha sido cuestionado debido a la presencia constante de efectos adversos cuando se suministra de manera oral pues requiere una administración prolongada para cumplir con la totalidad del protocolo terapéutico (4,8,14). No obstante, las formulaciones de liberación controlada de doxiciclina (como la microencapsulación) pueden reducir estos efectos adversos y mejorar la eficacia del antibiótico durante largos períodos de tratamiento (4,15). En el caso de formulaciones nuevas, es necesario realizar ensayos *in vitro* para analizar su comportamiento así como también ensayos farmacocinéticos comparativos *in vivo* entre formulaciones, con el fin de aclarar las diferencias en los procesos de absorción y disposición que puedan subyacer (16). Adicionalmente, para llevar a cabo el desarrollo de estos ensayos se requiere en primera instancia un método analítico sensible que sea capaz de determinar concentraciones bajas de fármacos en muestras pequeñas (6), siendo la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) la más adecuada ya que tiene una sensibilidad, especificidad y velocidad de determinación de ensayos muy alta (7,17) (figura 2).

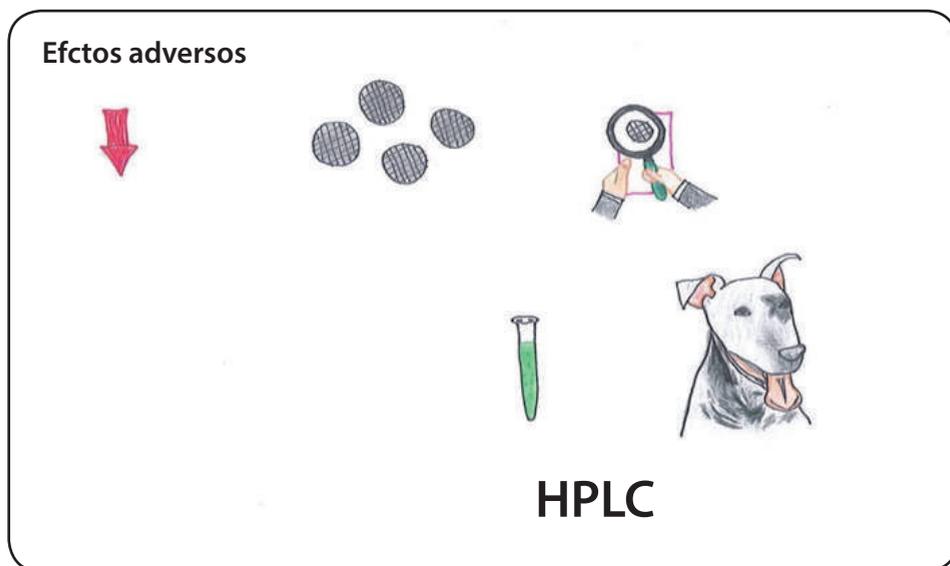


Figura 2. Con la finalidad de disminuir los efectos adversos que causa la administración oral de doxiciclina se han desarrollado las formulaciones de liberación controlada como los microencapsulados. Al tratarse de nuevas formulaciones es necesario analizarlas, para ello resulta útil la realización de ensayos *in vitro/in vivo*, siendo el método más sensible para analizar la doxiciclina el HPLC.

Fuente: elaboración propia.

Características de la doxiciclina

La doxiciclina es un antibiótico de segunda generación de la familia de las tetraciclinas (3,5,6) que se caracteriza por ser un isómero estructural de esta (8,18) ya que puede distinguirse de la original por una diferencia estructural en la posición 5 y 6 (9). Tiene un amplio espectro de actividad contra una amplia variedad de microorganismos Gram positivos y Gram negativos, incluyendo Rickettsiales, Chlamydiales y Micoplasmas, ejerciendo un efecto bacteriostático sobre estas al acoplarse con gran afinidad a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano de manera que impide la unión del sitio aminoacil del ácido ribonucleico de transferencia a la subunidad 30S ribosomal, paralizando la incorporación de aminoácidos durante la síntesis proteica (19-22). Se describe a su vez como el tratamiento de elección contra bacterias del orden Rickettsiales (3,6,12). Este antibiótico también se incluye en la resolución de

microorganismos de importancia médico veterinario, uno de los más comunes comprende a la especie *Ehrlichia canis*, la cual afecta principalmente a los monocitos en ejemplares caninos (23) (figura 3).

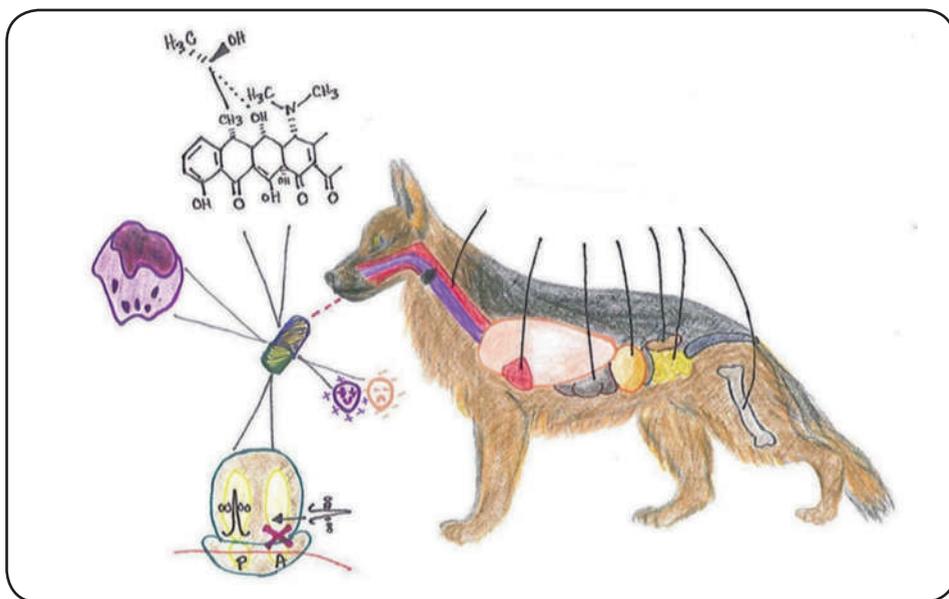


Figura 3. La doxiciclina es un isómero estructural de la tetraciclina. Actúa como un bacteriostático que se acopla con gran afinidad a la porción aminoacil de la subunidad 30s ribosomal impidiendo la unión del ARNt a este sitio. Tiene efecto sobre una amplia gama de microorganismos Gram positivos y Gram negativos. A pesar de ser el tratamiento de elección en la ehrlichiosis canina, su uso ha sido cuestionado debido a la presencia de efectos adversos cuando es administrado oralmente (esofagitis, efectos cardiovasculares, irritación gástrica, alteraciones digestivas, capacidad para fijar el calcio, efectos tóxicos en células renales y hepáticas cuando se administra en altas dosis).

Fuente: elaboración propia.

La forma farmacéutica más común de la doxiciclina en caninos para administración oral es la tableta, siendo la doxiciclina hiclato el principal compuesto utilizado; sin embargo, han sido reportados efectos secundarios debido a su propiedad irritante sobre el tracto gastrointestinal (14). Dentro de los efectos indeseables principalmente se reporta el vómito, la irritación gástrica

y la esofagitis (4,24). Debido a un alto acople a las proteínas plasmáticas es requerido administrar en altas concentraciones el medicamento con el fin de asegurar una terapéutica adecuada (se describen estos efectos como dependientes de la dosis) (20). Adicionalmente se reportan alteraciones de la microflora intestinal, efectos cardiovasculares, como arritmias cardiacas, depósito en el tejido óseo y capacidad para fijar el calcio (lo cual produce decoloración dental por defectos del esmalte), retardo en el crecimiento y efectos tóxicos sobre las células hepáticas y renales cuando el antibiótico es suministrado en altas dosis (25) (figura 3).

Formulaciones de liberación controlada

En las últimas décadas se ha dado un creciente interés en la industria farmacéutica veterinaria por el desarrollo de formulaciones de liberación controlada de doxiciclina ya que estos podrían reducir los efectos adversos y mejorar la eficacia durante largos períodos de tratamiento (26,27). Dentro de estas se incluyen formulaciones enterales y parenterales de acción prolongada (4,5,26,28,29). Entre las formulaciones enterales se describe la microencapsulación (sistema de administración de micropartículas) como uno de los sistemas de suministro de fármacos prometedores ya que permite la distribución de los mismos a una velocidad controlada durante un periodo de tiempo. Los microencapsulados se componen de un biopolímero (ya sea natural o sintético) que luego de ser mezclado adecuadamente puede encapsular un fármaco de tal manera que el agente activo se libere del material de una forma prediseñada. Se afirma que estos sistemas basados en partículas para la administración de fármacos tienen una biodisponibilidad mejorada, una respuesta terapéutica predecible, mayor eficacia y seguridad, un perfil de liberación controlado y prolongado de fármacos a dosis menores (15).

Los estudios farmacocinéticos son una herramienta útil para evaluar las propiedades de las formas de dosificación desarrolladas después de su administración *in vivo* (6). Dentro de los ensayos *in vitro* para evaluar las formulaciones de liberación controlada se ha planteado el uso de celdas de Franz con el fin de garantizar la confiabilidad y seguridad de los resultados en los ensayos clínicos obtenidos *in vivo*. Las celdas de Franz representan desde su desarrollo





en 1975 uno de los principales métodos utilizados para evaluar la penetración transepitelial y, a partir de los últimos años, la liberación de fármacos. Esta metodología constituye un sistema compuesto por dos cámaras, una donadora y otra aceptora, separadas por una membrana de origen animal, humana o sintética que permite evaluar la difusión de moléculas biológicamente activas de una cámara a otra (30). Shanmuganathan y colaboradores (31) utilizaron un modelo de difusión con celdas de Franz como parte de un estudio *in vitro* para la preparación y caracterización de microsferas de quitosano para la liberación de doxiciclina, con el cual lograron definir el sistema de dosificación relativo a la absorción percutánea del fármaco (31).

Farmacocinética

Los perfiles de liberación *in vivo* han sido descritos en estudios farmacocinéticos. Cuando es administrado uno o más medicamentos se deben considerar los niveles plasmáticos alcanzados por medio de perfiles farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación), estos parámetros en su conjunto determinan una curva concentración-tiempo (32). El proceso de absorción comprende los mecanismos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, su disolución, la entrada al organismo desde el lugar de administración, los mecanismos de transporte y la eliminación presistémica, así como las características de cada vía de administración, la velocidad, la cantidad con que el fármaco accede a la circulación y los factores que pueden alterarla (33). La doxiciclina por tener un coeficiente de partición alto cuenta con una mayor solubilidad en lípidos, lo que explica su absorción superior en comparación con otras tetraciclinas después de la administración oral, característica útil para una buena distribución del fármaco hacia los tejidos (a excepción del líquido cefalorraquídeo) (2,3,9,10,34). La doxiciclina presenta una mayor absorción por vía oral con rangos que oscilan entre el 90% y el 100% de biodisponibilidad debido a su alta liposolubilidad, sin embargo, esto puede tener como inconveniente la unión en mayor medida a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (35), en comparación con otras tetraciclinas (36). La unión oscila entre el 82 y el 93% (37) lo cual podría representar un problema pues los fármacos que se fijan fácilmente a las proteínas no penetran igual que los que tienen una unión menor, esto podría



inferir una actividad reducida puesto que solo la fracción libre puede actuar en su objetivo (38). Por ello, para poder mantenerse con concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) se requiere la administración de dosis consideradas altas y de manera constante (que podrían conllevar a efectos indeseados) para que se ejerza una acción bacteriostática. También se ha asociado a la unión con transferrina en su fracción β -globulina en humanos (39). Desde el punto de vista terapéutico, una alta biodisponibilidad no siempre es lo más apropiado ya que una mayor absorción podría asociarse con un incremento en la aparición de efectos adversos, y, como premisa farmacocinética, lo deseable de un fármaco es que mantenga niveles séricos adecuados durante tiempos prolongados (33).

En general, las tetraciclinas en disolución suelen ser más estables frente al pH ácido y en su mayoría se comportan como anfóteros, por lo tanto, pueden actuar como aniones (formando sales de sodio) o como cationes (como clorhidratos) (36). La absorción ocurre principalmente en el intestino delgado superior (34). La dieta puede producir interacción con las tetraciclinas por la formación de precipitados insolubles que pueden llegar a causar una reducción en la cantidad del antibiótico que se absorbe (por cationes divalentes tales como Ca^{+2} , Mg^{+2} y Fe^{+2}) (36). A pesar de esto y a diferencia de otras tetraciclinas, ha sido reportado que la doxiciclina puede tener un efecto poco significativo en la formación de dichos precipitados por la propiedad quelante propia de estos iones luego de un tratamiento en conjunto con la ingesta de alimentos. Los cationes divalentes son elementos considerados bajos en la dieta y en consecuencia la interacción con las tetraciclinas no ha sido considerada representativa (33,34,40). No obstante, se ha reportado que algunos parámetros farmacocinéticos como la biodisponibilidad y el área bajo la curva (AUC) podrían verse afectados hasta un 20% cuando el antibiótico es suministrado en conjunto con los alimentos (35,37,41), lo cual podría ser un inconveniente gracias a la posibilidad de no cumplir con las concentraciones mínimas inhibitorias en la gama de patógenos sensibles.

Respecto a la distribución, la cinética de absorción cuantifica la entrada de fármaco en la circulación sistémica y engloba los procesos de liberación del fármaco de su forma farmacéutica, disolución, absorción propiamente dicha y eliminación presistémica, incluyendo el estudio de la velocidad de absorción, de la cantidad absorbida y de los factores que la alteran (33). En términos generales luego de empezar el proceso de absorción de doxiciclina se pueden encontrar trazas en sangre después de 15 minutos de adminis-



tración oral (9) con un volumen de distribución de 0.7 l/Kg en promedio, y con una concentración máxima (C_{max}) detectable entre las 2 y 3 horas después de ser administrada (37). Las características lipofílicas y el alto volumen de distribución de la doxiciclina en ejemplares caninos facilitan una amplia distribución por todo el organismo que permite la acumulación de estas sustancias en diversos tejidos (20). La doxiciclina es clasificada como fármaco de acción prolongada por presentar un largo tiempo de vida media con una semivida promedio de 10.36 h en perros (42) y entre 16 a 18 horas en humanos (20,34,43).

La eliminación de la doxiciclina se realiza principalmente a través de la bilis, a diferencia de las otras tetraciclinas las cuales tienen como mecanismo de excreción la vía renal (36). La eliminación de la doxiciclina por vía urinaria es muy escasa (30 - 42%) (9,10,20) y por lo tanto es uno de los fármacos recomendados en pacientes con infección extrarrenal y fallo renal (20,34). La doxiciclina puede atravesar la barrera placentaria afectando al feto y, de igual manera, puede ser eliminada por la leche (35). Las tetraciclinas se someten a la circulación enterohepática y gran parte del fármaco excretado en la bilis se reabsorbe en el intestino, este proceso contribuye a expandir su tiempo de vida media (35). Las concentraciones hepáticas pueden alcanzar datos similares a los niveles séricos, mientras que la bilis puede contener hasta una proporción 11 veces mayor del antibiótico (9,10), aunque se han reportado concentraciones 25 veces superiores en bilis que en suero (37). A diferencia de otras tetraciclinas como la minociclina, la doxiciclina no se metaboliza en el cuerpo y no hay datos de trazas de metabolitos encontrados en sangre, orina y heces (9,10). Una vez la doxiciclina ha alcanzado la luz intestinal, una parte de esta es quelada probablemente para iones Ca²⁺ y Mg²⁺, y luego de la formación de este, ya no puede ser absorbida y pierde gran parte de su actividad antibacteriana. Finalmente, la doxiciclina no quelada se reabsorbe lo que le permite ingresar de nuevo para ser reciclada enterohepáticamente (9).

El aclaramiento renal en ejemplares caninos normalmente varía en promedio en 1.68 ± 0.44 ml/min/Kg (42) dato similar al que se presenta en humanos (9,10). El pH de la orina puede cambiar la difusión de la doxiciclina en el tejido



renal, por lo que una orina acidificada aumenta sus concentraciones en este tejido, mientras que una alcalinización aumentaría su aclaramiento (9,44).

HPLC como herramienta sensible para su detección

La industria veterinaria en las últimas décadas ha reportado múltiples estudios de farmacocinética de doxiciclina en diferentes especies animales que comprenden caninos (21,22,29), felinos (3,14), rumiantes (5,11), equinos (8,18,19,28), primates (45), ratas (24) y elefantes marinos (46). La realización de estudios farmacocinéticos requiere métodos analíticos sensibles para permitir la determinación de concentraciones bajas del fármaco en muestras pequeñas (6).

Se han utilizado varios métodos para determinar niveles de doxiciclina en tejidos biológicos que incluyen técnicas microbiológicas, fluorimétricas, cromatografía gas-líquido, cromatografía en capa delgada, técnicas de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), técnicas espectrofotométricas de masas y electroforesis capilar (6,7). La técnica HPLC tiene una alta sensibilidad, especificidad y velocidad de detección (7). La cromatografía hace referencia a una serie de técnicas que se utilizan para separar múltiples componentes en una muestra basándose en las afinidades relativas de estos componentes entre la fase móvil y la fase estacionaria. Un cromatógrafo, a su vez, es un instrumento diseñado para generar tal separación y está compuesto por un sistema de control de fase móvil, un inyector, una columna (fase estacionaria) y un detector. La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es una técnica que utiliza columnas rellenas de partículas de 3-10 mm de diámetro y requiere que la fase móvil sea forzada a través de una bomba (a menudo a presiones superiores a 500 psi) para separar los componentes de una mezcla basándose en diferentes tipos de interacciones químicas entre las sustancias analizadas. Un cromatógrafo básico está compuesto por un sistema de control de fase móvil, un inyector, una columna y un detector (47). Entre los detectores utilizados para el procesamiento de la doxiciclina con HPLC se encuentra el espectrómetro de masas con tecnología de triple cuadrupolo (TQD) el cual consta de cuatro barras alargadas en formación



cuadrada conectadas eléctricamente entre sí en pares opuestos. A dichos pares (polos) se les aplica una tensión de radiofrecuencia variable que sintoniza con un determinado ion. Cuando existe sintonía entre el ion que está pasando por ellas y la frecuencia aplicada, este ion continúa su camino desviándose todos los demás por fuera del cuadrupolo, evitando impactar en el detector. El triple cuadrupolo consiste en tres cuadrupolo en serie, el primero transmite iones (iones progenitores) de la misma manera que un instrumento de cuádruple único. El segundo contiene un gas de colisión que genera iones adicionales (iones hijos) de los seleccionados por el primer cuadrupolo, estos iones hijos se envían entonces al tercer cuadrupolo para el filtrado final de masas/carga para su detección (47).

Otro detector (a base de aerosoles para la cromatografía líquida) es el detector de aerosoles cargado (CAD) que consiste en la conversión del efluente cromatográfico líquido en gotitas de aerosol y la posterior desolvatación (secado) con el fin de eliminar la mayor parte de la fase móvil dejando atrás partículas secas que contienen principalmente las especies de analito menos volátiles. Posteriormente, estas partículas secas interactúan con una fuente de iones que dan como resultado la transferencia de carga a las mismas. Los iones en exceso, que tienen mayor movilidad, se recogen en una trampa y la carga asociada con las partículas de analito se miden con un electrómetro (48).

Conclusiones

La doxiciclina es el tratamiento indicado para diversos microorganismos, sin embargo puede generar efectos adversos (inclusive en concentraciones terapéuticas) principalmente cuando su administración es prolongada. Para disminuir estos efectos indeseables se han desarrollado formulaciones de liberación controlada que, al ser innovaciones, requieren de la protocolización de ensayos preclínicos y clínicos (*in vitro* e *in vivo*) para determinar la seguridad en el uso de nuevas propuestas micro y nanotecnológicas. Dentro de los ensayos *in vivo* es importante ahondar en los ensayos farmacocinéticos para determinar el comportamiento de las nuevas formulaciones (absorción, distribución y eliminación) en comparación con las moléculas que se encuen-



tran disponibles en el mercado. La técnica cromatográfica de alta resolución es una de las herramientas más sensibles para la detección de la doxiciclina en muestras donde hay poca concentración del fármaco.

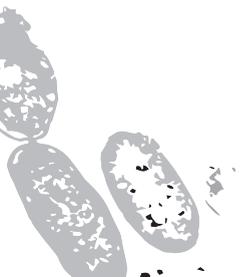
Referencias

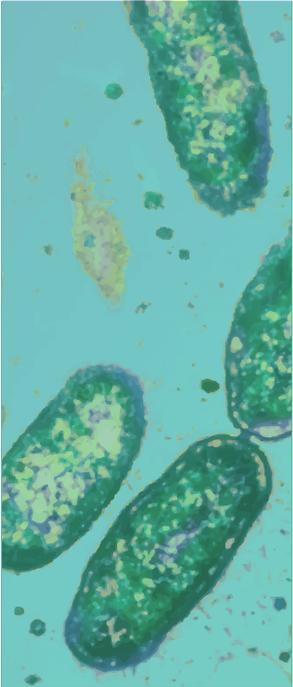
1. Smith K., Leyden J.J. Safety of doxycycline and minocycline: A systematic review. *Clin Ther.* 27(9):1329-42.
2. Barza M., Schiefe R. Antimicrobial spectrum, pharmacology and therapeutic use of antibiotics. Part 1: Tetracyclines. *Am J Hosp Pharm.*34:49-57.
3. Riond J.L., Vaden S.L., Riviere J.E. Comparative Pharmacokinetics of Doxycycline in Cats and Dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 13(4):415-24.
4. Arciniegas-Ruiz S.M., Gutiérrez-Olvera L., Bernad-Bernad M.J., Caballero-Chacón S.D.C., Vargas-Estrada D. Comparative pharmacokinetics of a new oral long-acting formulation of doxycycline hyclate: A canine clinical trial. *Eur J Pharm Sci [Internet].* 80:9-15. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejps.2015.09.012>
5. Ole-Mapenay I., Mitema E. Some pharmacokinetics parameters of doxycycline in East African goats after intramuscular administration of a long- acting formulation. *Vet Res Commun.* 19:425-32.
6. Ruz N., Zabala M., Kramer M.G., Campanero M.A., Dios-Viéitez M.C., Blanco J.. Rapid and simple determination of doxycycline in serum by high-performance liquid chromatography application to particulate drug delivery systems. *J Chromatogr A.* 2004;1031:295-301.
7. Axisa B., NaylorR., Bell P.R., Thompson M.M. Simple and reliable method of doxycycline determination in human plasma and biological tissues. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 2000;744(2):359-65.
8. Schnabel L.V., Papich M.G., Watts A.E., Fortier L.A. Orally administered doxycycline accumulates in synovial fluid compared to plasma. *Equine vet J.* 2010;42(3): 208-12.
9. Saivin S., Houin G. Clinical Pharmacokinetics of Doxycycline and Minocycline. *Clin Pharmacokinet.* 1988;15(6):355-66.
10. Fourtillan J., Saux M. Comportement pharmacocinetique des tetracyclines. *Rev Assoc pour le Dev la Pharm Hosp du Sud-Ouest.* 1977;2:23-39.
11. Castro L., Sahagún A., Díez M., Fernández N., Sierra M., García J. Pharmacokinetics of doxycycline in sheep after intravenous and oral administration. *Vet J.* 2009;180:389-95.

12. Eddlestone S.M., Diniz P., Gaunt S., Hosgood G. Doxycycline Clearance of Experimentally Induced Chronic *Ehrlichia canis* Infection in Dogs. *J Vet Intern Med.* 2007;21:1237-1242.
13. Breitschwerdt E., Hegarty B., Hancock S. Doxycycline hyclate treatment of experimental canine ehrlichiosis followed by challenge inoculation with two *Ehrlichia canis* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(2):362-368.
14. Hartmann A., Kriebler R., Daube G., Hartmann K. Pharmacokinetics of pradofloxacin and doxycycline in serum, saliva and tear fluid of cats after oral administration. *J vet Pharmacol Ther.* 2008;31:87-94.
15. Raval J.P., Naik D.R., Amin K.A., Patel P.S. Controlled-release and antibacterial studies of doxycycline-loaded poly (ε-caprolactone) microspheres. *J Saudi Chem Soc [Internet].* 2014;18(5):566-73. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jscs.2011.11.004>
16. Baggot J.D. Clinical pharmacokinetics in veterinary medicine. *Clin Pharmacokinet.* 1992;22(4):254-73.
17. Bocker R. Rapid analysis of doxycycline from biological samples by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1980;187:439-41.
18. Davis J.L., Salmon J.H., Papich M.G. Pharmacokinetics and tissue distribution of doxycycline after oral administration of single and multiple doses in horses. *AJVR.* 2006;67(2):310-6.
19. Womble A., Lee E.A. Pharmacokinetics of oral doxycycline and concentrations in body fluids and bronchoalveolar cells of foals. *J vet Pharmacol Ther.* 2007;30:187-93.
20. Pérez-Trallero E., Iglesias L. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21(9):520-9.
21. Maaland M.G., Papich M.G., Turnidge J. Pharmacodynamics of Doxycycline and Tetracycline against *Staphylococcus pseudintermedius*: Proposal of Canine-Specific Breakpoints for Doxycycline. *J Clin Microbiol.* 2013;51(11):3547-54.
22. Kukanich K., Kukanich B. The effect of sucralfate tablets vs. suspension on oral doxycycline absorption in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2015;38(2):169-73.
23. Gal A., Loeb E. Detection of *Ehrlichia canis* by PCR in different tissues obtained during necropsy from dogs surveyed for naturally occurring canine monocytic ehrlichiosis. *Vet J.* 2008;175:212-7.
24. Vargas-Estrada D., Gutiérrez L., Juárez-Rodríguez I., Sumano H. Pharmacokinetics of doxycycline and tissue concentrations of an experimental long-acting parenteral formulation of doxycycline in wistar rats. *Arzneimittel-forsch (Drug Res.* 2008;58(6):310-5.

25. Lepper M.H., Zimmerman H.J., Carroll G., Caldwell E.R. Jr., Spies H.W., Wolfe C.K. Effect of large doses of aureomycin, terramycin, and chloramphenicol on livers of mice and dogs. *AMA Arch Intern Med.* 1951;88(3):284-95.
26. Arciniegas-Ruiz S., Gutiérrez-Olvera L., Caballero-Chacón S., Vargas-Estrada D. Pharmacokinetics of an oral extended-release formulation of doxycycline hyclate containing acrylic acid and polymethacrylate in dogs. *AJVR.* 2015;76(4):367-72.
27. Morales M., López G., Gallardo V., Ruiz M. Oral suspensions of morphine hydrochloride for controlled release : rheological properties and drug release. *Mol Pharm.* 2011;8:629-34.
28. Zozaya H., Gutierrez L., Bernad M.J., Sumano H. Pharmacokinetics of a peroral single dose of two long-acting formulations and an aqueous formulation of doxycycline hyclate in horses. *Acta Vet Scand [Internet].* 2013;55(21):1-7. Recuperado de: *Acta Veterinaria Scandinavica.*
29. Gutiérrez L., Velasco Z., Vázquez C., Vargas D., Sumano H. Pharmacokinetics of an injectable long-acting formulation of doxycycline hyclate in dogs. *Acta Vet Scand [Internet].* 2012;54(35):1-7.
30. Baena Y., Dallos L.J., Manzo R.H., León L.F.P.D. Estandarización de celdas de Franz para la realización de ensayos de liberación de fármacos a partir de complejos con polielectrolitos Resumen Standardization of Franz cells to evaluate drugs release from drug- Introducción. *Rev Colomb Cienc Quím Farm.* 2011;40(2):174-88.
31. Shanmuganathan S., Shanumugasundaram N., Adhirajan N., Ramyaa Lakshmi T., Babu M. Preparation and characterization of chitosan microspheres for doxycycline delivery. *Carbohydr Polym.* 2008;73(2):201-11.
32. Beltrán C. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos : Utilidad práctica. *Rev Chil Infect.* 2004;21(Supl 1):39-44.
33. Armijo J. Absorción, distribución y eliminación de los fármacos. *Farmacol Humana [Internet].* 2003;41-79. Recuperado de: <http://www.pdcorynthia.sld.cu/Documentos/estudiantes/Absorci%F3n%20distribuci%F3nyeliminaci%F3ndelosf%E1rmacos.PDF>
34. Deck D., Winston L. Tetracyclines, Macrolides, Clindamycin, Chloramphenicol, Streptogramins, & Oxazolidinones. In: Katzung B, Masters S, Trevor A, editors. *Basic and clinical pharmacology (LANGE Basic Science).* 12th edit. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2012. p. 809-20.
35. Del Castillo, J. Tetracyclines. In: Giguère S, Prescott J, Dowling P, (ed). *Antimicrobial therapy in veterinary medicine.* Fifth Edit. Ames, Iowa: John Wiley & Sons, Inc; 2013. p. 257-68.
36. Lemos M. Antimicrobianos que inhiben la síntesis de proteínas. In: Botana L., Landoni M., Martín-Jiménez T., editores. *Farmacología Veterinaria.* Madrid, España: Mc Graw Hill; 2002. p. 468-83.

37. Agwuh K.N., MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylicyclines. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(2):256-65.
38. Chambers H. Principios generales de la antibioticoterapia. In: Brunton L., Lazo J.S., Parker K., (ed). *Las bases farmacológicas de la terapéutica de la terapéutica* [Internet]. Undécima e. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A.; 2007. p. 1173-202. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15003161><http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cir991><http://www.scielo.cl/pdf/udecada/v15n26/art06.pdf><http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84861150233&partnerID=tZOtx3y1>
39. Bocker R., Muhlberg W., Platt D., Estler C. Serum level, half-life and apparent volume of distribution of doxycycline in geriatric patients. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 1986;30(1):105-8. Recuperado de: <http://link.springer.com/10.1007/BF00614205>
40. Carou V., Font M., Jover H. Nutrición y tratamientos farmacológicos. Interacciones entre alimentos y medicamentos. In: Rodríguez M, Sastre-Gallego A, (ed). *Tratado de nutrición*. Madrid, España: Ediciones Díaz de Santos, S. A.; 1999. p. 545.
41. Saux M., Mosser J., Pontagnier H., Leng B. Pharmacokinetic study of doxycycline polyphosphate after simultaneous ingestion of milk. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1983;8(1):43-9.
42. Wilson R.C., Kemp D.T., Kitzman J.V., Goetsch D.D. Pharmacokinetics of doxycycline in dogs. *Can J Vet Res.* 1988;52(1):12-4.
43. Vicente D., Pérez-Tallero E. Tetraciclinas, sulfamidás y metronidazol. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(2):122-30.
44. Whelton A., Schach Von Wittenau M., Twomey T.M., Walker W.G., Bianchine J.R. Doxycycline pharmacokinetics in the absence of renal function. *Kidney Int.* 1974;5(5):365-71.
45. Embers M., Hasenkampf N., Embers D., Doyle L. Pharmacokinetic Analysis of Oral Doxycycline in Rhesus Macaques. *J Med Primatol.* 2013;42(2):57-61.
46. Freeman K., Thomasy S., Stanley S., Van Bonn W., Gulland F., Friedlaender A., et al. Population pharmacokinetics of doxycycline in the tears and plasma of northern elephant seals (*Mirounga angustirostris*) following oral drug administration. *JAVMA.* 2013;15(8):1170-8.
47. Sadek P. *Illustrated Pocket Dictionary of Chromatography*. Interscience UW-, editor. John Wiley & Sons, Inc; 2004.
48. Magnusson L., Risley D.S., Koropchak J.A. Aerosol-based detectors for liquid chromatography. *J Chromatogr A* [Internet]. 2015;1-14. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2015.07.045>





4

Ehrlichiosis canina y su contextualización en Colombia

Adriana Patricia López Romero¹ y Diego Soler-Tovar²

Resumen

La Ehrlichiosis Monocítica Canina hace parte de las enfermedades transmitidas por garrapatas, su distribución es mundial y cuenta con un alto índice de diagnóstico en algunas zonas de Colombia. El presente capítulo pretende guiar al lector por los aspectos más relevantes de la enfermedad como son: historia, etiología, distribución geográfica, métodos diagnósticos y su uso e interpretación en las diferentes fases de la enfermedad y avances en investigación entre otra información considerada relevante. De igual forma, busca incentivar a los investigadores a profundizar en las nuevas técnicas de diagnóstico e identificación de la enfermedad así como a incursionar en nuevos aspectos relevantes como los planteados en el subtema perspectivas de investigación.

Palabras clave: *E. canis*, Ehrlichiosis, diagnóstico, investigación, caninos.

-
1. MV, MSc. Facultad de Ciencias Agrarias, Fundación Universitaria Agraria de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo: lopez.adriana1@uniagraria.edu.co
 2. MV, MSc. Grupo Epidemiología y Salud Pública, Facultad de Ciencias Agropecuarias Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia. Correo: diegosoler@unisalle.edu.co

Introducción

La Ehrlichiosis Monocítica Canina (EMC) hace parte de las enfermedades transmitidas por garrapatas o TBD (*Tick borne diseases*, por sus siglas en inglés). Es una enfermedad multisistémica causada por el patógeno *E. canis*, puede afectar a caninos de todas las razas (1) y no presenta predilección de edad o género (2). La patogénesis de la enfermedad inicia tras la fase de infección que tiene un período de incubación de 8 a 20 días, se puede manifestar de tres formas: aguda, subaguda y crónica; la fase aguda puede durar de 1 a 4 semanas y las otras fases desde meses hasta años.

Esta enfermedad se ha caracterizado como un problema emergente en el mundo debido a la alta morbilidad y a su relevancia zoonótica dado que los perros pueden actuar como transmisores del vector a humanos (3).

Los patógenos transmitidos por artrópodos son una constante preocupación tanto para la medicina veterinaria como para la humana ya que el cambio climático ha cambiado los hábitats del mundo (4). La Ehrlichiosis canina de diagnóstico frecuente en zonas tropicales toma mayor relevancia en nuestro contexto, por lo cual este capítulo recopila los aspectos más relevantes de la enfermedad, su historia, presentación e investigaciones en Colombia y los desafíos en investigación que se proyectan tanto en caracterización como en diagnóstico.

Etiología (evolución de la clasificación taxonómica)

El agente etiológico de la Ehrlichiosis es una bacteria intracelular obligatoria Gram-negativa cocoide, que requiere de un mamífero como reservorio y de un artrópodo como vector. Este microorganismo tiene tropismo por leucocitos y plaquetas de animales y humanos (5), invade el citoplasma alojándose dentro de vacuolas donde se multiplica por fisión binaria, originando un agregado de la bacterias o microcolonia denominadas “mórulas” (6).

Las bacterias son pequeñas (0.2 a 0.5 μm), se tiñen débilmente con la tinción de Gram y permanecen en la vacuola fagocítica después de entrar a la



célula impidiendo la fusión de los lisosomas por inhibición de la expresión de receptores en la superficie de dicha vacuola (7). La pared celular de *Ehrlichia* y *Anaplasma* es semejante a las bacterias gram negativas, carece de peptidoglicanos y lipopolisacáridos (LPS). Las diferentes especies de estos géneros comparten diversos antígenos proteicos, por ende son frecuentes las reacciones cruzadas en las pruebas serológicas de detección de anticuerpos (7).

Tabla 1. Clasificación taxonómica de *E. canis*.

Reino	Bacteria
Subreino	Negibacteria
Filo	Proteobacteria
Clase	Alphaproteobacteria
Orden	Rickettsiales
Familia	Anaplasmataceae
Género	<i>Ehrlichia</i>
Especie	<i>Ehrlichia canis</i>
	(TSN* 961426)

*TSN: Taxonomic Serial No (Número serial taxonómico).

Fuente: modificado del Integrated Taxonomic Information System, 2018.

Estas bacterias fueron descritas por primera vez en caninos por Donatien y Letosquard en 1935 en Argelia, posteriormente la enfermedad fue atribuida a una infección de caninos que causó la muerte de militares en contacto con perros de la raza Pastor Alemán durante la Guerra de Vietnam (8).

La clasificación taxonómica (tabla 1) de este microorganismo ha tenido variaciones en el tiempo debido a las nuevas técnicas de diagnóstico. Inicialmente el género incluía 10 especies clasificadas con base en el tipo de célula parasitada en el huésped: *E. canis*, *E. risticii* y *E. sennetsu* que parasitan monocitos, *E. ewingii*, *E. equi* y *E. phagocytophila* parasitando granulocitos y *E. platys* en los trombocitos. Esta categorización fue modificada a partir del análisis de las secuencias del gen 16S del rRNA, el operón groESL y genes que codifican para proteínas de superficie generando la conformación de cinco especies: *E. canis* (agente causal de Ehrlichiosis Monocítica Canina),

E. chaffeensis (agente causal de Ehrlichiosis Monocítica Humana), *E. ewingii* (agente causal de Ehrlichiosis Granulocítica Canina y Humana), *E. muris* y *E. ruminantium* (anteriormente *Cowdria ruminantium*). El género *Ehrlichia* pertenece a la Familia Anaplasmataceae del orden de Rickettsiales (9), donde los agentes restantes de la organización anterior fueron reclasificados en los géneros *Anaplasma* y *Neorickettsia* de la siguiente manera: en el género *Anaplasma* se relacionan *Anaplasma platys* (anteriormente *E. platys*) y *A. phagocytophilum* (combinación de los organismos conocidos como *E. equi* y *E. phagocytophila*, agente causal de Ehrlichiosis Granulocítica Equina y Humana). En el género *Neorickettsia* se encuentran *N. helminthoeca*, *N. risticii* (anteriormente *E. risticii*) y *N. sennetsu* (anteriormente *E. sennetsu*). Actualmente, basados en el análisis de la secuencia genética del gen 16S del rARN y el operón *groESL* y reforzado por características biológicas y antigénicas, se ha presentado una nueva reorganización de los miembros de la familia Ehrlichieae (9) por lo que los cinco patógenos de humanos descritos de esta bacteria se encuentran incluidos en tres de los cuatro géneros (genogrupos) que conforman la familia Anaplasmataceae (6).

Vector

Las TBD en caninos son relevantes en la práctica veterinaria ya que los vectores tienen distribución mundial. Las diferentes especies de garrapatas son vectores potenciales de organismos patógenos como espiroquetas, rickettsias, babesias y ehrlichias, entre otros.

Actualmente se conoce como vector para la transmisión de *E. canis* a la garrapata *Rhipicephalus sanguineus*, considerándose como la garrapata de mayor distribución mundial, se cree que es originaria de África y se encuentra principalmente en el trópico donde se desarrolla durante todo el año. En países que presentan estaciones predomina en otoño y primavera cuando las temperaturas son óptimas para su desarrollo. Afecta a diferentes mamíferos entre ellos a bovinos, ovinos, caprinos, equinos, felinos, roedores y humanos, y puede llegar a afectar algunos reptiles y aves, sin embargo afecta principalmente a los caninos (10).



Distribución geográfica (mundial y nacional)

Las garrapatas son portadoras de agentes patógenos que pueden transmitir enfermedades tanto a humanos como a una gran variedad de animales. Se han descrito más de 893 especies de garrapatas en todo el mundo, las cuales se encuentran divididas en tres familias: Ixodidae (garrapatas duras), Argasidae (garrapatas blandas) y Nuttalliellidae; las dos primeras distribuidas en todas las regiones zoogeográficas y la última solo en suráfrica. Del grupo Ixodidae se conocen por lo menos 58 especies de garrapatas a nivel mundial, considerándose a *R. Sanguineus* como el principal parásito del perro perteneciente a este grupo (11,12). Sin embargo, hoy en día esta especie está siendo nuevamente descrita y caracterizada con base en diagnósticos moleculares (13).

La presencia de *E. canis* ha sido descrita en la mayoría de los países (14,15). En Colombia se ha reportado Ehrlichiosis Canina desde hace más de 30 años (16) mediante detección del agente o la evidencia de contacto (ver figura 1) en ciudades y regiones como: Montería (Córdoba) donde se comprobó la enfermedad en 20 de 74 perros sospechosos utilizando la técnica de capa sanguínea blanca teñida con Wright (17); Cali (Valle del Cauca) con un reporte de seropositividad contra *E. canis* del 49.5% de 101 perros evaluados mediante la técnica de ELISA (18); Villeta (Cundinamarca) donde se encontró una seropositividad contra *Ehrlichia* spp. en 31.8% de los caninos evaluados (19); piedemonte casanareño donde se detectó la presencia de *E. canis* en un canino de 31 evaluados (20); Cartagena y Barranquilla 31.1% (21), con seroreactividad del 31.8% en el área rural y 31.7% en el área urbana (19); Ibagué con una seroprevalencia del 31.6% (22); Barranquilla con una seropositividad de 74% (23); Medellín con frecuencias de positividad a *Ehrlichia* sp. del 11.2% en pacientes sintomáticos a través de herramientas moleculares (24); Villavicencio, Bogotá y Bucaramanga con el 40.6% de positividad por PCR de 91 caninos sintomáticos muestreados (25) e Ibagué con un 63% de positivos mediante PCR (26).

Entre los estudios realizados a nivel nacional cabe resaltar hallazgos como el de la ciudad de Cali en el cual determinaron que su entorno agroecológico



reúne las condiciones medioambientales óptimas para la presentación de Ehrlichiosis Monocítica Canina, favorecido además por las altas infestaciones de garrapatas.

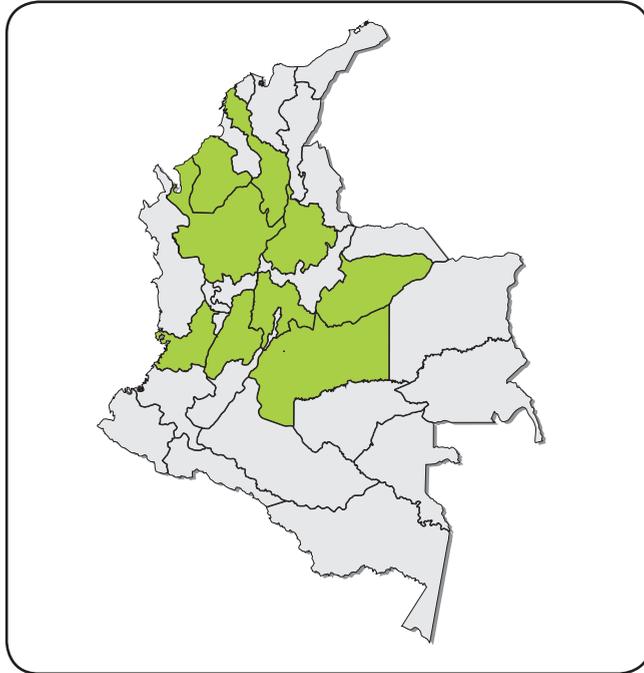


Figura 1. Distribución geográfica de reportes de *Ehrlichia* spp. en Colombia.

Fuente: elaboración propia.

En Colombia la presencia de garrapatas vectores como *Rhipicephalus sanguineus* y *Amblyomma cajennense*, que afectan a los caninos, hacen que las enfermedades que estas puedan transmitir deban ser considerada en las zonas donde esté presente el vector y donde la enfermedad haya sido diagnosticada previamente (16).

Las garrapatas *R. sanguineus* son muy comunes en los climas cálidos de la región sur de Estados Unidos. Se explica que el ingreso de estos vectores a las Américas se da por caninos parasitados con garrapatas provenientes de Europa (27). Sin embargo estudios recientes mencionan la existencia de dos linajes de *R. sanguineus* s.l. denominados como “linaje del sur” (especies de

clima templado) presente en países como Argentina, Uruguay y Chile y por otro lado, el “linaje del norte” (especies tropicales) que incluye garrapatas de Brasil, Paraguay, Colombia, sur de África, Mozambique y dos zonas del norte de Argentina (28).

Tabla 2. *Ehrlichia canis*, vector y distribución geográfica

Ehrlichia	Especie	Zona geográfica	Vector	Referencia
<i>E. canis</i>	Caninos	Distribución mundial: trópico y climas templados.	<i>R. sanguineus</i>	(10)
<i>E. canis</i> Venezuela	Caninos y humanos	Venezuela	<i>R. sanguineus</i> sensu lato	(29)

Fuente: elaboración propia.

Diagnóstico

Para la detección de *Ehrlichia* spp. se han desarrollado varios métodos con diferentes grados de sensibilidad y especificidad. Inicialmente esta bacteria era identificada usando el microscopio de luz buscando en muestras sanguíneas mórulas en el citoplasma celular (30).

El diagnóstico de la enfermedad puede variar con relación a las diferentes fases y manifestaciones clínicas. Generalmente se asocia el diagnóstico en animales cuya anamnesis reporta viajes a zonas con exposición a garrapatas (2).

Microscopía directa

La microscopía directa con tinción de Giemsa o Diff Quick es un método simple y económico que se realiza mediante el examen de la capa leucocitaria proveniente de una muestra de sangre periférica. A la visualización el parásito aparece como racimos púrpura oscuros, pequeños puntos o a modo de mórulas en el citoplasma de los leucocitos. Otro método directo de diagnóstico es el aspirado con aguja fina a partir de nódulos linfáticos y biopsia de nódulos linfáticos (31).

Las mórulas características de *Ehrlichia* se pueden observar en sangre durante dos semanas, en algunos animales puede variar hasta 52 días postinfección; esto hace que la detección microscópica de los parásitos en la sangre sea más útil en la fase aguda que en la crónica (32).

Inmunofluorescencia Indirecta

IFA (Indirect Immunofluorescence Assay, por sus siglas en inglés) es una de las técnicas más empleadas para el diagnóstico de Ehrlichiosis Monocítica Canina y Humana (33,34); sin embargo, se ha reportado la presencia de falsos positivos debido a la reacción cruzada con otros organismos de los géneros *Ehrlichia*, *Anaplasma* y *Neorickettsia* (35,36).

Esta técnica detecta anticuerpos después de siete días post-infección y determina el título de anticuerpos del animal (37). Para la interpretación de resultados es necesario considerar que algunos caninos pueden tardar en presentar seropositividad hasta el día 28 post-infección por lo tanto se recomienda repetir la prueba en 2-3 semanas (38).

Para confirmar infección activa mediante esta técnica es necesario evaluar muestras del paciente en el periodo agudo y convaleciente para evidenciar seroconversión (diferencia de 4 veces en el título de anticuerpos) ya que el nivel de anticuerpos puede continuar por un periodo prolongado variable incluso post tratamiento. Por lo tanto, una serología positiva implica contacto con el agente, mientras que la evidencia de seroconversión confirma una infección actual (39). Asimismo, se ha mencionado que la IFA puede dar falsos positivos por reacción cruzada con otras Ehrlichias (40,9,36).

Reacción en Cadena de la Polimerasa

La detección de *Ehrlichia* spp. mediante pruebas moleculares como PCR, PCR anidada (nPCR) y PCR en tiempo real (qPCR) permite identificar individuos infectados de forma experimental o natural en la fase aguda o crónica de la enfermedad (41,42). Estudios realizados en Estados Unidos por la Universidad de Kansas evaluaron la detección de múltiples especies de *Ehrlichia*, incluida *E. chaffeensis* (43), y demostraron que la PCR es una herramienta útil para



el monitoreo de infecciones transmitidas por garrapatas en caninos y puede ser adaptada para la detección y seguimiento de enfermedades emergentes transmitidas por garrapatas en humanos, bovinos y equinos. Igualmente, la PCR puede considerarse como uno de los métodos con mayor especificidad y sensibilidad comparado con los otros métodos de diagnóstico (37,43). La PCR ayuda a caracterizar y diferenciar los distintos microorganismos que causan Ehrlichiosis mediante la amplificación y el posterior análisis de la secuencia del gen 16S rRNA. Esta técnica permite un diagnóstico rápido y con sensibilidad semejante a las técnicas mencionadas anteriormente (37).

Algunos investigadores han ampliado el alcance de sus estudios más allá de los caninos reportando, a partir de la hemolinfa de *R. sanguineus* s.l. de garrapatas hembras colectadas en animales, el análisis filogenético y molecular basado en el gen 16S rRNA, groEL, dsb y gHA concluyendo la presencia de nuevos microorganismos con propiedades antigénicas nuevas relacionadas con la glicoproteína gp36 (44).

ELISA

La prueba ELISA (ensayo inmunoenzimático) se usa para la detección de anticuerpos de *E. canis* y comercialmente se encuentra el SNAP COMBO Kit® (laboratorio IDEXX) el cual es un análisis de ELISA que identifica una región inmunodominante P30 para lo cual utiliza anticuerpos monoclonales 111H7. Esta prueba posee una sensibilidad del 98.8% y una especificidad del 100% (45). También se han desarrollado pruebas serológicas para evidenciar el contacto con el agente, las cuales se encuentran disponibles comercialmente como ELISA inmunoblot y ELISA competitiva (cELISA) (45,46).

A la luz de lo anterior, las diferentes pruebas diagnósticas utilizadas de forma adecuada en los diferentes estadios de la enfermedad son una valiosa ayuda a la práctica clínica. Siendo así, mediante la visualización de mórulas se permite el diagnóstico inicial de la enfermedad en la primera aproximación al paciente el extendido en sangre y la citología de nódulos linfáticos en la fase aguda de la enfermedad.

Cabe anotar que para el diagnóstico de esta enfermedad es necesario contar tanto con las pruebas serológicas, que identifican la presencia de anticuerpos



Tabla 3. Métodos diagnósticos, ventajas y desventajas, sensibilidad y especificidad de cada método (24,30,37,42,47,48,49).

Método	Detección	Ventajas	Desventajas	Sensibilidad / Especificidad
Microscopía	Detección de la presencia del agente.	Observación de mórulas.	La identificación varía en las diferentes fases de la enfermedad. Requiere personal entrenado y calificado.	70,1% /51%
ELISA	Valoración de la respuesta inmunitaria (exposición).	Automatizada, reactivos estables y bajo nivel de peligro biológico.	Reacciones inespecíficas y reactividad cruzada.	96,2% /97,7%
IFA	Detección de anticuerpos IgG anti- <i>E. canis</i> .	Confirma la exposición al patógeno.	Resultado negativo no descarta la infección. Reactividad cruzada con otras rickettsias. Repetir prueba a las 2-3 semanas.	90 - 100% /80%
PCR	Detección de la presencia del agente. Análisis del gen 16S rRNA.	Caracterizar y diferenciar microorganismos. Detecta la existencia de infección activa.	Costos y centros de procesamiento de muestra.	33,3% / 100%

Fuente: elaboración propia.

de *Ehrlichia* en pacientes con signos clínicos, como con las pruebas de diagnóstico directo que posibilitan la identificación y diferenciación de especies de *Ehrlichia* (16). La interpretación adecuada de los resultados de las pruebas disponibles comercialmente en forma de kits y de técnicas estandarizadas en laboratorios de investigación permitirá conocer el estado real de la enfermedad en la población canina nacional.

A continuación se presenta la tabla 4 con aspectos clínicos, hallazgos hematológicos y pruebas diagnósticas más efectivas de las diferentes fases de Ehrlichiosis monocítica canina, según la fase (2,42,50).

Tabla 4. Fases de la enfermedad, signos clínicos y paraclínicos.

Fase	Aparición de signos clínicos	Signos clínicos	Hallazgos hematológicos	Pruebas diagnósticas
Aguda	1 a 4 semanas	Fiebre, anorexia, linfadenomegalia vómito y hemorragias.	Anemia normocítica normocrómica, leucopenia con desviación a la izquierda y trombocitopenia.	Microscopía, citología de nódulos linfáticos / IFA * / PCR
Subclínica	6 a 9 semanas	Mucosas pálidas, debilidad, sangrado y pérdida de peso.	Anemia no regenerativa, leucopenia y trombocitopenia.	IFA, ELISA, PCR
Crónica	Meses o años	Epistaxis y petequias.	Pancitopenia.	PCR/ ELISA

*Debe repetirse la prueba en 2 o 3 semanas.

Fuente: elaboración propia.

En Colombia las técnicas disponibles en los laboratorios de diagnóstico para confirmar la presencia de hemoparásitos en la sangre de animales con signos clínicos de enfermedad, aunque son de uso rutinario no son suficientes para obtener un resultado certero. De esta forma, parámetros como la valoración

clínica incluyendo la anamnesis del contacto previo con garrapatas, las respuestas a tratamientos, las pruebas inmunocromatográficas y la observación de formas compatibles con *Ehrlichia* sp. en extendidos de sangre periférica y los lavados ganglionares teñidos con Giemsa o Wright son considerados relevantes para el diagnóstico presuntivo de la enfermedad. Sin embargo, éstos no permiten el diagnóstico preciso (16). También se destaca el uso de pruebas inmunocromatográficas disponibles en kits comerciales.

Avances y nuevas investigaciones

Aunque en Colombia hay reportes de la detección molecular de *Ehrlichia* spp. las pruebas moleculares no están disponibles comercialmente en el país. Se considera relevante que los laboratorios veterinarios incorporen este tipo de pruebas diagnósticas en su portafolio.

Ampliación isotérmica mediada por bucle

Nuevas investigaciones han generado métodos de diagnóstico de vanguardia como la ampliación isotérmica mediada por bucle o LAMP por sus siglas en Inglés (Loop-mediated isothermal amplification). Esta es una técnica rápida y de bajo costo de amplificación isotérmica que no requiere de termociclador y cuyo resultado puede ser visualizado directamente en los tubos de prueba (51,52). En contraste con la PCR convencional, el ensayo LAMP cuenta con una especificidad mayor y reconoce 6 regiones en el DNA muestreado. Estudios del ensayo LAMP en *E. canis* presentan esta herramienta como un test de ácido nucleico o NAT (por sus siglas en inglés) rápido, sencillo y a bajo costo si se logra instaurar comercialmente (53).

Epidemiología molecular

Con los métodos moleculares para diagnóstico como PCR y los análisis de secuencias de ADN, los cuales son una herramienta diagnóstica en casos individuales, se ha abierto la oportunidad de realizar estudios epidemiológicos en garrapatas y los patógenos que estas transmiten (54,55). La incorporación de la epidemiología a los análisis moleculares podría permitir una mayor



vigilancia epidemiológica de las enfermedad e incluso predecir la dinámica de la enfermedad en poblaciones susceptibles para determinar metodologías de control, intervención o prevención de las mismas.

Perspectivas de investigación

Determinar el potencial zoonótico

Se ha reportado que algunos patógenos transmitidos por picaduras de garrapatas tienen características potencialmente zoonóticas (56). Tradicionalmente *E. canis* ha sido considerado como un patógeno exclusivo de perros domésticos y otros cánidos, sin embargo, en 1996 se reportó en Venezuela la primera infección en humanos con *E. canis* presuntamente con infección crónica asintomática (VHE) (57). Se ha sugerido que *E. canis* puede causar la infección en humanos con presentación sintomática y asintomática (57). De igual manera otros estudios han encontrado *R. sanguineus* s.l. y caninos infectados con VHE en Venezuela, lo cual sugiere una potencial transmisión de *E. canis* VHE de caninos a humanos (58).

Otra especie doméstica que se ha comprobado puede infectarse adicional al canino son los gatos pues en un estudio realizado en 2018 se encontraron 3 gatos infectados con *E. canis* (59). La presentación clínica de la ehrlichiosis canina es la misma descrita en los felinos infectados (38).

Dado lo anterior es importante profundizar en el potencial zoonótico de *E. canis* y su epidemiología considerando las siguientes líneas:

- a. Transmisión de caninos a humanos (hogares con animales positivos a la enfermedad).
 - b. Transmisión de caninos a felinos (hogares con varias mascotas de diferente especie y su interacción).
 - c. Control de vectores en hogares con mascotas positivas a la enfermedad.
 - d. Evaluar la exposición del profesional veterinario o personal de las clínicas en contacto con pacientes con Ehrlichiosis canina.
- 

Diversidad genética *E. canis* y relación filogenética entre cepas de diferentes países y regiones

Debido a la distribución mundial del vector de *E. canis*, se hace necesario determinar por regiones o países las cepas presentes y la relación filogenética entre estas. Esto permitiría identificar características epidemiológicas comunes en diferentes países o regiones así como consolidar un mayor conocimiento e información sobre la enfermedad y su vector.

Reevaluar la distribución geográfica del vector en concordancia con el cambio climático

El trópico colombiano con sus componentes climáticos, vegetación exuberante, altas temperaturas y riqueza de fauna promueve el crecimiento de las poblaciones de garrapatas, acompañado a esto, los sistemas de producción animal y las actividades humanas pueden ayudar a aumentar el riesgo de picaduras por garrapatas incrementando de esta forma la transmisión de patógenos tanto a animales como a humanos (60,61).

En Colombia se han descrito muchos tipo de garrapatas (62), sin embargo, con los diversos cambios climáticos actuales son necesarios nuevos estudios que reorganicen la distribución geográfica de los diferentes vectores y los patógenos que estos pueden transmitir. Esta nueva distribución geográfica permitirá implementar protocolos de prevención y eventualmente generar alertas en zonas donde anteriormente no se contemplaba la presencia de garrapatas.

Conclusiones

La ehrlichiosis canina es una enfermedad de distribución mundial que cuenta con reportes en nuestro país y que afecta a una población considerable de caninos, las técnicas de diagnóstico disponibles actualmente son limitadas y la confirmación de la enfermedad requiere del uso de más de una de estas técnicas y su correlación con la clínica del paciente. Sin embargo, aún hay factores que se desconocen o deben reevaluarse sobre la presencia del





vector, el agente infeccioso y la epidemiología de la enfermedad dejando las puertas abiertas a nuevas investigaciones.

Referencias

1. Nyindo M., Huxsoll D.L., Ristic M., Kakoma I., Brown J.L., Carson C.A., Stephenson E.H. Cell-mediated and humoral immune responses of German Shepherd Dogs and Beagles to experimental infection with *Ehrlichia canis*. Am J Vet Res. 1980 Feb;41(2):250-254.
2. 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. Vet Parasitol. 69:307-317.
3. Cardoso L., Mendão C., Madeira de Carvalho L. Prevalence of *Dirofilaria immitis*, *Ehrlichia canis*, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Anaplasma* spp. and *Leishmania infantum* in apparently healthy and CVBD-suspect dogs in Portugal - a national serological study. Parasit Vectors. 2012, 5: 62-10.1186/1756-3305-5-62.
4. Dantas-Torres F. Climate change, biodiversity, ticks and tick-borne diseases: the butterfly effect. Int J Parasites Wildl. 2015;4:452-61.
5. Cardozo G.P., Santos E.V., Fachin A.L., França S.C., Marins M. A glass bead protocol for recovery of host cell free *Ehrlichia canis* and quantification by Sybr-green real-time PCR. Biocell,2011, 35(1), 35-6.
6. Tamí C.D., Tamí I. Identificación morfológica de *Ehrlichiasp.* en las plaquetas de pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana en Venezuela. Rev Panam Salud Publica 2004; 16: 345-9.
7. Patrick R., Murray K., Rosenthal M.A. Microbiología Médica. (Ed.) Elsevier. 2007, 5:457.
8. Vieira R.F.C., Biondo A.W., Guimarães A.M.S., Santos A.P., Santos R.P., Dutra L.H., et al. Ehrlichiosis in Brazil. Rev Bras Parasitol Vet 2011; 20(1): 1-12. PMid:21439224. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-29612011000100002>
9. Dumler J.S., Barbet A.F., Bekker C.P., Dasch G.A., Palmer G.H., Ray S.C., et al. Reorganization of genera in the families *Rickettsiaceae* and *Anaplasmataceae* in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and 'HGE agent' as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. Int J Syst Evol Microbiol 2001; 51(Pt 6): 2145- 2165. PMid:11760958. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1099/00207713-51-6-2145>
10. Dantas-Torres F. Canine vector-borne diseases in Brazil. Parasit Vectors 2008; 1: 25. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1186/1756-3305-1-25>

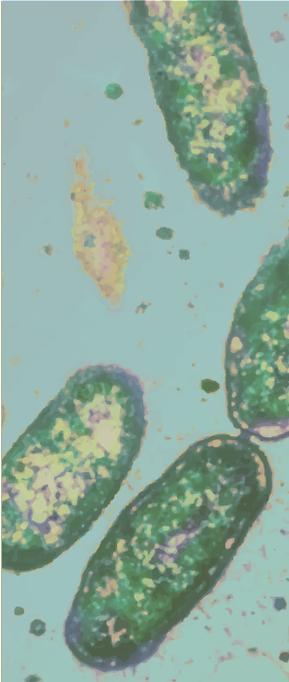
11. Muñoz L.E., Casanueva M. Ampliación de ámbito de la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae) en Chile. *Revista de Biología Tropical*, 2001,49, 1285-1285.
12. Guglielmone A., Robbins R., Apanaskevich D., Petney T.N., Estrada-Peña A., Horak I. Individual Species Accounts. En Guglielmone, A., Robbins, R., Apanaskevich, D., Petney, T.N., Estrada-Peña, A., & Horak, I., editores. *The Hard Ticks of the World* (Acari: Ixodida: Ixodidae). (Ed.) Springer, 2014 :379.
13. Nava S., Beati L., Venzal J.M., Labruna M.B., Szabó P.J., Petney T., Saracho-Bottero M., Tarragona E., Dantas-Torres F., Silva M., Mangold A.J., Guglielmone A., Estrada-Peña A. *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806): Neotype designation, morphological re-description of all parasitic stages and molecular characterization Ticks and tick-borne diseases, ISSN: 1877-9603, 2018 Vol: 9, Issue: 6, Page: 1573-1585.
14. Cocco R., Sanna G., Cillara M.G., Tola S., Ximenes L., Pinnarparpaglia M.L., Masala G. Ehrlichiosis and rickettsiosis in a canine population of Northern Sardinia. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;990:126-130. Recuperado de: doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07350.x
15. Pérez M., Bodor M., Zhang C., Xiong Q., Rikihisa Y. Human infection with *Ehrlichia canis* accompanied by clinical signs in Venezuela. *Ann N Y Acad Sci* 2006 Oct; 1078:110-7.
16. Benavides J., Ramírez G. Ehrlichiosis canina. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*. 2003,16 (3), 268-274
17. Jaramillo G.P. Reporte de un caso clínico de Ehrlichiosis Canina en la Ciudad de Montería, departamento de Córdoba, Colombia. En: *Memorias Primer Congreso Nacional y IV Panamericano de Clínica y Cirugía de pequeñas especies*. VEPA. San Andrés, Colombia. 1996.
18. Silva-Molano R.F., Sánchez-Ucrós N., Loaiza-Echeverri A.M. Reporte de presentación de *Ehrlichia canis* en muestras sanguíneas de caninos en la ciudad de Cali, Colombia. *Revista Veterinaria y zootecnia* 2008; 2:39-43.
19. Hidalgo M., Vesga J.F., Lizarazo D., Valbuena G. Short report: A survey of antibodies against *Rickettsia rickettsii* and *Ehrlichia chaffeensis* in domestic animals from a rural area of Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 2009 Jun; 80(6):1029-30.
20. Piedrahita D. Caracterización de ectoparásitos y hemoparásitos en una población de caninos de áreas rurales del Piedemonte Casanareño. Programa de Medicina Veterinaria. Universidad de La Salle. 2012, Tesis (Pregrado).
21. Labarthe N., Rodríguez N., Couto G., Mendes-De-Almeida F., Guerrero J. A pilot survey of vector-transmitted diseases in Cartagena and Barranquilla, Colombia. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*. 2018, 16. 63-73.

- 
- 
22. Salazar H., Buriticá E.F., Echeverry D.F., Barbosa I.X. Seroprevalencia de *Ehrlichia canis* y su relación con algunos parámetros clínicos y hematológicos en caninos admitidos en clínicas veterinarias de la ciudad de Ibagué (Colombia). *Rev Colomb Cienc Anim* 2014; 7(1):56-63.
23. McCown M.E., Alleman A., Sayler K.A., Chandrashekar R., Thatcher B., Tyrrell P., et al. Point prevalence survey for tick-borne pathogens in military working dogs, shelter animals, and pet populations in northern Colombia. *J Spec Oper Med* 2014; 14(4):81-5.
24. Carrillo L., Betancur S., Roldán D., Pérez J., Galeano D., Loaiza E., Giraldo C. Implementación de un método basado en PCR, para el diagnóstico de *Ehrlichia* spp., en caninos de Medellín (Colombia). *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 2012, 7 (2), 38-46.
25. Vargas-Hernández G., André M.R., Faria J.L.M., Munhoz T.D., Hernandez-Rodriguez M., Machado R.Z., et al. Molecular and serological detection of *Ehrlichia canis* and *Babesia vogeli* in dogs in Colombia. *Vet Parasitol* 2012; 186(3-4):254-60. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.011>
26. López A., Ruíz A. Evaluación de la presencia de *Ehrlichia canis* en caninos sospechosos de enfermedad hemoparasitaria en la ciudad de Ibagué mediante la técnica PCR. 2016. Trabajo de grado Universidad de la Salle, Maestría en Ciencias Veterinarias. Recuperado de: <http://hdl.handle.net/10185/18839>
27. Beall M.J., Alleman A.R., Breitschwerdt E.B., Cohn L.A., Couto C.G., Dryden M.W., Yabsley M. Seroprevalence of *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis* and *Ehrlichia ewingii* in dogs in North America. *Parasites & Vectors*, 2012, 5(1), 29. Recuperado de: [doi:10.1186/1756-3305-5-29](https://doi.org/10.1186/1756-3305-5-29)
28. Dantas-Torres F., Latrofa M.S., Annoscia G., Giannelli A., Parisi A., Otranto D. Morphological and genetic diversity of *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato from the New and Old Worlds. *Parasites & Vectors* 2013 6:213.
29. Harrus S., Waner P., Neer T. Ehrlichia and Anaplasma Infections in Greene. En: *Infectious diseases of the dog and cat*. Fourth edition. 2012, 228.
30. Hildebrandt P.K., Conroy J.D., McKee A.E., Nyindo M.B., Huxsoll D.L. Ultrastructure of *Ehrlichia canis*. *Infect Immun*. 1973 Feb;7(2):265-271.
31. Birchard S., Sherding R. Enfermedades por Rickettsias. En: *Manual clínico de Pequeñas especies*. Mc.Graw Hill(Ed). 1994, 146:150.
32. Shaw S.E., Day M.J., Birtles R.J., Breitschwerdt E.B. Tick-borne infectious diseases of dogs. *Trends in Parasitology*. 2001, 17(2), 74-80. Recuperado de: [doi:10.1016/S1471-4922\(00\)01856-0](https://doi.org/10.1016/S1471-4922(00)01856-0)
- 

33. Waner T., Harrus S., Jongejan F., Bark H., Keysary A., et al. Significance of serological testing for ehrlichial diseases in dogs with special emphasis on the diagnosis of canine monocytic ehrlichiosis caused by *Ehrlichia canis*. *Vet Parasitol.* 2001 Feb; 95(1):1-15.
34. Dumler J.S., Madigan J.E., Pusterla N., Bakken J.S. Ehrlichioses in Humans: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Infectious Diseases.* 2007, 45(Supplement 1), S45-S51. Recuperado de: doi:10.1086/518146
35. 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. *Vet Parasitol* 69:307-317.
36. Ristiic M., Huxsoll D.L., Tachibana N., Rapmund G. Evidence of a serologic relationship between *Ehrlichia canis* and *Rickettsia sennetsu*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 1981, 30:6, 1324-1328.
37. McBride J.W. Identification and Functional Analysis of an Immunoreactive DsbA-Like Thio-Disulfide Oxidoreductase of *Ehrlichia* spp. *Infection and Immunity*, 2002, 70:5, 2700-2703. Recuperado de: doi:10.1128/iai.70.5.2700-2703.2002
38. Iqbal Z., Chaichana S., Rikihisa Y. Comparison of PCR with other test for early diagnosis of Canine Ehrlichiosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 1994, 32, 1658-1662.
39. Neer T.M., Breitschwerdt E.B., Greene R.T., Lappin M.R. Consensus statement on ehrlichial disease of small animals from the infectious disease study group of the ACVIM. *J Vet Intern Med* 2002 May-Jun; 16(3):309-15.
40. Çetinkaya H., Matur E., Akyazi İ., Ekiz E.E., Aydin L., Toparlak M. Serological and molecular investigation of *Ehrlichias* pp. and *Anaplasma* spp. in ticks and blood of dogs, in the Thrace Region of Turkey. *Ticks Tick Borne Diseases.* 2016, 2.
41. Breitschwerdt E.B., Hegarty B.C., Hancock S.I. Doxycycline hyclate treatment of experimental canine ehrlichiosis followed by challenge inoculation with two *Ehrlichia canis* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 Feb; 42(2):362-8.
42. Macieira D. de B., Messick J.B., Cerqueira A. de M.F., Freire I.M.A., Linhares G.F., Almeida N.K.O., Almosny N.R.P. Prevalence of *Ehrlichia canis* infection in thrombocytopenic dogs from Rio de Janeiro, Brazil. *Veterinary Clinical Pathology.* 2005, 34(1), 44-48. Recuperado de: doi:10.1111/j.1939-165x.2005.tb00008.x
43. Labruna M.B., McBride J.W., Camargo L.M.A., Aguiar D.M., Yabsley M.J., Davidson W.R., Walker D.H. A preliminary investigation of *Ehrlichia* species in ticks, humans, dogs, and capybaras from Brazil. *Veterinary Parasitology.* 2007, 143(2), 189-195. Recuperado de: doi:10.1016/j.vetpar.2006.08.005
44. Sirigireddy K.R., Mock D.C., Ganta R.R. Multiplex Detection of Ehrlichia and *Anaplasma* Pathogens in Vertebrate and Tick Hosts by Real-Time RT-PCR. *Annals of the New*

- 
- York Academy of Sciences. 2006,1078: 1, 552-556. Recuperado de: doi:10.1196/annals.1374.108
45. Zweygarth E., Cabezas-Cruz A., Josemans A.I., Oosthuizen M.C., Matjila P.T., Lis K., Passos L.M.F. In vitro culture and structural differences in the major immunoreactive protein gp36 of geographically distant *Ehrlichia canis* isolates. *Ticks and Tick-Borne Diseases*.2014,5(4), 423-431. Recuperado de: doi:10.1016/j.ttbdis.2014.01.011
 46. Waner T., Strenger C., Keysary A. Comparison of a Clinic-Based ELISA Test Kit with the Immunofluorescence Test for the Assay of *Ehrlichia canis* Antibodies in Dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 2000,12(3), 240-244. Recuperado de: doi:10.1177/104063870001200307
 47. Zhang X., Luo T., Keysary A., Baneth G., Miyashiro S., Strenger C., McBride J.W. Genetic and Antigenic Diversities of Major Immunoreactive Proteins in Globally Distributed *Ehrlichia canis* Strains. *Clinical and Vaccine Immunology*.2008, 15(7), 1080-1088. Recuperado de: doi:10.1128/cvi.00482-07
 48. Harith A., Slappendel R., Reiter I., Van Knapen F., De Korte P., Huigen E., Kolk A. Application of a direct agglutination test for the detection of specific anti- *Leishmania* antibodies in the canine reservoir. *Journal of Clinical Microbiology*,1989, 27, 2252-2257
 49. Dawson J.E., Stallknecht D.E., Howerth E.W., Warner C., Biggie K., et al. Susceptibility of white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*) to infection with *Ehrlichia chaffeensis*, the etiologic agent of human ehrlichiosis. *J Clin Microbiol* 1994 Nov; 32(11):2725-8.
 50. Romero L., Dolz G., Romero J., Meneses A., Jiménez M., Salazar L. Evaluación del diagnóstico de *Ehrlichia canis* mediante frotis sanguíneo y técnica molecular en perros de Costa Rica. *Revista Ciencias Veterinarias*. 2013, 28(1), 23-36.
 51. Borin S., Crivelenti L.Z., Ferreira F.A. Aspectos epidemiológicos, clínicos e hematológicos de 251 cães portadores de mórula de *Ehrlichia* spp. naturalmente infectados. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*.2009,61(3), 566-571. Recuperado de: doi:10.1590/s0102-09352009000300007
 52. Mori Y., Notomi T. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP): a rapid, accurate, and cost-effective diagnostic method for infectious diseases. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2009, 15, 62-69.
 53. Notomi T., Okayama H., Masubuchi T., Yonekawa K., Watanabe N., Amino T. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Research*. 2000, 28, E63.
 54. Aparecida F., Salvador A., Lima J., Buso B., Brum M., Silva M., Vieira E., Fachin A., França S., Marins M. Loop-mediated isothermal amplification assay for the detection of *Ehrlichia canis* DNA in blood samples from dogs. *Archivos de Medicina Veterinaria*. 2013,45. 197-201. 10.4067/S0301-732X2013000200012.
- 

55. Otranto D., Dantas-Torres F., Breitschwerdt E.B. Managing canine vector-borne diseases of zoonotic concern: part one. *Trends Parasitol* 2009; 25(5):228-35. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2009.02.005>
56. Baneth G. Tick-borne infections of animals and humans: a common ground. *International Journal for Parasitology*. 2014, 44:591-6.
57. Attipa C., Pappasoulitis K., Solano-Gallego L., Baneth G., Nachum-Biala Y., Sarvani E. Prevalence study and risk factor analysis of selected bacterial, protozoal and viral, including vector-borne, pathogens in cats from Cyprus. *Parasites & Vectors*. 2017, 10:130.
58. Pérez M., Rikihisa Y., Wen B. *Ehrlichia canis*-like agent isolated from a man in Venezuela: antigenic and genetic characterization. *Journal of Clinical Microbiology*. 1996, 34:2133-2139.
59. Unver A., Pérez M., Orellana N., Huang H., Rikihisa Y. Molecular and antigenic comparison of *Ehrlichia canis* from dogs, ticks, and a human in Venezuela. *Journal of Clinical Microbiology*. 2001, 39: 2788-2793.
60. Oliveira A.C., Luz M.F., Granada S., Vilhena H., Nachum-Biala Y., Lopes A.P., Baneth G. Molecular detection of *Anaplasma bovis*, *Ehrlichia canis* and *Hepatozoon felis* in cats from Luanda, Angola. *Parasites & Vectors*. 2018, 11, 167. Recuperado de: <http://doi.org/10.1186/s13071-018-2767-y>
61. Maegli A., Loy J.D., Cortinas R. Note on *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia ewingii*, and “*Borrelia lonestari*” infection in lone star ticks (*Acari: Ixodidae*), Nebraska, USA. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2015, 7 (1): 154-158, 2016. Recuperado de: doi: 10.1016/j.ttbdis..10.008
62. Oteo J.A., Portillo A. Tick-borne rickettsioses in Europe. En: *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2012, 3 (5-6): 271-278. Recuperado de: DOI: 10.1016/j.ttbdis.2012.10.035
63. Osorno-Mesa E. Ticks of the Republic of Colombia. 1940. *Biomédica*. 2006, 26 (3): 317-336.



5

Ehrlichiosis y anaplasmosis zoonóticas en la interfaz ambiente-humano-mascota

Diana Benavides-Arias¹ y Diego Soler-Tovar²

Resumen

Las ehrlichiosis son un grupo de enfermedades transmitidas por garrapatas que amenazan la salud animal y humana tanto en países desarrollados como en desarrollo. Los agentes de ehrlichiosis y anaplasmosis se mantienen en la naturaleza en su ciclo enzoótico a través de garrapatas que afectan animales silvestres y domésticos, en gran parte por el rol de los mamíferos como reservorio y diseminador de estos patógenos ya que la transmisión transovárica de la garrapata es ineficiente. Las bacterias del género *Ehrlichia* son las más reportadas en vertebrados sudamericanos y su distribución geográfica abarca regiones tropicales y subtropicales. La epidemiología y la prevalencia se ven afectadas por factores ecológicos, climáticos y antropogénicos que comprometen el ciclo del patógeno, garrapata y hospedero en la interfaz. El objetivo del presente manuscrito es destacar la importancia del estudio de las Ehrlichiosis, que deben ser investigadas a nivel molecular y

1. MV. Grupo de Epidemiología y Evaluación en Salud Pública, Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo: dbenavides29@unisalle.edu.co
2. MV, MSc. Grupo de Epidemiología y Salud Pública, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia. Correo: diegosoler@unisalle.edu.co

ecológico para entender bien las interacciones entre *E canis*, *E chaffeensis* y las mascotas; la influencia de las mascotas en la vida humana y las zoonosis como una fuente de morbilidad y mortalidad.

Para ello resulta necesario comprender que el impacto positivo de las mascotas en la salud y bienestar de los humanos tiene un riesgo subestimado. Se debe tener en cuenta la sanidad animal y la educación a propietarios sobre el cuidado de la mascota, la tenencia responsable y desparasitaciones externas. La comprensión del potencial zoonótico de estos agentes cobra importancia desde el punto de vista de la medicina veterinaria y humana por las frecuentes interacciones en la interfaz ecosistema-humano-mascota y su impacto en la salud pública.

Palabras clave: garrapata, animales domésticos, zoonosis, bacteria, salud pública.

Introducción

Las enfermedades transmitidas por vectores amenazan cada vez más la salud animal y humana tanto en países en desarrollo como en países desarrollados pues constituyen un grupo diversificado de enfermedades ocasionadas por patógenos transmitidos por artrópodos como las garrapatas. El manejo adecuado de estas enfermedades es importante desde el punto de vista de la medicina veterinaria y humana dado que muchos de estos agentes son transmisibles a las personas y a las mascotas (perros y gatos), en especial si se considera que a menudo viven en la interfaz ecosistema-humano-mascota (1).

Las ehrlichiosis son un grupo de enfermedades transmitidas por garrapatas causadas por bacterias gram negativas intracelulares, se caracterizan por ser enfermedades febriles agudas ocasionadas por varios miembros del género *Ehrlichia* el cual cuenta con 6 especies denominadas: *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. canis*, *E. muris*, *E. Ruminantium* y *E. mineirensis* (3). Dentro de estas especies se encuentra que *E. ewingii* es el agente etiológico de la ehrlichiosis granulocítica canina (EGC); *E. canis* es el agente etiológico de ehrlichiosis monocítica canina (EMC) que afecta a cánidos, félidos y humanos; *E. ruminantium* que si bien tiene como diana principal del patógeno a



los rumiantes, se ha descrito en Sudáfrica una posible infección canina por este agente y se han sospechado varios casos de encefalitis rápida y fatal en humanos por *E. ruminantium* (2); la Ehrlichiosis Granulocítica humana causada por *Anaplasma phagocytophilum*, la cual es conocida como Anaplasmosis Granulocítica Humana que afecta a humanos y caprinos; y finalmente, *E. chaffeensis* que es el principal agente etiológico de la ehrlichiosis monocítica humana (EMH) que causa enfermedad en humanos y posiblemente en perros y cabras (4).

Los antecedentes del patógeno *Ehrlichia* se remontan a 1935 cuando investigadores del Instituto Pasteur de Argelia visualizaron organismos semejantes a rickettsias en monocitos de perros febriles y con anemia. En 1945 fueron clasificados como *Ehrlichia canis* en honor al bacteriólogo alemán Paul Ehrlich. En 1957 en el hemisferio occidental se identificó el primer caso de infección por *E. canis* en frotis sanguíneos de perros en la isla de Aruba. Así mismo, para el año 1971 se describió una nueva cepa de *E. canis* que fue visualizada en granulocitos (principalmente neutrófilos) en un perro que manifestaba una forma leve de ehrlichiosis canina, sin embargo años más tarde y tras análisis genéticos se concluyó que era otra especie denominada *E. ewingii*, para honrar a Sidney Ewing y su trabajo con este agente. En 1987 se reportó el primer caso de ehrlichiosis monocítica humana al observar cuerpos de inclusión intraleucocitarios en el frotis sanguíneo de un paciente febril, esto era compatible con *E. canis* por la semejanza morfológica, ultraestructural y la reacción positiva del suero de este paciente con antígeno de *E. canis*. Sin embargo en 1991, después de analizar la secuencia del gen ARNr 16S, se demostró que era una especie diferente a la que nombraron *E. chaffeensis*. Las infecciones emergentes con nuevas especies de *Ehrlichia* han sido diagnosticadas con más frecuencia y se han establecido como las causas de infecciones en humanos. Esto se debe a que los reservorios animales y los vectores de garrapatas han aumentado en número y los humanos han traspasado las áreas donde las poblaciones de reservorios y garrapatas son más altas (3).

Investigadores venezolanos publicaron en 2016 (5) que la primera infección humana con *E. canis* se reportó en 1996 a través de aislamiento en cultivo celular y de la caracterización genética en muestras obtenidas de un humano aparentemente asintomático, con infección crónica, proveniente del estado



Lara en Venezuela. Esta cepa fue denominada *Ehrlichia humana venezolana* y en 2005, en el mismo lugar, se reportaron 6 casos de individuos con signos clínicos de ehrlichiosis monocítica humana (EMH), el diagnóstico se confirmó por Reacción en Cadena de la Polimerasa o PCR (por sus siglas en inglés). Es por ello que *E. canis* ha sido considerada en la última década como un patógeno con potencial zoonótico.

Esta zoonosis afecta principalmente a mamíferos y desde 1996 es reconocida como una enfermedad que afecta a los humanos. Desde entonces y hasta el 2005 se han reportado en Colombia 2.396 casos de infección por *E. chaffeensis* con variaciones geográficas en su incidencia, siendo 0,3% en algunas regiones endémicas y 0,02-0,06% en otras, con tendencia a aumentar entre los meses de mayo y agosto (6). Los factores potenciales en la expansión de vectores y patógenos en áreas no afectadas (7) son el cambio climático y los factores bióticos, entre éstos últimos destacan: el incremento en la abundancia de reservorios (silvestres), transformaciones sociopolíticas y demográficas, cambios en la estructura del hábitat, y en mayor medida las mascotas sometidas a transporte nacional e internacional por razones de bienestar, conservación, importación, moda o tráfico ilegal. En cuanto a la distribución geográfica de *E. canis*, se presume que está presente en todo el mundo pero especialmente en regiones tropicales y subtropicales, la transmisión de *E. canis* se da por medio de las garrapatas *Rhipicephalus sanguineus*; y para *E. ewingii* y *E. chaffeensis* la transmisión es a través de la garrapata *Amblyomma americanum* (4). *A. americanum*, vector reconocido de *E. chaffeensis* en Estados Unidos no es una especie reportada en Colombia (8). Con respecto a los diagnósticos diferenciales de las enfermedades transmitidas por garrapatas se encuentran: anaplasmosis granulocítica, borreliosis de Lyme, babesiosis, bartonelosis, leptospirosis, linfoma, mieloma múltiple y enfermedad sistémica primaria mediada por el sistema inmune (4).

Las enfermedades transmitidas por garrapatas tienen un origen multifactorial que requiere un enfoque holístico para identificar los determinantes involucrados en el proceso de salud-enfermedad ya que a menudo se trata de una acción sinérgica. La utilización de técnicas para el diagnóstico de este tipo de enfermedad debe ser una herramienta tanto para el médico veterinario como para el humano (9). No obstante, las medidas simples como el control



de las garrapatas pueden reducir considerablemente el riesgo de exposición al patógeno en mascotas en los ecosistemas en los que convergen con los humanos. Para ello los veterinarios deben enfatizar en la utilización de métodos de prevención de ectoparásitos para contrarrestar el riesgo potencial de enfermedad en la interfaz ecosistema-humano-mascota (1).

Las enfermedades causadas por agentes transmitidos por garrapatas pueden ser diagnosticadas de diferentes maneras y cada enfoque tiene sus ventajas y sus limitaciones, la mejor opción estará orientada por las características del organismo que está causando la enfermedad y el tipo de infección. Los métodos efectivos incluyen: impresión o secciones de tejido, PCR y serología, visualización directa de mórulas dentro de los leucocitos circulantes y tinción de Wright. El aislamiento del cultivo celular no se realiza de forma rutinaria como un enfoque de diagnóstico, pero se puede lograr para la mayoría de los organismos en laboratorios de investigación (10).

Epidemiología

Ehrlichiosis monocítica canina

Ehrlichiosis monocítica canina (EMC) es una enfermedad rickettsial grave que afecta a las poblaciones caninas en todo el mundo. *E. canis* pertenece a la familia Anaplasmataceae y es un microorganismo intracitoplasmático, pleomórfico, una pequeña bacteria cocoide Gram negativa que infecta a los monocitos circulantes. Este patógeno, responsable de causar enfermedad en caninos y probablemente en felinos a nivel mundial, se transmite exclusivamente por la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato causando enfermedad multisistémica que incluye anormalidades hematológicas y trastornos respiratorios, oculares o neurológicos (11), tiene un tropismo tisular para las células reticuloendoteliales del hígado, el bazo y los ganglios linfáticos y se replica principalmente en los macrófagos mononucleares. La enfermedad a menudo se conoce como “pancitopenia canina tropical” debido a sus altas tasas de prevalencia en zonas tropicales y subtropicales con una disminución asociada de leucocitos y plaquetas en casos clínicos (12). Esta enfermedad multisistémica de caninos varía en severidad de leve (no



mielosupresor) hasta potencialmente mortal (mielosupresora), en ocasiones puede conllevar signos gastrointestinales y en general, 10-15% de los perros con EMC presentan clínica de vómitos, diarrea y/o malestar abdominal (13).

Ehrlichiosis granulocítica canina

La Ehrlichiosis Granulocítica canina ocasionada por *E. ewingii*, una bacteria intracelular Gram-negativa pleomórfica que afecta neutrófilos y eosinófilos, es transmitida por la garrapata *A. americanum* (14). *E. ewingii* es una de las especies frecuentemente detectada por serología en caninos en América, causa enfermedad clínicamente relevante en perros, además del venado de cola blanca que también puede servir como reservorio para este agente. Sus síntomas generales son poliartritis en animales con infección crónica, claudicación, inflamación de las articulaciones y fiebre, en cuanto a los cambios hematológico, se consideran leves e incluyen trombocitopenia y anemia (15). Los perros persistentemente infectados con *E. ewingii* presentan un riesgo potencial de infección a otros animales, ya sea por transfusiones o por el personal veterinario al entrar en contacto con sangre infectada. De igual manera, los animales persistentemente infectados también sirven como fuente de infección a las garrapatas y, en caso de adquirir otras garrapatas infectadas, puede conducir a una enfermedad más grave (16). El interés en el estudio de ehrlichiosis granulocítica canina en la medicina veterinaria y humana ha aumentado tras descubrirse que perros, caballos y humanos pueden ser infectados por la especie *E. ewingii* relacionada estrechamente desde el punto de vista genético, así, el antígeno y la relación genética ha incrementado el conocimiento del potencial zoonótico (17).

Ehrlichiosis y Anaplasmosis Felina

La enfermedad causada por *Ehrlichia* spp. y *Anaplasma* spp. en gatos no está bien documentada en comparación con la de los perros. Los gatos son susceptibles a la infección experimental con *A. phagocytophilum* y los ensayos experimentales con *E. canis* no se han reportado en gatos. La infección y/o enfermedad de origen natural debida a *Ehrlichia* spp. y *Anaplasma* spp. se ha documentado en gatos, con la presentación clínica más común descrita como fiebre, letargo y anorexia. Sin embargo, la identificación específica de un agen-



te causal no siempre se logra, pero tanto *E. canis* como *A. phagocytophilum* están implicados en varios casos diagnosticados a través de microscopía y/o PCR (18). Estudios realizados en Norte América y Europa investigan muestras de sangre felina evidenciando que el 4.3% de los gatos en los Estados Unidos y el 30% de los gatos en regiones endémicas albergan anticuerpos reactivos a *A. phagocytophilum* por ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFA) (18).

Ehrlichiosis monocítica humana

El espectro clínico de la Ehrlichiosis monocítica humana (EMH) varía de moderado a fatal. La seroconversión asintomática se ha descrito en varios grupos de soldados, personas con mascotas y trabajadores que estuvieron expuestos en gran medida a garrapatas. El estímulo de la reacción antígeno-anticuerpo ocasionada por la presencia de *E. chaffeensis* y *E. canis* está estrechamente relacionada con la presencia de garrapatas infectadas. La enfermedad generalmente se manifiesta de 7 a 10 días después de la picadura de la garrapata y la duración de la enfermedad en promedio es de 20 a 23 días. El inicio es abrupto con síntomas inespecíficos como fiebre, dolor de cabeza severo, malestar general y escalofríos. En algunos pacientes, la enfermedad comienza con fiebre baja y malestar con una duración de 24 a 48 horas. Otros de los síntomas y signos incluyen mialgias difusas y severas, artralgias, linfadenopatía, anorexia que conduce a la pérdida de peso, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, erupción maculopapular o petequeal, confusión, vértigo, ataxia, delirio, coma, tos y disnea. Se presenta erupción en 36% a 40% de los pacientes, pero está presente al inicio en sólo el 6% y puede ser transitoria, macular, maculopapular o petequeal con una distribución habitual en el tronco y las extremidades. La enfermedad es mortal en 2% a 3% de casos a pesar del tratamiento antibiótico disponible. De los casos de EMH el 10% afecta a los niños y tiene una presentación clínica diferente en adultos ya que las secuelas neurológicas incluyen una disminución en el nivel cognitivo y el desempeño neurológico (19).

Las personas sanas generalmente se recuperan sin complicaciones cuando se las trata con doxiciclina; sin embargo, las personas inmunocomprometidas pueden tener una enfermedad más grave con resultados deficientes, incluida la falla del sistema multiorgánico y la muerte (20).



Anaplasmosis granulocítica humana

La Anaplasmosis granulocítica humana (AGH), anteriormente conocida como Ehrlichiosis granulocítica humana, es una enfermedad transmitida por garrapatas causada por *Anaplasma phagocytophilum* y es una de las dos afecciones humanas más estudiadas asociadas con un agente Anaplasmataceae. Aunque parece que su incidencia está aumentando en América, es probable que exista un subregistro significativo ya que muchos casos de AGH son asintomáticos o nunca se diagnostican. Además, la falta de conocimiento clínico refuerza aún más las lagunas en el conocimiento con respecto a la epidemiología de la AGH (21).

Salud pública

La localización geográfica y la epidemiología de la ehrlichiosis refleja la distribución y las actividades estacionales de los vectores y reservorios, así como el cuidado de los animales y el comportamiento humano. Las enfermedades transmitidas por garrapatas se encuentran comúnmente en los entornos clínicos médicos y veterinarios, generando consecuencias en la salud pública y ocupacional (22). En este sentido, la presencia del vector, el agente patógeno y el reporte de casos reflejan no sólo el impacto de la enfermedad en la salud humana y animal, sino cómo las interacciones que ocurren en los ecosistemas entre animales domésticos, silvestres y el hombre son un factor determinante para la sociedad.

Existen casos de infección y estudios de seroprevalencia reportados desde 1986, muchos de ellos en América del Sur. En Colombia se realizó un estudio de seroprevalencia en el departamento de Sucre y en trabajadores del área rural se presentó una prevalencia para ehrlichiosis del 3,3% (23). Por otra parte, la EMC tiene una distribución mundial que incluye Asia, África, Europa y América. Esta enfermedad ha sido reportada en todo el continente desde Estados Unidos hasta Argentina y Chile. No obstante, se deben tener en cuenta los métodos diagnóstico directos e indirectos (24).

En el ámbito latinoamericano el primer caso de Ehrlichiosis monocítica humana reportado en México fue en 1997 en un trabajador rural en contacto





permanente con garrapatas mediante un ensayo de inmunofluorescencia indirecta contra *E. chaffeensis* (9,25), y en 2014 se reportó en el estado de Oaxaca un caso de una estilista canina de 30 años que se halló PCR positiva para *Ehrlichia* spp.

En Costa Rica *E. canis* fue reportada por primera vez en perros en 1995 y posteriormente entre 2007 y 2011 se produjo la detección e identificación molecular de *E. canis* en donantes de sangre notificando cuatro casos de Ehrlichiosis: dos de monocítica y dos de granulocítica (26). Es interesante que estudios previos con muestras de caninos y garrapatas de Costa Rica no detectaron el ADN de *E. chaffeensis* o *E. ewingii*, y si bien existe un solo informe de diagnóstico molecular de *E. chaffeensis* en pacientes humanos en la zona norte de Costa Rica, los resultados indican que *E. canis* es la especie con mayor prevalencia en ese país que infecta a humanos de forma similar que a los animales (27).

En Chile existen pocos antecedentes de la enfermedad en humanos y caninos, y sólo ha sido descrita la presencia de anticuerpos contra *Anaplasma* spp. en personas de la zona central de Chile con riesgo ocupacional, entre ellos, médicos veterinarios, propietarios y peluqueros de canes (28).

La prevalencia de patógenos zoonóticos transmitidos por garrapatas en perros aparentemente sanos es alta, probablemente porque los perros que viajan libremente están expuestos a altas infestaciones por garrapatas y porque los propietarios no conocen las enfermedades que ellas transmiten y no aplican medidas profilácticas para el control de ectoparásitos. En este contexto, resulta pertinente la implementación de campañas de monitoreo y control de ectoparásitos, con especial énfasis en la investigación en humanos, animales y vectores, para obtener una perspectiva epidemiológica más amplia sobre los patógenos transmitidos por garrapatas y para comprender la dinámica de la infección. Como complemento, hay que destacar la importancia de alertar a la comunidad veterinaria, a los propietarios y a las autoridades de salud pública para evitar el riesgo de transmisión de patógenos por garrapatas entre perros y humanos en la interfaz ecosistema-humano-mascota (29).



Potencial zoonótico de *Ehrlichia* spp.

Los animales domésticos, particularmente perros y gatos, han acompañado a la humanidad desde el antiguo Egipto. Actualmente, más del 30% de las casas en América conviven con algún animal doméstico: 53 millones de perros, 57 millones de gatos y una variedad de otros animales entre aves, peces y reptiles. En consecuencia, no es sorprendente que la transmisión de un patógeno entre los animales a los humanos y de los humanos a los animales sea posible y frecuente (31). Ejemplo de ello son los perros, que sirven como fuente de nutrición para artrópodos que se alimentan de sangre y frecuentemente están expuestos a la infestación por garrapatas. Por esto, pueden servir como un indicador sensible de presencia y magnitud de exposición a enfermedades transmitidas por garrapatas (30).

En Colombia se ha descrito una variedad de especies de garrapatas presentes en mascotas convencionales, entre ellas *R. sanguineus* s.l. aparece como el principal parásito que también puede desarrollarse en roedores y otros mamíferos, pero el perro es el huésped primario y juega un papel importante en el desarrollo de altas poblaciones de este ectoparásito (32).

Se sugiere que los perros, una de las especies más cercanas al humano, sirven como un reservorio competente de varios agentes zoonóticos como *E. canis* y *A. phagocytophilum* (33). Dependiendo de la presencia y abundancia de vectores artrópodos en los ecosistemas, los perros pueden infectarse simultáneamente con varios patógenos transmitidos. Es la capacidad de algunos de estos patógenos para cruzar la barrera de especies lo que plantea el creciente interés médico en las enfermedades transmitidas por vectores a los animales de compañía, pues está directamente relacionado con el bienestar de los animales y salud pública (34). Y al coexistir el vector (*Rhipicephalus sanguineus*) con perros de la calle, con y sin propietarios, permitiría una mayor probabilidad de que el humano tenga contacto con el microorganismo aumentando la posibilidad de zoonosis (28).

Sin duda, en países tropicales en vías de desarrollo como Colombia existen condiciones favorables para la aparición de este tipo de enfermedades. La migración hacia ecosistemas inusuales, el trabajo rural con animales, la ex-





plotación intensiva de recursos naturales y la inestabilidad social aumentan las probabilidades de infección en el ser humano. A pesar de la presentación de casos de Ehrlichiosis en Colombia, no existe un registro actualizado de esta zoonosis debido a que no son enfermedades de notificación obligatoria (35).

Ehrlichia y *Anaplasma* en la interfaz ambiente-humano-mascota

Las garrapatas son agentes transmisores de importantes enfermedades emergentes en la interfaz ecosistema, humano, animal y son responsables de la transmisión y el mantenimiento de los microorganismos. Además, se observan abundantes poblaciones de garrapatas potencialmente infectadas en áreas urbanas, que son de importancia para la salud pública debido a la exposición que tienen los humanos y animales domésticos. En los hábitats urbanos, los animales de compañía, así como otros mamíferos sinantrópicos y aves con frecuencia expuestas a la infestación por garrapatas, desempeñan un papel en la transmisión de poblaciones de garrapatas y como reservorios de patógenos (30).

Referente a los cambios en las prácticas de producción ganadera, el comercio internacional de animales, el aumento de la perturbación antropogénica de los hábitats naturales y la influencia de las mascotas en la vida humana, las zoonosis son cada vez más reconocidas como una fuente importante de morbilidad y mortalidad humana. Las personas que viven en zonas rurales, especialmente en países en desarrollo, corren un alto riesgo de contraer zoonosis ya que a menudo trabajan estrechamente con el ganado, mascotas de compañía y entran en contacto con la vida silvestre (36). En este sentido, la influencia positiva de las mascotas en la salud y bienestar de los seres humanos tiene un impacto subestimado a pesar de los beneficios en aspectos psicológicos, fisiológicos, terapéuticos y psicosociales. Se deben tener en cuenta aspectos del área clínica, la sanidad animal, la nutrición y la educación a propietarios sobre el manejo de la mascota, la tenencia responsable que comprende una alimentación adecuada para garantizar óptimas condiciones inmunológicas como factor protector, vacunaciones y desparasitaciones internas y externas (37).



Sin duda la epidemiología y la prevalencia de estas enfermedades también se ven afectadas por factores ecológicos, climáticos y antropogénicos. Todos estos comprometen de diferente manera el ciclo enzoótico entre patógenos, garrapatas y hospederos domésticos y silvestres en la interfaz ecosistema-humano-mascota. Las herramientas actuales de diagnóstico molecular han permitido avanzar en la identificación de patógenos desconocidos o indeterminados, pero es necesario realizar más investigaciones de estos patógenos en la zonas de interfaz. La capacidad de intervención de los gobiernos de cada país, y la cooperación multidisciplinaria de profesionales, especialmente de médicos y veterinarios, resulta fundamental para implementar planes de intervención y gestión del riesgo (38).

Como complemento, los estudios clínicos demuestran que el uso de piretroides sintéticos juega un papel importante en el control integrado contra las zoonosis transmitidas por vectores, como la ehrlichiosis transmitida por *Rhipicephalus* y *Amblyomma*. En estas intervenciones los veterinarios tienen un rol esencial educando a los dueños de las mascotas con medicina preventiva respecto a los cuidados y las acciones para evitar la enfermedad.

Es un hecho que la percepción del riesgo y el conocimiento de la enfermedad está asociado al poder adquisitivo y al acceso a servicios de salud, es por ello que en comunidades rurales remotas, particularmente en los países en vías de desarrollo, algunos propietarios de mascotas pueden tener dificultades para asumir los costos de los servicios veterinarios. Por consiguiente, la comunicación entre médicos, ya sean humanos o veterinarios, es una alternativa para la comunicación del riesgo (1).

Conclusiones

La ehrlichiosis y la anaplasmosis son zoonosis cuyos agentes se mantienen en la naturaleza a través de ciclos enzoóticos entre garrapatas y animales salvajes, domésticos y mascotas; los mamíferos tienen un rol importante en la propagación y como reservorio de estos patógenos ya que que la transmisión transovárica es ineficiente en garrapatas (39). A pesar de que *R. sanguineus* puede completar todo su ciclo de vida en el interior de un hogar parasitando una mascota, no se puede negar que las garrapatas se alimentan de una





gran variedad de mamíferos incluyendo humanos, pero los perros son el hospedador preferido. (40). La presencia de *E. canis* en muestras de sangre humana puede ser el resultado de la alta prevalencia del agente en caninos y sus garrapatas, lo que aumenta la probabilidad de exposición humana al agente. En este contexto, el control de garrapatas en perros es crítico para prevenir la infección humana. Aunque *R. sanguineus* es un parásito típico del perro, el parasitismo humano por este grupo de garrapatas ha sido reportado en muchas partes del mundo incluyendo América Latina (27)

En síntesis, la ehrlichiosis monocítica que padecen tanto perros como humanos, causada por *E. canis* y *E. chaffeensis* respectivamente, son transmitidas por dos especies de garrapatas: *R. Sanguineus* s.l. vector de *E. canis* y *A. americanum* para *E. chaffeensis*. Por otro lado, la ehrlichiosis granulocítica es causada por *E. ewingii* en caninos y la Anaplasmosis granulocítica humana, antes conocida como Ehrlichiosis granulocítica humana, es causada por *A. phagocytophilum* (14).

En Colombia se dispone de poca información acerca del reporte de estas zoonosis, por ejemplo la ehrlichiosis monocítica humana es una entidad clínica no reconocida en el país, a pesar de tener una alta morbi-mortalidad de no iniciarse un tratamiento apropiado de forma oportuna (6). Por su parte, *Ehrlichia* es una de las especies más notificadas en vertebrados sudamericanos y se ha demostrado que circula en caninos en ciudades colombianas como Cali y Medellín. Los perros son los huéspedes finales de las garrapatas que transmiten ehrlichiosis y, por lo tanto, esta enfermedad debe considerarse como un problema de salud pública debido a su potencial zoonótico (32).

La ehrlichiosis monocítica humana transmitida por *A. americanum*, vector reconocido de *E. chaffeensis* en Estados Unidos, no es una especie de garrapata cuya presencia se haya documentado en Colombia; en consecuencia *A. americanum* es una garrapata restringida a la región Neártica del mundo (Norteamérica) por lo cual aún no se tiene certeza respecto al posible vector relacionado con ehrlichiosis humana en Sudamérica. Es así que se recomienda fortalecer la investigación de la presencia de la enfermedad y la incidencia del vector mediante caracterizaciones moleculares para determinar el papel antropofílico de estas especies de garrapatas (8).



En efecto, la preocupación por la exposición a patógenos tanto para las mascotas como para sus dueños es un aspecto determinante para evaluar el riesgo en humanos y la incidencia de enfermedades, debido al contacto con mascotas en el hogar. Para abordar de manera asertiva los problemas emergentes de salud pública asociados a los desafíos en la interfaz ecosistema-humano-mascota y la efectividad de las medidas de mitigación, la investigación de estas interacciones proporciona una base para mejorar las acciones en contra de las zoonosis, la prevención de enfermedades rickettsiales y el control de ectoparásitos (41).

Partiendo de los anteriores supuestos, las enfermedades transmitidas por garrapatas tanto a animales como a humanos son motivo de preocupación para la salud pública alrededor del mundo. Las personas de todas las condiciones económicas y sociales son susceptibles de contraer este agente zoonótico transmitido por estos vectores, ya sean trabajadores rurales o propietarios de mascotas, pudiendo ser infectadas incluso por varios patógenos a través de mecanismos de coinfección (38).

Mientras tanto, el surgimiento de la anaplasmosis humana en nuevas áreas geográficas destaca la importancia de la conciencia de la enfermedad y la necesidad de continuar el apoyo a las redes de vigilancia de enfermedades transmitidas por vectores y garrapatas. Una respuesta coordinada de salud pública en estrecha colaboración con el sector veterinario es esencial para responder a esta amenaza emergente (21).

Recomendaciones

Su prevención se puede lograr a través de estrategias integradas del sector de la salud humana y animal. Se recomienda mejorar las prácticas para prevenir la transmisión de patógenos transmitidos por vectores en perros y humanos, para ello, el uso de insecticidas y acaricidas con propiedades repelentes en perros puede evitar que se infecten por patógenos transmitidos por vectores y eventualmente reducir el riesgo de exposición humana a estos patógenos (1).

Es importante tener en cuenta la desparasitación y vacunación de los animales, pero más importante, estar alerta a la presencia de entomofauna nociva





potencialmente portadora de patógenos, como por ejemplo las garrapatas. Particularmente, la presencia de garrapatas podría asociarse con ehrlichiosis canina y en virtud de esto, se destaca la necesidad de evaluar las zoonosis que en el humano suelen pasar inadvertidas, ya que frecuentemente aparecen subclínicamente y su diagnóstico no suele realizarse oportunamente. La vigilancia de la interfaz animal-humano hará posible la detección oportuna de zoonosis que pueden ser graves para la salud pública (9).

Se recomienda como medida de profilaxis utilizar equipo de protección personal adecuada e inspección visual corporal diaria en búsqueda de artrópodos en las mascotas y en el personal que está en contacto con ellas. Así mismo, realizar aseo y desinfección de las áreas en las que habitan las mascotas y fumigar las áreas mencionadas (28).

El control químico y la prevención de la infestación mediante acaricidas puede realizarse con una gama de productos y presentaciones que incluyen jabones, champús, soluciones acaricidas, collares, sprays, productos de administración oral, inyectables y tabletas masticables. El control no químico de garrapatas en el ambiente incluye labores en las viviendas tales como mantener la grama corta y con poca vegetación, y establecer barreras físicas como pisos de grava o concreto para evitar la dispersión de las garrapatas. En caso de vivir en zonas con alta población de garrapatas, evitar el contacto de las mascotas con la fauna y flora silvestre y utilizar vestimenta adecuada en el caso de los humanos (42).

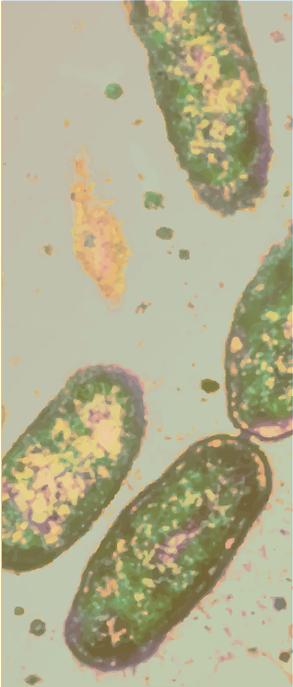
Referencias

1. Dantas-Torres F., Otranto D. (2016). Best practices for preventing vector-borne diseases in dogs and humans. *Trends in parasitology*, 32(1), 43-55.
 2. OIE. (2018). Manual Terrestre de la OIE., Capítulo 2.1.9 Cowdriosis (Hidrocarditis). Recuperado de: http://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahm/2.01.09_Cowdriosis.pdf
 3. Ismail N., McBride J.W. (2017). Tick-borne emerging infections: ehrlichiosis and anaplasmosis. *Clinics in laboratory medicine*, 37(2), 317-340.
 4. Sykes J.E. (2014). Canine and Feline Infectious Diseases e-book. Chapter 28 - Ehrlichiosis. Pages 278-289. Elsevier Health Sciences.
- 

5. Gutierrez C.N., Pérez Yabarra L. (2016). Ehrlichiosis canina. *Saber*, 28(4), 641-665.
6. Botero A.H., Ramírez F.M., Miranda J.V. (2014). Primer caso de ehrlichiosis monocítica humana reportado en Colombia. *Infectio*, 18(4), 162-166.
7. Breitschwerdt E.B. (2016). Canine tick-borne infectious diseases: clinical and zoonotic implications. in sponsors of the 8th world congress of veterinary dermatology (p. 112).
8. Faccini-Martínez Á.A., Montenegro-Herrera C.A., Hidalgo M. (2015). A propósito del primer caso de ehrlichiosis monocítica humana reportado en Colombia. *Infectio*, 19(1), 47-48.
9. Silva A.B., Pina-Canseco S., Gabriel-De la Torre M.P., Mayoral-Silva A., Mayoral M.A., Pérez-Campos-Mayoral L., Pérez-Campos, E. (2014). Infección humana asintomática por contacto con perros. Un caso de ehrlichiosis humana. *G Med Mex*, 150, 171-174.
10. Nicholson W.L., Allen K.E., McQuiston J.H., Breitschwerdt E.B., Little, S.E. (2010). The increasing recognition of rickettsial pathogens in dogs and people. *Trends in parasitology*, 26(4), 205-212.
11. Kaewmongkol G., Lukkana N., Yangtara S., Kaewmongkol S., Thengchaisri N., Sirinarumitr T., Fenwick, S.G. (2017). Association of *Ehrlichia canis*, *Hemotropic mycoplasma* spp. and *Anaplasma platys* and severe anemia in dogs in Thailand. *Veterinary microbiology*, 201, 195-200.
12. Mittal M., Kundu K., Chakravarti S., Mohapatra J.K., Nehra K., Sinha V.K., Kumar A. (2017). Canine Monocytic Ehrlichiosis among working dogs of organised kennels in India: A comprehensive analysis of clinico-pathology, serological and molecular epidemiological approach. *Preventive veterinary medicine*, 147, 26-33.
13. Mylonakis M.E., Xenoulis P.G., Theodorou K., Siarkou V.I., Steiner J.M., Harrus S., Koutinas A.F. (2014). Serum canine pancreatic lipase immunoreactivity in experimentally induced and naturally occurring canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *Veterinary microbiology*, 169(3-4), 198-202.
14. Astigarraga M.J.T., Amarilla S.P., Nara, E.M. (2016). Ehrlichiosis, enfermedad transmitida por garrapatas y potencial zoonosis en Paraguay. *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, 17(9), 1-9.
15. Miranda-Tovar R.E., Najarro-Flores R.A., Navarrete-Hernández I.V. (2018). Detección molecular de *Anaplasma platys*, *Babesia* spp., *Ehrlichia canis* y *Hepatozoon canis* en caninos (*Canis lupus familiaris*) con sospecha de hemoparásitos en clínicas veterinarias de Santa Tecla y San Salvador, El Salvador. (Doctoral dissertation, Universidad de El Salvador).
16. Starkey L.A., Barrett A.W., Beall M.J., Chandrashekar R., Thatcher B., Tyrrell P., Little, S.E. (2015). Persistent *Ehrlichia ewingii* infection in dogs after natural tick infestation. *Journal of veterinary internal medicine*, 29(2), 552-555.

- 
- 
17. Shaw S.E., Day M.J., Birtles R.J., Breitschwerdt E.B. (2001). Tickborne infectious diseases of dogs. *Trends in Parasitology* 17, 74-80.
 18. Little S.E. (2010). Ehrlichiosis and anaplasmosis in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 40(6), 1121-1140.
 19. Olano J.P., Walker D.H. (2002). Human ehrlichioses. *Medical Clinics*, 86(2), 375-392.
 20. Castillo C.G., Eremeeva M.E., Paskewitz S.M., Sloan L.M., Lee X., Irwin W.E., Pritt, B.S. (2015). Detection of human pathogenic *Ehrlichia muris*-like agent in *Peromyscus leucopus*. *Ticks and tick-borne diseases*, 6(2), 155-157.
 21. Tsiodras S., Spanakis N., Spanakos G., Pervanidou D., Georgakopoulou T., Campos, E., Kontos V. (2017). Fatal human anaplasmosis associated with macrophage activation syndrome in Greece and the Public Health response. *Journal of infection and public health*, 10(6), 819-823.
 22. Sosa-Gutierrez C.G., Vargas-Sandoval M., Torres J., Gordillo-Pérez G. (2016). Tick-borne rickettsial pathogens in questing ticks, removed from humans and animals in Mexico. *Journal of veterinary science*, 17(3), 353-360.
 23. Ríos R., Franco S., Mattar S., Urrea M., Tique V. (2008). Seroprevalence of *Leptospira* sp., *Rickettsia* sp. and *Ehrlichia* sp. in rural workers of Sucre, Colombia. *Infectio*, 12(2), 90-95.
 24. Cicuttin G.L., De Salvo M.N., Dohmen F.E.G. (2016). Molecular characterization of *Ehrlichia canis* infecting dogs, Buenos Aires. *Ticks and tick-borne diseases*, 7(5), 954-957.
 25. Góngora-Biachi R.A., Zavala-Velázquez J., Castro-Sansores C.J., González-Martínez P. (1999). First case of human ehrlichiosis in Mexico. *Emerging Infectious Diseases*, 5(3), 481.
 26. Barrantes-González A.V., Jiménez-Rocha A.E., Romero-Zuñiga J.J., Dolz G. (2016). Serology, molecular detection and risk factors of *Ehrlichia canis* infection in dogs in Costa Rica. *Ticks and tick-borne diseases*, 7(6), 1245-1251.
 27. Bouza-Mora L., Dolz G., Solórzano-Morales A., Romero-Zuñiga J.J., Salazar-Sánchez L., Labruna M.B., Aguiar D.M. (2017). Novel genotype of *Ehrlichia canis* detected in samples of human blood bank donors in Costa Rica. *Ticks and tick-borne diseases*, 8(1), 36-40.
 28. Weinborn R., Zanelli M., López Ó., Pau N., Valdés F. (2018). Anticuerpos anti-*Anaplasma* spp. en población de riesgo ocupacional de un hospital veterinario. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 29(2), 594-601.
 29. Lauzi S., Maia J.P., Epis S., Marcos R., Pereira C., Luzzago C., Sironi G., et al. (2016). Molecular detection of *Anaplasma platys*, *Ehrlichia canis*, Hepatozoon canis and
- 

- Rickettsia monacensis* in dogs from Maio Island of Cape Verde archipelago. Ticks and tick-borne diseases, 7(5), 964-969.
30. Ionita M., Silaghi C., Mitrea I.L., Edouard S., Parola P., Pfister K. (2016). Molecular detection of *Rickettsia conorii* and other zoonotic spotted fever group rickettsiae in ticks, Romania. Ticks and tick-borne diseases, 7(1), 150-153.
 31. Goldstein E.J., Abrahamian F.M. (2010). Infection from pets. Infectious diseases, 1 Mosby. Brighton, 727.
 32. Osorio M., Miranda J., González M., Mattar, S. (2018). *Anaplasma* sp., *Ehrlichia* sp. and *Rickettsia* sp. in Ticks: A High Risk for Public Health in Ibagué, Colombia. Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 4(6).
 33. Otranto D. (2017). Arthropod-borne pathogens of dogs and cats: from pathways and times of transmission to disease control. Veterinary Parasitology.
 34. Lau S.F., Dolah R.N., Mohammed K., Watanabe M., Abdul Rani P.A.M. (2017). Canine vector borne diseases of zoonotic concern in three dog shelters in Peninsular Malaysia: The importance of preventive measures. Tropical Biomedicine, 34(1), 72-79.
 35. Gómez-Arcila V., Arroyo-Salgado B.J., Bello-Espinosa A.A., Rodríguez-Escobar Z., Polo-Andrade E.R. (2015). Diagnóstico microbiológico compatible con *Anaplasma* sp. en un paciente con síndrome febril. Revista argentina de microbiología, 47(1), 78-79.
 36. Máttar S., Parra M. (2006). Detección de anticuerpos contra *Anaplasma*, Bartonella y Coxiella en habitantes rurales de un área del caribe colombiano. Revista MVZ Córdoba, 11(2).
 37. Gómez-Giraldo L.F., Atehortua C.G., Orozco-Padilla S.C. (2007). La influencia de las mascotas en la vida humana.
 38. Betancur H., Betancourt E., Giraldo R. (2015). Importance of ticks in the transmission of zoonotic agents. Revista MVZ Córdoba, 20, 5053-5067.
 39. Doudier B., Olano J., Parola P., Brouqui P. (2010). Factors contributing to emergence of *Ehrlichia* and *Anaplasma* spp. as human pathogens. Veterinary parasitology, 167(2-4), 149-154.
 40. Yu X.J., McBride J.W., Walker D.H. (2007). Restriction and expansion of *Ehrlichia* strain diversity. Veterinary parasitology, 143(3-4), 337-346.
 41. Lambertini E., Buchanan R.L., Narrod C., Pradhan A.K. (2016). Transmission of bacterial zoonotic pathogens between pets and humans: The role of pet food. Critical reviews in food science and nutrition, 56(3), 364-418.
 42. Gómez B., Li O., Hoyos L., Manchego A., Suárez F. (2017). Detección de anticuerpos contra *Ehrlichia* spp. en propietarios de caninos domésticos con ehrlichiosis. Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú, 28(4), 939-946.



6

Circulación de microorganismos de interés clínico transmitidos por garrapatas en poblaciones de caninos domésticos en Latinoamérica

Azucena Cabrera Jaramillo¹ y Santiago Monsalve Buriticá²

Resumen

Las enfermedades transmitidas por garrapatas son de importancia epidemiológica por su alta morbilidad y mortalidad en poblaciones caninas. La ubicación en el trópico favorece la presencia de los vectores y por consiguiente la circulación de agentes patógenos como virus, bacterias y protozoarios. El objeto de esta revisión es actualizar el estado del arte para Latinoamérica en la detección de *Anaplasma* spp., *Ehrlichia* spp., *Babesia* spp. y *Hepatozoon* spp. en poblaciones de *Canis lupus familiaris* por medio de técnicas moleculares para lo cual se seleccionaron estudios descriptivos y retrospectivos publicados entre los años 2005 a 2018.

1. Facultad de Ciencias Administrativas y Agropecuarias. Grupo SIVET, línea de investigación medicina y salud animal. Corporación Universitaria Lasallista. Caldas, Antioquia, Colombia.
2. MVZ, MSc, DrSc (c). Docente investigador Corporación Universitaria Lasallista.

En ellos se evidencia la detección molecular de agentes de la familia Anaplasmataceae en caninos domésticos y se reportaron co-infección con *Babesia* spp. y *Hepatozoon* spp. en los países de Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, México y Venezuela. Se reporta la asociación de agentes infecciosos de la familia Anaplasmataceae en garrapatas del linaje tropical *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato (*Acari: Ixodidae*). El agente de mayor circulación fue *Ehrlichia canis* con una frecuencia de infección del 31,42%.

Como conclusión, los países de Latinoamérica ubicados a nivel de la zona del trópico presentan las condiciones favorables para la circulación del vector responsable de la transmisión de agentes de la familia Anaplasmataceae y parásitos hemoprotozoarios caninos, siendo los caninos domésticos una población en riesgo de interés epidemiológico y médico en la salud animal.

Palabras clave: emergentes, enfermedades infecciosas, garrapatas, perro, PCR.

Introducción

Anaplasma platys y *Ehrlichia canis* son agentes bacterianos transmitidos por garrapatas que causan enfermedades infecciosas de alta morbilidad y mortalidad en perros (1,2) y se han asociado principalmente a la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* s.l. como vector principal (3). *A. platys* y *E. canis* hacen parte de la familia Anaplasmataceae y son los agentes etiológicos de la trombocitopenia cíclica infecciosa canina (CICT) y la ehrlichiosis monocíclica canina (CME) respectivamente (2). Otros agentes como *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis*, *E. ewingii* y *E. muris* responsables de la anaplasmosis y de la ehrlichiosis (4) y son de importancia médica ya que pueden afectar a diversos mamíferos silvestres (5) y domésticos (6). Igualmente se ha reportado enfermedad eosinofílica en casos reportados en humano como hospedero accidental (7).

Los microorganismos transmitidos por garrapatas pueden presentar coinfección con otros patógenos en caninos domésticos (8,9). En la dinámica epidemiológica los caninos son hospederos naturales de *A. platys*, *E. canis*, *B. canis vogeli* y *H. canis* (9,10,11) y potencialmente para *E. ewingii* (2), sin embargo, otros agentes de los géneros *Anaplasma* spp. (12) y *Ehrlichia* spp. han sido

reportados como microorganismos oportunistas (7,13). Las infecciones por *E. canis* se consideran endémicas con una alta prevalencia en poblaciones de caninos en países latinoamericanos como Brasil (8, 14), norte de Argentina (15), Colombia (16), Venezuela (17), Costa Rica (4) y México (18).

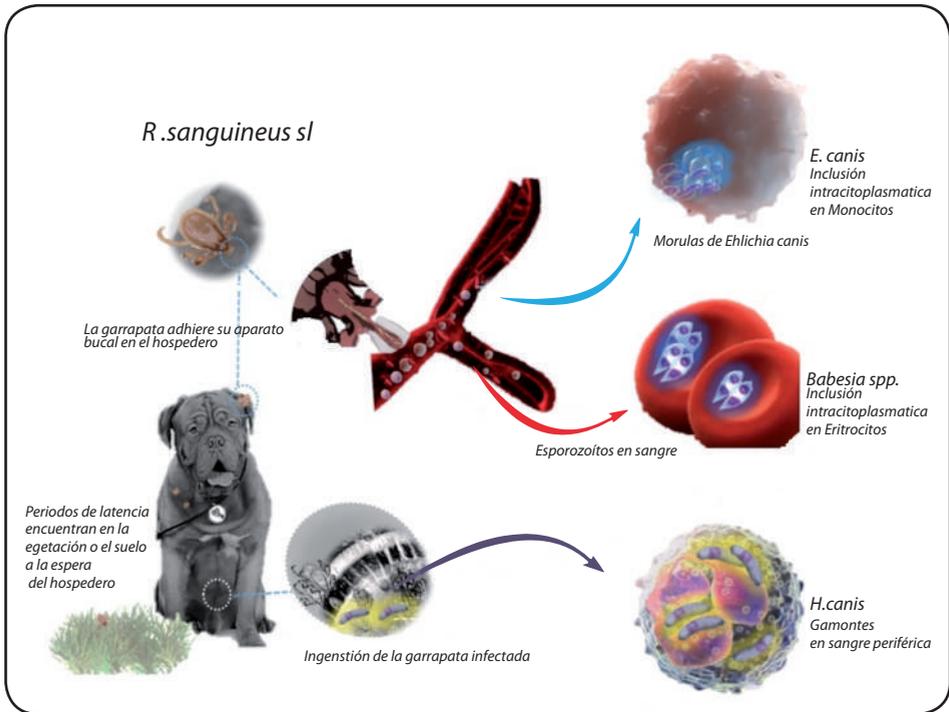


Figura 1. Dinámica epidemiológica de infección. La garrapata cumple el papel de hospedero definitivo para *E. canis*, *Babesia spp* y *H. canis*, la transmisión se da por inoculación al regurgitar desde las glándulas salivales del vector la forma infectante del agente y facilitar el contacto del patógeno con hematíes sanguíneos del hospedero intermediario. La vía de ingreso para Hepatozoon se da al momento ingerir la garrapata con ooquistes maduros dentro del hemocele que se libera por los ácidos gástricos y posterior absorción a nivel de las microvellosidades intestinales. *Ehrlichia* tiene la capacidad de encapsularse en estructuras medulares que le facilita evadir la respuesta inmune; los parásitos hemoprotozoarios al ingresar a los hematíes replican sus estructuras de forma asexual generando merozoitos citoplasmáticos en células eritroides para *Babesia spp.* y gamontes en células mononucleares para *Hepatozoon spp.* (2,62).

Fuente: elaboración propia.

Los estudios epidemiológicos han cobrado vital importancia para entender la dinámica entre hospederos, agente etiológico, vector, biología y ecología vinculados al establecimiento de las enfermedades emergentes (figura 1). La PCR es una técnica de diagnóstico específica usada frecuentemente en estudios para la detección de agentes transmitidos por vectores gracias a su sensibilidad, es particularmente útil en niveles bajos de parasitemia y especificidad para la determinación de especies de microorganismo. Se han descrito una gran cantidad de ensayos y protocolos de PCR utilizando una variedad de objetivos de genes (marcadores moleculares) (19).

Rhipicephalus sanguineus s.l., el arma inoculadora

Las garrapatas son artrópodos hematófagos que pertenecen al orden Ixodoidea y se subdividen en tres familias: Ixodidae, también llamadas “garrapatas de cuerpo duro” (con un mayor número de especies), Argasidae “garrapatas de cuerpo blando” y Nuttalliellidae (una sola especie, no presente en América) (20). En la figura 2 se registra la sistemática reportada en países latinos donde su presencia se asocia a los factores geoclimáticos.

Orden	Familia	Género	Especie
Ixòdida	Ixodidae	<i>Rhipicephalus</i>	<i>Rh. sanguineus</i>
			<i>Rh. (Boophilus) microplus</i>
		<i>Amblyomma</i>	<i>Amblyomma</i> sp. (ninfas)
			<i>Am. aureolatum</i>
			<i>Am. cajennense</i> _ <i>Am. sculptum</i>
			<i>Am. maculatum</i>
			<i>Am. oblongoguttatum</i>
			<i>Am. ovale</i>
			<i>Am. parvum</i>
	<i>Am. tigrinum</i>		
Argasidae	<i>Ornithodoros</i>	<i>O. (A.) puertoricensis</i>	

Figura 2. Sistemática del orden Ixòdida de mayor interés como ectoparásitos en *Canis lupus familiaris*, según estudios publicados para Argentina, Brasil, Colombia y Panamá (49,79,80).

Fuente: elaboración propia.



Su capacidad vectorial le ha otorgado su papel inoculador en la transmisión mecánica o biológica de microorganismos en hospederos silvestres (21,22) y mamíferos domésticos (8,23,24). Gracias a su adaptación inmune a agentes patógenos (25) y su adaptación biológica a diversos entornos ecosistémicos húmedos y calurosos al igual que su adaptación a una amplia variedad de hospederos, las garrapatas clasifican como el segundo vector de mayor transmisión de microorganismos emergentes (26). Siendo los más competentes y versátiles vectores de patógenos como son los microorganismos pertenecientes a la familia Rickettsiaceae y la familia Anaplasmataceae y los géneros *Rickettsia* y *Borrelia* (27). En la tabla 1 se presenta el grupo de enfermedades transmitidas por vectores (EVT) asociados a las garrapatas de *Canis lupus familiaris*.

El mecanismo de infección se da al momento en que la garrapata se adhiere con sus piezas dentales firmemente a su huésped lo cual facilita no sólo la transmisión efectiva de agentes infecciosos sino la eventual distribución geográfica del vector (28). La garrapata marrón del perro (*R. Sanguineus* s.l.) (*Acari: Ixodidae*) es la garrapata más extendida del mundo e infesta principalmente a caninos domésticos (22,29,30). En Sudamérica *R. Sanguineus* s.l. presenta dos linajes: el tropical descrito para áreas del norte de Argentina, Brasil, Colombia, Paraguay y Perú; y el linaje templado en zonas frías de Argentina, Brasil, Chile y Uruguay (31). La capacidad vectorial para *E. canis* ha sido descrita en el linaje tropical y se ha encontrado la circulación del agente en los países donde existe la presencia del vector (32,33,34). Las investigaciones de asociación entre la presencia de la garrapata y su capacidad de adquirir o portar el microorganismo patógeno han demostrado que los caninos infectados son una población susceptible, sin embargo su papel como posible riesgo en la salud pública todavía debe ser estudiado. En Argentina, *A. tigrinum* fue recolectado en caninos de una zona rural y luego de realizar pruebas moleculares *E. chaffeensis* tuvo una frecuencia de infección del 3,14% (32). Esto deja en evidencia la posible capacidad zoonótica en conjunto con el desconocimiento en la vinculación de los caninos como factor de riesgo y exposición.

Características asociadas a los hospederos también son factores de susceptibilidad a la infestación por garrapatas. En Maracaibo, Venezuela, las tasas de infestación por *R. sanguineus* s.l. fueron del 9,8% con mayor prevalencia en cánidos jóvenes y de razas puras (35) lo que pone de manifiesto la



Tabla 1. Asociación del grupo de enfermedades transmitidas por vectores (ETV) asociadas a garrapatas de *Canis lupus familiaris* en estudios moleculares publicados en Sudamérica.

Ref.	Vector	(n)	Gen / Praimer	Agente infeccioso	F% (+)	País
(32)	<i>Am. tigrinum</i>	127	EHR16SD - EHR16SR dsb-330 - dsb- 728 HS1a-HS6a - HS43- HSVR	<i>Anaplasmataceae</i> spp. <i>Ehrlichia</i> spp. KY413807 EchKY425415; KY425416	50,39 3,14 3,14	Argentina
(1)	<i>Rh. sanguineus</i>	519	6SANA-F - 16SANA-R	<i>Anaplasmataceae</i> spp	0,57	México
(16)	<i>Rh. sanguineus</i>	353	16S rRNA) (GE2- HE3) dsb (dsb330 - dsb728)	<i>E. mineirensis</i> KM015219, <i>Ec</i> DQ460715, GU586135, AF403710	0,8% 3,4%	Colombia
(49)	<i>Rh. sanguineus</i> sl	158	16S ARNr	<i>Apl</i>	1,89	Argentina
(73)	<i>Rh. sanguineus</i> sl	181	16S rRNA, dsb y p28 16S rRNA y groESL	<i>Ec</i> <i>Apl</i>	1,65% 1,10%	Argentina
(46)	<i>Am. cajennense</i> <i>Rh. sanguineus</i>	15	16S rRNA, y groESL	<i>Aph</i> ,	6,67% 8,27%	Brasil
(74)	<i>Rh. sanguineus</i>	380	Platys-F- Platys-R; 16S rRNA (ECC – ECB; ECAN - HE3)	<i>Apl</i> <i>Ec</i>	15,7% 17,9% Coin- fección (4%)	Brasil
(47)	<i>Rh. sanguineus</i> <i>Am. tigrinum</i>	79 1	16S rRNA 16S-23S rRNA ITS lpaA	<i>Apl</i> HM222602, <i>Aph</i> , <i>Francisella</i>	11,3% 100%	Argentina

(n) tamaño de la muestra; *Rh.* género linaje *Rhipicephalus* sensu lato; *Am.* género *Amblyomma* (*Acari*: Ixodidae); *Apl* *Anaplasma platys*; *Ec* *Ehrlichia canis*; *Ec* *Ehrlichia chaffeensis*; ±F Frecuencia; (+) Positivo a PCR.

Fuente: elaboración propia.

dependencia del vector en el hospedero según la distribución biogeográfica, densidad poblacional, raza, edad y estilo de vida domiciliado o callejero. En la sabana de Bogotá, capital de Colombia, un estudio en el 2010 reportó una tasa de infestación del 4,25%, las garrapatas se identificaron como *R. sanguineus*, *R. (Boophilus) microplus* y *A. maculatum* (36), estas fueron recolectadas en caninos domiciliarios no migrantes. El clima frío característico de Bogotá refleja la capacidad de adaptación ecológica de la garrapata y/o factores asociados al cambio climático (temperaturas por encima de 18 °C aseguran los ciclos biológicos del vector) (37). Las principales especies de garrapatas de interés sanitario para los caninos domésticos (figura 3) son una preocupación en la salud pública dado que la red conectada entre factores antropogénicos, cambio climático y factores endógenos de subsistencia del vector amenazan la estabilidad ecosistémica y biológica en el control de las enfermedades emergentes y reemergentes.

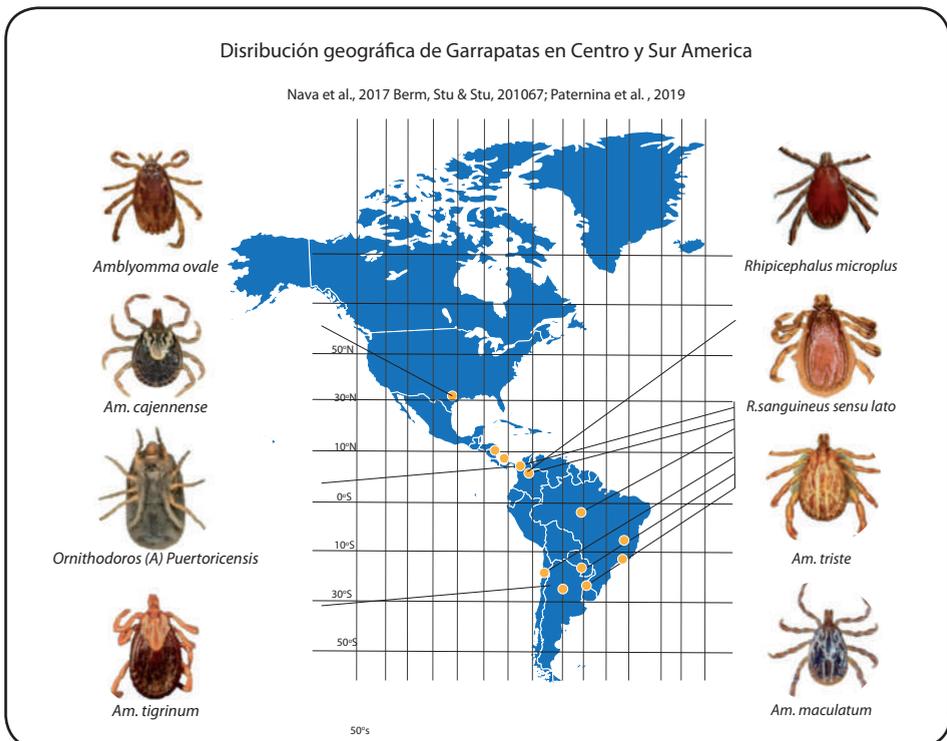


Figura 3. Distribución de las principales especies de garrapatas descritas de interés sanitario en *Canis lupus familiaris*, según estudios publicados para Argentina, Brasil, Colombia y Panamá.

Fuente: elaboración propia.

Circulación de agentes de la familia Anaplasmataceae en América Latina

Aunque ambos organismos, *Ehrlichia* spp. y *Anaplasma* spp., se encuentran en todos los continentes del mundo (17) son más frecuentes en climas tropicales y subtropicales (24). Estudios moleculares en América del Sur han constatado la circulación de agentes de familia Anaplasmataceae en países como Argentina (32), Brasil (8,38), Chile (39), Perú (30), Colombia (40,41) y Venezuela (42) y en Centro América en Costa Rica (7), México (18) y en Granada (43). La mayor frecuencia de infección fue por *E. canis* con un promedio de 31,42 en 19 reportes (tabla 2). Brasil fue el país con mayores reportes de la circulación de agentes de la familia Anaplasmataceae, las características climáticas variables tropicales y húmedas proporciona las condiciones ideales para la adaptación biológica y reproductiva de los vectores (30,44).

Anaplasma platys

Agente de la trombocitopenia cíclica infecciosa canina (ICCT, por sus siglas en inglés) (4) se cree que es transmitida por la garrapata *R. sanguineus* s.l., sin embargo el papel de esta garrapata como vector biológico no ha sido confirmado (22). En la clínica se caracteriza por depresión, fiebre, hemorragia y trombocitopenia (2), y si bien la infección suele ser leve o asintomática puede llegar a ser grave o fatal en algunos casos especialmente cuando se trata de coinfecciones (15,45). Se ha asociado a los perros como el principal reservorio de *A. platys* (39,45) que en América del Sur ha sido detectada en perros en Brasil (14,39,46), Argentina (15,47), Venezuela (48) y Colombia (40,41).

Anaplasma phagocytophilum

Es el agente etiológico de la anaplasmosis granulocítica humana (HGA), anaplasmosis granulocítica canina (CGA) y la fiebre transmitida por garrapatas en rumiantes (22). Parasita neutrófilos y eosinófilos (4) y en los caninos presenta una infección subclínica a una afección aguda febril acompañada de anorexia y letargo (2). El agente se mantiene en la naturaleza en medio de un





ciclo biológico garrapata-mamífero-garrapata y los humanos son hospederos accidentales al ser infectados ocasionalmente por garrapatas portadoras de la bacteria (22,49). Se consideran sobre todo las garrapatas de los géneros *Ixodes* y *Amblyomma* como vectores naturales (50) y los roedores silvestres, ciervos y caninos domésticos podrían jugar un papel de reservorios del agente infeccioso (22,51). En Colombia se ha detectado la circulación por inmunodiagnóstico con una seroprevalencia del 20% de *A. phagocytophilum* entre los trabajadores rurales de la región norte del país (16) y en el 2016 usando técnicas moleculares se pudo detectar una frecuencia del 3,34% en caninos domésticos con signos inespecíficos de anemia, fiebre y trombocitopenia (41). Igualmente estudios moleculares han asociado la presencia del vector *R. sanguineus* s.l. linaje tropical positivos para *A. phagocytophilum* en países como Brasil y Argentina (12,47).

Ehrlichia canis

La Ehrlichiosis canina también llamada pancitopenia tropical canina (PCT) o ehrlichiosis monocítica canina (EMC) (2,22) es causada por la bacteria *Ehrlichia canis* la cual es su principal agente etiológico. EMC corresponde a una enfermedad multisistémica que se manifiesta en formas aguda, subclínica o crónica de acuerdo con el nivel de virulencia de la cepa de *E. canis* (7,33,52) y la presencia de coinfección con otros patógenos transmitidos por artrópodos como *Babesia* spp. y *Hepatozoon canis* (8,23,52-54). La naturaleza de la enfermedad en la mayoría de los caninos cursa por ser una enfermedad aguda la cual puede presentar recuperación espontánea entrando en una fase subclínica que puede durar varios meses o años (2,54). Los perros inmunocompetentes pueden eliminar la bacteria durante este período pero eventualmente desarrollan la fase crónica de la enfermedad típicamente caracterizada por una supresión de la médula ósea con pancitopenia y una alta tasa de mortalidad (45,55). Inicialmente *E. canis* se consideró como un microorganismo exclusivo de caninos domésticos (2), sin embargo, estudios publicados en el 2006 clasifican a este agente como un microorganismo potencialmente zoonótico debido a la detección de infección en casos de humanos en Venezuela con y sin asociación a signos clínicos (17,56). Además de la evidencia serológica en la Argentina (57), molecular en Brasil (58) y



Tabla 2. Estado del arte para latinoamérica de la circulación de agentes de la familia Anaplasmataceae. Detección molecular en muestras de sangre entera en poblaciones de *Canis lupus familiaris*.

PCR	Gen/primers	FG	Agente	(n)	
qPCR	16S rRNA (EHR16SD - EHR16SR) groESL (PLA-HS475F - PLAHS1198R)	400 700	F Anpl Apl	96	
qPCR	dsb (dsb-330 - dsb-728) groESI (pla-HS475F - pla-HS1198R)	400 724	Ec Apl	46	
Anidada	16S rRNA (8F-1448R ECC - ECB / HE-3 - ECA)	389	F Anpl	181	
qPCR	16S rRNA (16SANA-F - 16SANA-R EHR16SD - EHR16SR) gltA (F1b - HG1085R) trp36 (C36-F1c - EC36-R1)	NR	F Anpl E spp Apl Ec	100	
Anidada	16S rRNA (HS1a - EHR-CS778R HS43 - HSVR)	660	F Anpl	91	
qPCR	16S rRNA	---	----	6	
Anidada	16S rRNA (ECB - ECC / Canis - HE3)	N.R	Ec	210	
qPCR	16S rRNA	932	Apl A spp	320	
qPCR	dsb (dsb-321 - dsb-671)	409	E spp	100	
Anidada	16S rRNA (PLATYS F - PLATYS R)	408	Apl	199	
Anidada	16S rRNA (ECC - ECB / ECAN5 - HE3)	483 388	Ec	72	
qPCR	msp2	---	Aph	398	
qPCR	dsb (dsb-330 - dsb-728)	409	Ec	120	
Anidada	16S rRNA (ECC - ECB / ECAN-5 - HE3 (gE3a - gE10r / gE2 - gE9f)	358 546	Ec Apl	60	
qPCR	16S rRNA (16S-D - 16S-R)	345	F Anpl	114	
Anidada	16S rRNA	350	Ec	161	
qPCR	msp2 (903f - 1024r)	N.R	Aph	253	
Anidada	16S rRNA (ECC - ECB / HE - ECA 8F - 1448R) PLATYS-F - EHR16S-R	389 678	EAnpl	205	
Anidada	16S rRNA (EHR16D - EHR16R 8F-1448R - EHR16SR) PLATYS F - PLATYS R	345 678	F Anpl Apl	300	
Anidada	16SrRNA (750F - EC3 / 750F - EC3)	N.R 546	Ec Apl	51	
qPCR	dsb (dsb330-dsb728)	738	Ec	5	
Anidada	16S rRNA (Aplasense-ECB ECA- HE-3)	481 389	Ec Apl	221	
Anidada	16S rRNA (ECC - ECB / HE1 - ECA) p44 (PLATYS - GA1UR)	478	Ec Apl	73	
Anidada	groESL (GroEL1F- GroEL1R2 GroEL2F - GroEL2R)	348	Apl	43	

Fuente: elaboración propia.

qPCR Reacción en Cadena Polimerasa convencional; N.R no se reporta en el estudio; (n) tamaño de la muestra; F Anpl familia *Anaplasmataceae*; *Apl* *Anaplasma platys*; *Aph* *Anaplasma phagocytophilum*; *Ec* *Ehrlichia canis*; FG = Fragmento del gen en pares de bases nitrogenadas; \pm F Frecuencia; (+) Positivo a PCR.

\pm F (+) %	GenBank	Año	País	Ref.
6,25 5,20	KY425417	N.R	Argentina	(32)
10,90 6,50	N.R	2015-2016	Colombia	(40)
59,66	JX118826 JX118827	2007-2009	Brasil	(5)
31,00 10,00 3,00 4,00	KT357374KT357376 KT357368 KT357369KT357370	2011	México	(1)
3,34	KF576217 KF576218 KF576219	2008-2009	Colombia	(41)
50%	N.R	2012	Argentina	(49)
45,25	N.R	2012	Venezuela	(17)
7,19 0,94	KJ831220	2009	Brasil	(53)
25,00	N.R	2012	Brasil	(53)
14,07	JF418996,	2007-2009	Brasil	(74)
54,26	N.R	N.R	Colombia	(75)
6,03	N.R	2009-2010	Brasil	(76)
15,07	JQ419757	2009	Brasil	(77)
45,00 1,65	N.R	2011-2012	Brasil	(46)
15,78	JX261980 JX261981 JX261979	2011-2012	Argentina	(15)
40,60	JN368080	N.R	Colombia	(9)
7,11	HQ670750	N.R	Brasil	(12)
38,04 48,78	FJ943579 FJ943580	2007-2008	Brasil	(44)
6,30	N.R	2009	Costa Rica	(4)
58,20 25,47	DQ401044 DQ401045	2003-2005	Brasil	(39)
90,00	AF403710	N.R	Brasil	(34)
38,92 14,90	N.R	2005	Brasil	(14)
24,66 19,18	N.R	2006	Grenada	(43)
16,00	AF399917	1999-2000	Venezuela	(56)

recientemente la detección molecular de ADN de *Ehrlichia* spp. y titulación de anticuerpos en muestras de donadores de sangre en Costa Rica (7).

Estudios moleculares concluyen que la gravedad clínica es consecuente a la respuesta inmune del huésped en lugar de secuencias divergente del gen 16S rRNA de las cepas de *E. canis* (22,59), sin embargo, se deben ampliar estudios de secuencias de otros genes para determinar el papel posible de la variación filogenética correlacionada con la patogenicidad de EMC. Así *E. canis* es responsable de la enfermedad generalizada en las zonas tropicales y templadas del mundo (45). De igual manera, otras especies como *E. chaffeensis* y *E. ewingii* han sido identificadas por PCR en perros naturalmente infectados con y sin síntomas de ehrlichiosis (16,32). Cabe resaltar que el conocimiento del potencial patogénico, la distribución geográfica o el rango de hospedadores de este agente es todavía incipiente.

Parásitos hemoprotozoarios caninos: co-infección e infección independiente, otra problemática en la salud animal

Babesia spp. y *Hepatozoon* spp. son hemoprotozoarios transmitidos principalmente por la garrapatas *R. sanguineus* s.l. (45,60) y hacen parte de las enfermedades emergentes. La babesiosis canina causada por diferentes especies de *Babesia* es una enfermedad protozoaria transmitida por garrapatas con distribución mundial (19). Los microorganismos que infectan a los perros se dividen morfológicamente en aquellos que presentan formas de merozoito relativamente grandes en los eritrocitos. *Babesia canis* (5×2µm) una especie larga y *B. gibsoni* (0.3×3µm) una pequeña son los agentes etiológicos de la babesiosis canina (61). La *Babesia* larga de los caninos se divide en tres subespecies: *B. canis canis*, *B. c. vogeli* y *B. c. rossi*. La especificidad del vector, patogenia, propiedades antigénicas y características biológicas son propias para cada subespecie (62) y mediante el desarrollo de métodos moleculares se ha demostrado que las especies adicionales de *Babesia* infectan causando un cuadro clínico patológico diferente (19).

Hepatozoon canis (Eucoccidiorida: Hepatozoidae) es el agente causal de la hepatozoonosis canina (63,64) descrito para Sudamérica (65). La prevalencia de casos en caninos de *H. canis* se ha establecido en rango entre 0,9% (66) hasta el 71% (20,63,67). El diagnóstico en la práctica clínica consiste en la observación microscópica de merozoitos en células eritrocitarias (65,68), sin embargo, al igual que con la familia Anaplasmataceae la inespecificidad de los signos clínicos y la baja sensibilidad e imposibilidad de distinguir morfológicamente estructuras entre especies hace los que estudios de detección molecular cobren relevancia epidemiológica.

Hasta la fecha se han reportado casos positivos (tabla 3) por diagnóstico molecular y serológico a infecciones con parásitos hemoprotozoarios caninos y su coinfección con agentes de la familia Anaplasmataceae, siendo relevante su proporción en frecuencia e indicando la susceptibilidad de los caninos que a su vez refleja la especificidad de los marcadores moleculares para la detección de microorganismos ocultos en los diagnósticos convencionales. Argentina (69), Brasil (44,45,68,70, 71), Colombia (9,41,72) y Costa Rica (67) son los países donde se ha reportado la circulación de estos agentes lo que prende las alertas epidemiológicas.

Tabla 3. Circulación de agentes de la familia Anaplasmataceae y coinfección con parásitos hemoprotozoarios caninos (PHC) transmitidos por garrapatas en Latinoamérica.

(n)	F. Anaplasmataceae			Co-infección / P.H.C.	Técnica diagnóstica	± F	Vector	País	Ref.
		PCR ± F (%)	Serología ± F (%)						
58	E spp	0,00	5,15	B spp.	PCR Serología	0,00% 8,60%	N.R	Brasil	(71)
320	Apl A spp	7,19 0,94	---	Bcv Hc	PCR	3,13% 8,75%	<i>Rh. sanguineus</i> sl <i>Am. cajennenses</i> sl	Brasil	(53)
100	Ec	25,00	34,00	Bv Hspp.	PCR	10,00% 0,00%	<i>Rh. sanguineus</i>	Brasil	(53)
322	Ec	2,80	14,60	Bcv	Serología PCR	16,10% 0,90%	<i>Rh. sanguineus</i> sl <i>Am. cajennense</i> sl; <i>Am. ovale</i> .	Brasil	(78)

146	Ec Apl	34,00 10,00	---	<i>Bcv</i> <i>Hc</i> <i>Ec-Bcv</i> <i>Ec-Apl</i> <i>Ec-Hc</i> <i>Apl-Bcv</i> <i>Apl-Hc</i>	PCR	8,0% 7,5% 44,0% (8/18) 22,0% (4/18) 17,0% (3/18) 11,0% (2/18) 6,0% (1/18)	<i>Rh. sanguineus sl Am. ovale</i>	Costa Rica	(67)
60	Ec Apl	45,00 1,60	65,00	<i>Bcvi</i> <i>Ec-Bcv</i>	PCR	3,30% 60,00%	N.R	Brasil	(74)
114	Ec Apl	5,26 15,78	---	<i>Ec/Hc</i> <i>Apl/Hc</i> <i>Apl/Bc</i>	PCR	50,0% (3/3) 22,2% (4/18) 5,5% (1/18)	N.R	Argentina	(15)
91	Ec	40,60	82,40	<i>Bcv</i> <i>Ec-Bcvi</i>	PCR	5,40% 4,40%	N.R	Colombia	(9)
10				<i>Bcvi</i> <i>Hc</i> <i>Bc-Hc</i>	PCR	60,00% 90,00% 5,00%	N.R	Brasil	(68)
205	Ec Apl	38,04 48,78	----	<i>Ec-Apl</i> <i>Ec-Bc</i> <i>Apl-Bc</i> <i>Apl-Bc-Ec</i> <i>Ec</i> <i>Apl-Ec-Hc</i> <i>Bcv</i> <i>Hc</i>	PCR	16,09% 2,92% 1,95% 1,95% 0,48% 7,31% 0,48%	N.R	Brasil	(44)
221	Ec Apl	86,00 14,90	----	<i>Bspp.</i> <i>Apl-Ec-Bspp.</i> <i>B spp-Ec</i>	PCR	8,10% 14,90% 8,10%	<i>Rh. sanguineus sl</i>	Brasil	(14)
73	Ec Apl	24,66 19,18	49,3% 20,5%	<i>Bc</i> <i>Hc</i>	PCR	4,11% 4,11%	N.R	Grenada	(43)

PCR Reacción en Cadena Polimerasa; N.R no se reporta en el estudio; (n) tamaño de la muestra; *Apl* *Anaplasma platys*; *Ec* *Ehrlichia canis*; *B* spp. subespecie de *Babesia canis*; *Bcv* *Babesia canis vogeli*; *H* spp. especies de Hepatozoon; *Hc* *Hepatozoon canis*; *Rh.* género linaje *Rhipicephalus* sl. sensu lato; *Am.* género *Amblyomma* (*Acari*: Ixodidae); ±F Frecuencia; (+) Positivo a PCR.

Fuente: elaboración propia.

Conclusiones y recomendaciones

Países de Latinoamérica ubicados a nivel de la franja tropical presentan condiciones favorables para la circulación del vector responsable en la transmisión de agentes de la familia Anaplasmataceae y parásitos hemoprotozoarios caninos, siendo los caninos domésticos una población en riesgo de interés en la salud animal y humana. Los estudios moleculares son una herramienta de cacería de microorganismos discretos pero con significancia en su potencial como agentes emergentes. En Colombia la información incipiente requiere ampliar estudios epidemiológicos que permita reconocer, por ejemplo, los procesos biológicos de adaptación de la garrapata a nuevos entornos geográficos, el papel de los caninos como portadores asintomáticos y las divergencias entre las cepas que circulan en el país.

Referencias

1. Almazán C., González-Álvarez V.H., Fernández de Mera I.G., Cabezas-Cruz A., Rodríguez-Martínez R., de la Fuente J. Molecular identification and characterization of *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis* in dogs in Mexico. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2016;7(2):276-83. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2015.11.002>
2. Little S.E. Ehrlichiosis and Anaplasmosis in Dogs and Cats. Vol. 40, *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. 2010. p. 1121-40.
3. Dantas-Torres F., Otranto D. *Rhipicephalus sanguineus* on dogs: Relationships between attachment sites and tick developmental stages. *Exp Appl Acarol*. 2011;53(4):389-97.
4. Dolz G., Ábrego L., Romero L., Campos L., Bouza L., Jiménez A. Ehrlichiosis y anaplasmosis en Costa Rica. *Acta Med Costarric* [Internet]. 2013;55(Supplement 1): 34-40. Recuperado de: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022013000400008&nrm=iso
5. Soares R., Ramos C.A., Pedrosa T., Babo-Terra V., Cleveland H., De Araújo F., et al. Molecular survey of *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis* in dogs from Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. *An Acad Bras Cienc Annals Brazilian Acad Sci* [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 23];89(891):301-6. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201720150556>
6. Health G., Lisboa U.N. De, Campino L., Health G. *Parasite Biology: The Reservoir Hosts*. 2018.

7. Bouza-Mora L., Dolz G., Solórzano-Morales A., Romero-Zúñiga J.J., Salazar-Sánchez L., Labruna M.B., et al. Novel genotype of *Ehrlichia canis* detected in samples of human blood bank donors in Costa Rica. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017;8(1):36-40.
8. Vieira F. de T., Acosta I.C.L., Martins T.F., Filho J.M., Krawczak F. da S., Barbieri A.R.M., et al. Tick-borne infections in dogs and horses in the state of Espírito Santo, Southeast Brazil. *Vet Parasitol.* 2018;249:43-8.
9. Vargas-Hernández G., André M.R., Faria J.L.M., Munhoz T.D., Hernández-Rodríguez M., Machado R.Z., et al. Molecular and serological detection of *Ehrlichia canis* and *Babesia vogeli* in dogs in Colombia. *Vet Parasitol [Internet].* 2012;186(3-4):254-60. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.011>
10. Aktas M. A survey of ixodid tick species and molecular identification of tick-borne pathogens. *Vet Parasitol.* 2014;200(3-4):276-83. de Miranda R.L., O'Dwyer L.H., de Castro J.R., Metzger B., Rubini A.S., Mundim A.V., et al. Prevalence and molecular characterization of *Hepatozoon canis* in dogs from urban and rural areas in Southeast Brazil. *Res Vet Sci [Internet].* 2014;97(2):325-8. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.06.015>
11. Santos H., Pires M., Vilela J., Santos T., Faccini J., Baldani C., et al. Detection of *Anaplasma phagocytophilum* in Brazilian dogs by real-time polymerase chain reaction. *J Vet Diagnostic Investig [Internet].* 2011;23(4):770-4. Recuperado de: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1040638711406974>
12. Malik M.I., Qamar M., Ain Q., Hussain M.F., Dahmani M., Ayaz M., et al. Molecular detection of *Ehrlichia canis* in dogs from three districts in Punjab (Pakistan). *Vet Med Sci [Internet].* 2018; Recuperado de: <http://doi.org/10.1002/vms3.94>
13. Santos F., Coppede J.S., Pereira A.L.A., Oliveira L.P., Roberto P.G., Benedetti R.B.R., et al. Molecular evaluation of the incidence of *Ehrlichia canis*, *Anaplasma platys* and *Babesia* spp. in dogs from Ribeirão Preto, Brazil. *Vet J.* 2009;179(1):145-8.
14. Eiras D.F., Craviotto M.B., Vezzani D., Eyal O., Baneth G. First description of natural *Ehrlichia canis* and *Anaplasma platys* infections in dogs from Argentina. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis [Internet].* 2013;36(2):169-73. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cimid.2012.11.008>
15. Miranda J., Mattar S. Molecular detection of *Anaplasma* sp. and *Ehrlichia* sp. in ticks collected in domestic animals, Colombia. *Trop Biomed.* 2015;32(4):726-35.
16. Martínez E., Guilarte D.V., Toledo J., Simoni Z., Díaz A., Henriquez A., et al. Hallazgo de hepatozoon y otros hemotrópicos en caninos domésticos del municipio Sucre, estado Sucre, Venezuela. *Bol Malariol y Salud Ambient.* 2015;55(1):94-104.
17. Rojero-Vázquez E., Gordillo-Pérez G., Weber M. Infection of *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia* spp. in Opossums and Dogs in Campeche, Mexico: The Role

- 
- 
- of Tick Infestation. *Front Ecol Evol* [Internet]. 2017;5(December):1-9. Recuperado de: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fevo.2017.00161/full>
18. Baneth G. Babesia of Domestic Dogs. In: Florin-Christensen M, Schnittger L, editors. *Parasitic Protozoa of Farm Animals and Pets*. Springer, Cham; 2018.
 19. Guglielmone A.A., Robbins R.G., Apanaskevich D.A., Petney T.N., Estrada-Peña A., Horak I.G., et al. The argasidae, Ixodidae and Nuttalliellidae (Acari: Ixodida) of the world: A list of valid species names. *Zootaxa*. 2010;(2528):1-28.
 20. Soares H.S., Marcili A., Barbieri A.R.M., Minervino A.H.H., Moreira T.R., Gennari S.M., et al. Novel piroplasmid and Hepatozoon organisms infecting the wildlife of two regions of the Brazilian Amazon. *Int J Parasitol Parasites Wildl* [Internet]. 2017;6(2):115-21. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.07.006>
 21. Kernif T., Leulmi H., Raoult D., Parola P. Emerging Tick-Borne Bacterial Pathogens. 2016;
 22. Wang J., Kelly P., Zhang J., Shi Z., Song C., Zheng X., et al. Detection of *Dirofilaria immitis* antigen and antibodies against *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia canis* in dogs from ten provinces of China. 2018;63(2):412-5.
 23. Nava S., Venzal J.M., González-Acuña D., Martins T.F., Guglielmone A.A. Ticks of the Southern Cone of America: Diagnosis, Distribution, and Hosts with Taxonomy, Ecology and Sanitary Importance. *Ticks of the Southern Cone of America: Diagnosis, Distribution, and Hosts with Taxonomy, Ecology and Sanitary Importance*. 2017. 372 p.
 24. Shaw D.K., Wang X., Brown L.J., Chávez A.S.O., Reif K.E., Smith A., et al. Infection-derived lipids elicit an immune deficiency circuit in arthropods. *Nat Commun* [Internet]. 2017;8(May 2016):14401. Recuperado de: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ncomms14401>
 25. Dantas-Torres F., Chomel B.B., Otranto D. Ticks and tick-borne diseases: A One Health perspective. *Trends Parasitol* [Internet]. 2012;28(10):437-46. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2012.07.003>
 26. Kumsa B., Socolovschi C., Raoult D., Parola P. Spotted fever group rickettsiae in ixodid ticks in oromia, ethiopia. *Ticks Tick Borne Dis*. 2015;6(1):8-15.
 27. Shaw S.E., Day M.J., Birtles R.J., Breitschwerdt E.B. Tick-borne infectious diseases of dogs. *Trends Parasitol*. 2001;17(2):74-80.
 28. Dantas-Torres F., Otranto D. *Rhipicephalus sanguineus* on dogs: relationships between attachment sites and tick developmental stages. *Exp Appl Acarol* [Internet]. 2011 Apr 19 [cited 2017 Jul 24];53(4):389-97. Recuperado de: <http://link.springer.com/10.1007/s10493-010-9406-4>
 29. Dantas-Torres F. Biology and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. *Parasit Vectors*. 2010;3-26.
- 

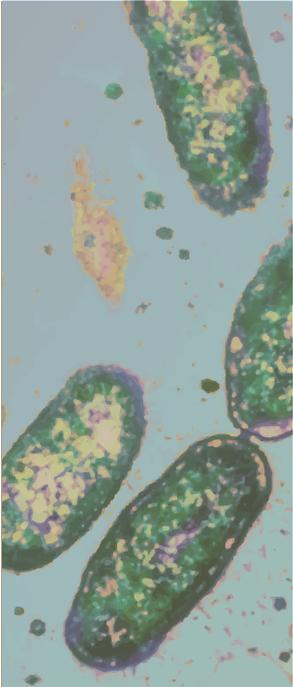
30. Nava S., Mastropaolo M., Venzal J.M., Mangold A.J., Guglielmone A.A. Mitochondrial DNA analysis of *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato (*Acari*: Ixodidae) in the Southern Cone of South America. *Vet Parasitol* [Internet]. 2012;190(3-4):547-55. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.06.032>
31. Cicuttin G.L., De Salvo M.N., Nava S. Two novel *Ehrlichia* strains detected in *Amblyomma tigrinum* ticks associated to dogs in peri-urban areas of Argentina. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2017;53:40-4.
32. Souza B.M.P.S., Leal D.C., Barboza D.C.P.M., Uzêda R.S., de Alcântara A.C., Ferreira F., et al. Prevalence of *ehrlichial* infection among dogs and ticks in Northeastern Brazil | Prevalência da infecção por *Ehrlichia* em cães e carrapatos no Nordeste do Brasil. *Rev Bras Parasitol Vet*. 2010;19(2):15-9.
33. Aguiar D.M., Cavalcante G.T., Pinter A., Gennari S.M., Camargo L.M., Labruna M.B. Prevalence of *Ehrlichia canis* (*Rickettsiales*: Anaplasmataceae) in dogs and *Rhipicephalus sanguineus* (*Acari*: Ixodidae) ticks from Brazil. *J Med Entomol*. 2007;44(1):126-32.
34. Ramirez-Barrios R.A., Chacin E., Barboza G., Fernandez G.V.Z, Villalobos A.A-C.F. Garrapatas (*Acari*: Ixodidae) recolectadas de caninos bajo asistencia veterinaria en Maracaibo, Venezuela. *Rev Cient (Maracaibo)*. 2008;18(3):267:270.
35. Acero E.J., Calixto O.J., Prieto A.C. Garrapatas (*Acari*: Ixodidae) prevalentes en caninos no migrantes del noroccidente de Bogotá, Colombia. *Nova* [Internet]. 2011;9(16):158-65. Recuperado de: <http://unicolmayor.edu.co/publicaciones/index.php/nova/article/view/182/364>
36. Chacón S.C., Correia P.G., Barbieri F.S., Daemon E., Faccini J.L.H. Efeito de três temperaturas constantes sobre a fase não parasitária de *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) (*Acari*: Ixodidae). *Rev Bras Parasitol Vet*. 2003;12(1):13-20.
37. Soares R., Ramos C.A., Pedroso T., Babo-Terra V., Cleveland H., De Araújo F. Molecular survey of *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis* in dogs from Campo Grande, Mato grosso do sul, Brazil. *An Acad Bras Cienc*. 2017;89(1):301-6.
38. Dagnone A.S., Souza A.I. de, André M.R., Machado R.Z. Molecular diagnosis of Anaplasmataceae organisms in dogs with clinical and microscopical signs of ehrlichiosis. *Rev Bras Parasitol Veterinária* [Internet]. 2009;18(4):20-5. Recuperado de: <http://doi.editoracubo.com.br/10.4322/rbpv.01804004>
39. Posada-Zapata J., Cabrera J.A., González-Alvarez D., Rodas G.J., Monsalve B.S., Londoño B.A. Identificación de bacterias de la familia Anaplasmataceae en un albergue canino del municipio de Caldas, Antioquia. *Rev MVZ Córdoba* [Internet]. 2017;22(supl):6014. Recuperado de: <http://revistas.unicordoba.edu.co/index.php/revistamvz/article/view/1071>

- 
40. Vargas-Hernandez G., André M.R., Cendales D.M., Sousa K.C.M. de, Gonçalves L.R., Rondelli M.C.H., et al. Molecular detection of *Anaplasma* species in dogs in Colombia. *Rev Bras Parasitol Veterinária* [Internet]. 2016 Dec;25(4):459-64. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-29612016000400459&lng=en&tlng=en
41. Martínez A., Arraga-Alvarado C., Triana-Alonso F., Ruiz J., Gutiérrez C. Estudio serológico y molecular de *Ehrlichia canis* en perros de una comunidad del estado Aragua, Venezuela. *Rev Investig Vet del Perú*. 2015;26(4):648-56.
42. Yabsley M.J., McKibben J., Macpherson C.N., Cattán P.F., Cherry N.A., Hegarty B.C., et al. Prevalence of *Ehrlichia canis*, *Anaplasma platys*, *Babesia canis vogeli*, *Hepatozoon canis*, *Bartonella vinsonii berkhoffii*, and *Rickettsia* spp. in dogs from Grenada. *Vet Parasitol*. 2008;151(2-4):279-85.
43. Ramos R., Ramos F., Araújo R., Souza O., Pimentel D., Galindo M., et al. Molecular survey and genetic characterization of tick-borne pathogens in dogs in metropolitan Recife (north-eastern Brazil). *Parasitol Res*. 2010;107(5):1115-1120.
44. Melo A.L.T., Witter R., Martins T.F., Pacheco T.A., Alves A.S., Chitarra C.S., et al. A survey of tick-borne pathogens in dogs and their ticks in the Pantanal biome, Brazil. *Med Vet Entomol*. 2016;30(1):112-6.
45. de Sousa K.C.M., André M.R., Herrera H.M., de Andrade G.B., Jusi M.M.G., dos Santos L.L., et al. Molecular and serological detection of tick-borne pathogens in dogs from an area endemic for *Leishmania infantum* in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet* [Internet]. 2013;22(4):525-31. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24473877>
46. Oscherov E.B., Milano A.M.F., Lobo B., Anda P., Escudero R. Detection of *Anaplasma platys* and other pathogens in ectoparasites from urban hosts in Northeast Argentine. *Rev Ibero-Latinoamericana Parasitol*. 2011;70(1):42-8.
47. Huang H., Unver A., Perez M., Orellana N.G.. Prevalence and molecular analysis of *Anaplasma platys* in dogs in Lara, Venezuela. *J Microbiol*. 2005;36(3):211-6.
48. Cicuttin G.L., De Salvo M.N., Siccardi F.M., Gramajo L., Gury-Dohmen F.E. Caninos domésticos con elevada infestación por garrapatas y patógenos bacterianos asociados en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. *Rev Argentina Zoonosis y Enfermedades Infecc Emergentes*. 2015;X(1):13-6.
49. Ghosh S., Nagar G. Problem of ticks and tick-borne diseases in india with special emphasis on progress in tick control research: A review. *J Vector Borne Dis*. 2014;51(4):259-70.
50. Rhyan J., Spraker T. Emergence of diseases from wildlife reservoirs. *Vet Pathol*. 2010;47:34-9.
- 

51. Huber D., Reil I., Duvnjak S., Jurković D., Lukačević D., Pilat M., et al. Molecular detection of *Anaplasma platys*, *Anaplasma phagocytophilum* and *Wolbachia* sp. but not *Ehrlichia canis* in Croatian dogs. *Parasitol Res.* 2017;116(11):3019-26.
52. Rotondano T.E. de F., Almeida H.K.A., Krawczak F. da S., Santana V.L., Vidal I.F., Labruna M.B., et al. Survey of *Ehrlichia canis*, *Babesia* spp. and *Hepatozoon* spp. in dogs from a semiarid region of Brazil. *Brazilian J Vet Parasitol.* 2015;24(1):52-8.
53. Carrade D.D., Foley J.E., Borjesson D.L., Sykes J.E. Canine granulocytic anaplasmosis: a review. *Journal Vet Intern Med.* 2009;26(3):1129-41.
54. Fonseca J.P., Bruhn F.R.P., Ribeiro M.J.M., Hirsch C., Magalhães Rocha C.M.B., Guedes E., et al. Hematological parameters and seroprevalence of *Ehrlichia canis* and *Babesia vogeli* in dogs. *Cienc Anim Bras.* 2017;18(1):1-9.
55. Huang H., Unver A., Perez M.J., Orellana N.G., Rikihisa Y. Prevalence and molecular analysis of *Anaplasma platys* in dogs in Lara, Venezuela. *Brazilian J Microbiol.* 2005;36(3):211-6.
56. Parola P., Raoult D. Tick and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis.* 2001;32:897-928.
57. Labruna M.B., McBride J.W., Camargo L.M.A, Aguiar D.M., Yabsley M.J., Davidson W.R., et al. A preliminary investigation of *Ehrlichia* species in ticks, humans, dogs, and capybaras from Brazil. *Vet Parasitol.* 2007;143(2):189-95.
58. Dahmani M., Davoust B., Tahir D., Raoult D., Fenollar F., Mediannikov O. Molecular investigation and phylogeny of *Anaplasmataceae* species infecting domestic animals and ticks in Corsica, France. *Parasit Vectors* [Internet]. 2017;10(1):302. Recuperado de: <http://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-017-2233-2>
59. O'Dwyer L.H., Massard C.L., Pereira de Souza J.C. *Hepatozoon canis* infection associated with dog ticks of rural areas of Rio de Janeiro State, Brazil. *Vet Parasitol.* 2001;94(3):143-150.
60. O'dwyer L.H., Lopes V.V.A., Rubini A.S., Paduan K. dos S., Ribolla P.E.M. *Babesia* spp. infection in dogs from rural areas of São Paulo State, Brazil. *Rev Bras Parasitol Veterinária* [Internet]. 2009;18(2):23-6. Recuperado de: <http://doi.editoracubo.com.br/10.4322/rbvp.01802005>
61. Irwin P.J. *Canine babesiosis: from molecular taxonomy to control.* *Parasit Vectors* [Internet]. 2009;2(Suppl 1):S4. Recuperado de: <http://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-3305-2-S1-S4>
62. O'Dwyer L.H., Massard C.L., Pereira De Souza J.C. *Hepatozoon canis* infection associated with dog ticks of rural areas of Rio de Janeiro State, Brazil. *Vet Parasitol.* 2001;94(3):143-50.

63. Baneth G., Samish M., Shkap V. Life cycle of *Hepatozoon canis* (Apicomplexa: adeleorina: hepatozoidae) in the tick *Rhipicephalus sanguineus* and domestic dog (*Canis familiaris*). J Parasitol. 2007;93:283-99.
64. O'Dwyer L.H. Brazilian canine hepatozoonosis. Rev Bras Parasitol Veterinária. 2011;20(3):181-93.
65. Spolidorio M.G., Labruna M.B., Zago A.M., Donatele D.M., Caliari K.M., Yoshinari N.H. *Hepatozoon canis* infecting dogs in the State of Espírito Santo, southeastern Brazil. Vet Parasitol. 2009;163(4):357-61.
66. Rojas A., Rojas D., Montenegro V., Gutiérrez R., Yasur-Landau D., Baneth G. Vector-borne pathogens in dogs from Costa Rica: First molecular description of *Babesia vogeli* and *Hepatozoon canis* infections with a high prevalence of monocytic ehrlichiosis and the manifestations of co-infection. Vet Parasitol [Internet]. 2014;199(3-4):121-8. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.10.027>
67. Spolidorio M.G., Torres M.D.M., Campos W.N.D.S., Melo A.L.T., Igarashi M., Amude A.M., et al. Molecular detection of *Hepatozoon canis* and *Babesia canis vogeli* in domestic dogs from Cuiabá, Brazil. Rev Bras Parasitol Veterinária [Internet]. 2011;20(3):253-5. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21961759>http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-29612011000300015&lng=en&nrm=iso&tlng=en
68. Eiras D.F., Basabe J., Scodellaro C.F., Banach D.B., Matos M.L., Krimer A., et al. First molecular characterization of canine hepatozoonosis in Argentina: evaluation of asymptomatic *Hepatozoon canis* infection in dogs from Buenos Aires. Vet Parasitol. 2007;149(3-4):275-9.
69. Costa A.P. da, Costa F.B., Labruna M.B., Silveira I., Moraes-Filho J., Soares J.F., et al. A serological and molecular survey of *Babesia vogeli*, *Ehrlichia canis* and *Rickettsia* spp. among dogs in the state of Maranhão, northeastern Brazil. Rev Bras Parasitol Veterinária [Internet]. 2015;24(1):28-35. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-29612015000100004&lng=en&tlng=en
70. Gottlieb J., André M.R., Soares J.F., Gonçalves L.R., Tonal de Oliveira M., Costa M.M., et al. *Rangelia vitalii*, *Babesia* spp. and *Ehrlichia* spp. in dogs in Passo Fundo, state of Rio Grande do Sul, Brazil. Rev Bras Parasitol Veterinária [Internet]. 2016;25(2):172-8. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-29612016000200172&lng=en&nrm=iso&tlng=en
71. Vargas-Hernandez G., André M.R., Munhoz T.D., Faria J.M.L., MacHado R.Z., Tinucci-Costa M. Molecular characterization of *Hepatozoon canis* in dogs from Colombia. Parasitol Res. 2012;110(1):489-92.
72. Cicuttin G., Brambati D., Rodríguez E., Col Y. Molecular characterization of *Rickettsia massiliae* and *Anaplasma platys* infecting *Rhipicephalus sanguineus* ticks and domestic dogs, Buenos Aires (Argentina). Ticks Tick Borne Dis. 2014;5:484-8.

73. De Almeida A.D.B.P.F., De Paula D.A.J., Dahroug M.A.A., De Freitas A.G., Da Silva J.N., Dutra V., et al. *Ehrlichia canis* e *Anaplasma platys* em carrapatos de cães de Cuiabá, Mato Grosso. *Semin Agrar*. 2012;33(3):1123-6.
74. Rojas A., Rueda A., Díaz D., Mesa N.C., Benavides J., Imbachi K., et al. Identificación de *Ehrlichia canis* (Donatien & Lestoquard) Moshkovski mediante PCR anidada. *Vet y Zootec*. 2013;7(1):37-48.
75. Lasta C.S., dos Santos A.P., Messick J.B., Oliveira S.T., Biondo A.W., Vieira R.F. da C., et al. Molecular detection of *Ehrlichia canis* and *Anaplasma platys* in dogs in Southern Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet* [Internet]. 2013;22(3):360-6. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142166>
76. Santos L.G.F. Dos, Melo A.L.T., Moraes-Filho J., Witter R., Labruna M.B., Aguiar D.M. De. Molecular detection of *Ehrlichia canis* in dogs from the Pantanal of Mato Grosso State, Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet* [Internet]. 2013;2961(2011):114-8. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23538496>
77. Costa A.P. da, Costa F.B., Labruna M.B., Silveira I., Moraes-Filho J., Soares J.F., et al. A serological and molecular survey of *Babesia vogeli*, *Ehrlichia canis* and *Rickettsia* spp. among dogs in the state of Maranhão, northeastern Brazil. *Brazilian J Vet Parasitol*. 2015;24(1):28-35.
78. Nava S., Venzal J.M., Gonzalez-Acuña D., Martins T., Guglielmone A.A. *Thicks of the Southern cone of America*. 2017.
79. Paternina L.E., Díaz-Olmos Y., Paternina-Gómez M., Bejarano E.E. *canis familiaris*, un nuevo hospedero de *Ornithodoros* (A.) *puertoricensis* Fox, 1947 (*Acari: Ixodida*) en Colombia. *Acta Biol Colomb*. 2009;14(1):153-60.



7

Conocimiento de la distribución geográfica y ciclo de vida del género *Amblyomma* (Acari: Ixodidae) en Colombia

Camila Andrea Robayo Ortiz¹, Mayra Alejandra Ríos² y Diego Soler-Tovar³.

Resumen

Las garrapatas del género *Amblyomma* son importantes para la salud pública puesto que transmiten enfermedades rickettsiales que representan un gran impacto en la salud humana y animal. Dichas enfermedades se presentan con frecuencia en Colombia aunque no son diagnosticadas adecuadamente por lo que existe un subregistro de su frecuencia, razón por la cual se busca establecer

1. MV. Semillero de Investigación Una Salud, Programa de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia. Correo: crobayo02@unisalle.edu.co
2. MV. Semillero de Investigación Una Salud, Programa de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia. Correo: ralejandra25@unisalle.edu.co
3. MV, MSc. Grupo Epidemiología y Salud Pública, Facultad de Ciencias Agropecuarias Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia. Correo: diegosoler@unisalle.edu.co

en el presente escrito el estado del conocimiento del género *Amblyomma* en Colombia, determinando los vacíos existentes en el conocimiento para aportar a su control. En Colombia se tiene reporte de 38 especies cuya información es limitada. Así, la búsqueda se basó en una revisión sistemática a partir de la selección de bases de datos, determinación de palabras clave para realizar la búsqueda, identificación de criterios para incluir estudios y revisión de la información seleccionada. Los criterios de búsqueda fueron *Amblyomma* Colombia y *Rickettsia* Colombia. Se analizaron 22 artículos de los cuales se extrajo que existen 11 especies que son: complejo *A. cajennense* (s.l.), *A. ovale*, *A. dissimile*, *A. sabanerae*, *A. varium*, *A. mixtum*, *A. maculatum*, *A. oblongoguttatum*, *A. variegatum*, *A. Patinoi* y *A. auricularium*. Sus principales huéspedes son animales domésticos como bovinos, equinos, caninos y asnales. Estas garrapatas se han reportado principalmente en los departamentos de Córdoba y Cundinamarca, donde se han presentado los principales brotes de rickettsiosis.

Palabras clave: garrapata, Sudamérica, vectores, huéspedes, biogeografía.

Introducción

Las garrapatas del género *Amblyomma* (*Acari*: Ixodidae) son ectoparásitos hematófagos que se encuentran en diversos animales dentro de los que están incluidos mamíferos, anfibios, reptiles y aves (figura 1) (1). Estos artrópodos se caracterizan por ser de distribución mundial, pertenecen al grupo de las llamadas garrapatas duras y su ciclo de vida es de tres huéspedes. Son conocidas cerca de 100 especies a escala mundial, de las cuales sólo 38 se han reportado en Colombia. A pesar de estar ubicado en el neotrópico, y por ende ofrecer las condiciones necesarias para la proliferación de estas garrapatas, el país cuenta con información limitada sobre estas. Además, son de gran importancia para la salud pública por la alta capacidad de transmisión de patógenos, como los pertenecientes al género *Rickettsia*, impactando negativamente la salud animal y humana. El complejo *A. cajennense* (s.l.) por ejemplo está asociado como principal transmisor de la fiebre de las Montañas Rocosas (2) y, según Díaz y Cataño (3), se ha incrementado su incidencia en Sudamérica en los últimos años.

Sin embargo y pese a los reportes presentados, hay varios casos de enfermedades rickettsiales que no son diagnosticadas adecuadamente, principalmente por la similitud de signos clínicos con los diagnósticos diferenciales: dengue, malaria, fiebre amarilla, hepatitis viral, hantavirus y leptospirosis, además, no es posible llegar a un diagnóstico definitivo debido a la falta de pruebas inmunológicas específicas (4).

Esta revisión pretende determinar la distribución geográfica u ocurrencia, las condiciones ambientales y climáticas, huéspedes y estadios del ciclo de vida, la carga parasitaria o infestación y los patógenos detectados en el género *Amblyomma* en Colombia a través del análisis de fuentes de información secundaria.

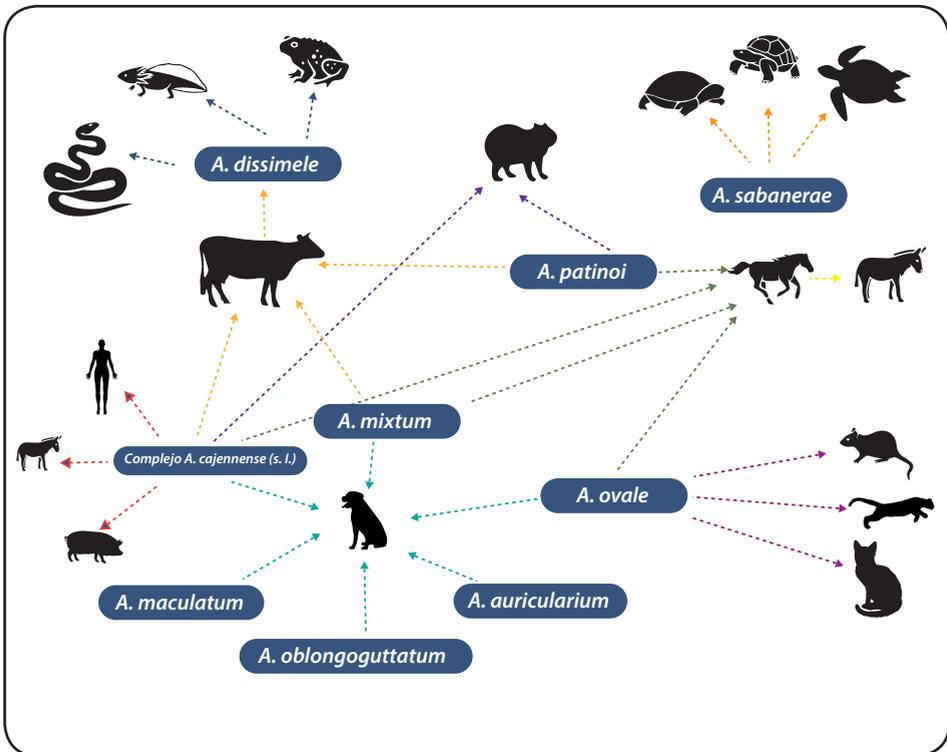


Figura 1. Relación especies del género *Amblyomma* con sus huéspedes en Colombia.

Fuente: elaboración propia con datos de Londoño et al. (5); Londoño et al. (6); Contreras (18); Miranda et al. (7); Rivera-Paez et al. (15,22) Faccini-Martínez et al. (13); Tenter et al. (24); Guglielmono et al. (25); Bermúdez et al. (19); Garcés et al. (17); Nava et al. (11); Miranda & Mattar (10).

Materiales y Métodos

La información presentada en este estudio fue seleccionada y recuperada de la siguiente manera: selección de bases de datos, determinación de palabras clave para realizar la búsqueda, formulación de preguntas orientadoras del estudio, identificación de criterios para inclusión de estudios y revisión completa de la información seleccionada. Se seleccionaron nueve bases de datos para la realización de la búsqueda, en las cuales se encuentran documentos de diferentes revistas científicas con publicaciones referentes a ciencias de la salud, ciencias biológicas y ciencias veterinarias, estas son: EBSCOhost, AGRIS, CABI, Embase®, Pubmed, Scielo, Science Direct, Scopus y Google Académico. Además, se realizó la búsqueda en los informes técnicos publicados quincenalmente en la página web del Instituto Nacional de Salud. Continuando con el proceso, se determinaron las palabras clave que recogen con amplitud la intención de la búsqueda; en ese sentido, los criterios de búsqueda establecidos fueron los siguientes: *Amblyomma* Colombia y *Rickettsia* Colombia.

A continuación se establecieron las preguntas que encaminan el desarrollo de la investigación: ¿En qué zonas geográficas se encuentran distribuidas las especies del género *Amblyomma* en Colombia? ¿Cuáles son las condiciones climáticas y ambientales que necesitan las garrapatas del género *Amblyomma* para completar su ciclo de vida? ¿Cuáles son los huéspedes con los que las garrapatas del género *Amblyomma* mantiene relación dentro de su ciclo de vida? ¿Cuáles son los patógenos transmitidos por las garrapatas del género *Amblyomma* en Colombia?. Dentro de los resultados arrojados, se establecieron seis subgrupos: distribución geográfica, condiciones ambientales y climáticas, huéspedes, estadios de ciclos de vida, carga parasitaria y patógenos transmitidos. Finalmente, la búsqueda arrojó 171 documentos y una vez estudiados se depuraron los documentos duplicados y se excluyeron los que no coincidían con los criterios establecidos, resultando en 22 artículos incluidos en la revisión.

Resultados

De los nueve departamentos con registros de *Amblyomma* en Colombia, los que presentan la mayor cantidad de estudios y reportes bibliográficos son Córdoba (25%) (5,6,7,8,9,10), seguido por Cundinamarca (18,75%) (11,12,13,14) y



Tolima (15,62%) (9), y otros cuyos reportes son más limitados como Casanare (12,5%) (9,15), Atlántico (6,25%) (16), Valle del Cauca (6,25%) (17), Arauca (6,25%) (15,9), Caldas (6,25%) (9) y Meta (3,12%) (9) (figura 2).

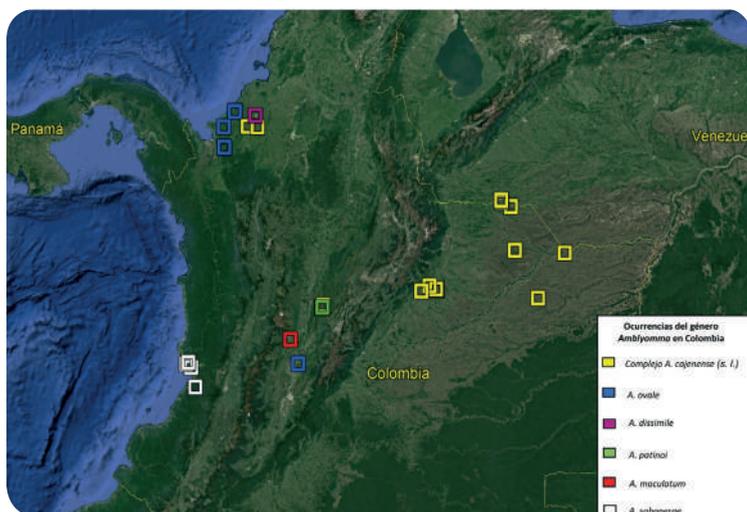
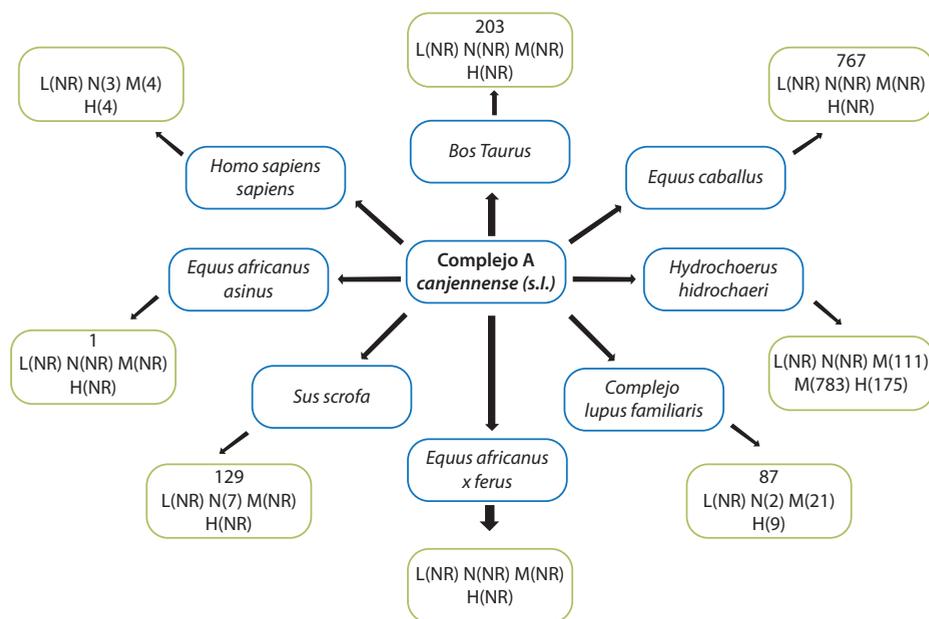


Figura 2. Distribución geográfica del género *Amblyomma* (Acari: Ixodidae) en Colombia (apéndice 1).

Fuente: elaboración propia.

Dentro de estos departamentos las 11 especies reportadas son:

1. Complejo *Amblyomma cajennense* (s. l.) (Fabricius, 1787): según Nava y colaboradores (11) este complejo sufrió una reclasificación y cuenta con 6 especies: *A. cajennense*, *A. mixtum*, *A. sculptum*, *A. tonelliae*, *A. Interandinum* y *A. patinoi*. Está distribuido en los municipios de Turbo, Necoclí, Tuluviéjo, Montería, Villeta y Provincia del Darién (5,10,12,14,18,19). Sus huéspedes principales son bovinos (*Bos taurus*), caballo (*Equus caballus*), canino (*Canis lupus familiaris*), porcino (*Sus scrofa*), capibara (*Hydrochoerus hydrochaeri*), cobaya (*Cavia porcellus*), humano (*Homo sapiens sapiens*) y mula (*E. africanus x ferus*) (5,10,13,18,19). Los patógenos asociados principalmente son *R. rickettsii* (15) y *R. amblyommii* (14) (figura 3).

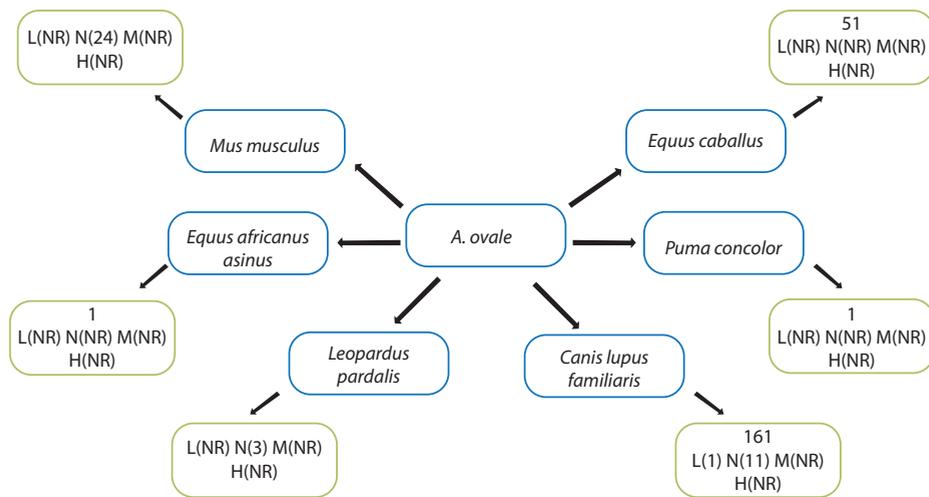


*A: Adulto. H: Hembra. L: Larvas. M: Macho. N: Ninfa. NR: No Reporta.

Figura 3. Complejo A. *Cajennense* (s.l.), huéspedes y carga parasitaria.

Fuente: elaboración propia con datos de Londoño et al. (5); Contreras (18); Miranda & Mattar (10); Labruna et al. (12); Faccini-Martínez et al. (14); Bermúdez et al. (19); Faccini-Martínez et al. (13); Rivera-Paez et al. (15) (apéndice 2).

2. *Amblyomma ovale* (Koch, 1844): su distribución geográfica se encuentra en los municipios de Turbo, Necoclí, Los Córdoba, San Marcos, Tolviejo, Saldaña, Península del Darién e Ibagué (6,9,18,19). Como sus principales huéspedes se encuentran caballo (*Equus caballus*), canino (*Canis lupus familiaris*), burro (*Equus africanus asinus*), ratón doméstico (*Mus musculus*), ocelote (*Leopardus pardalis*), puma (*Puma concolor*) y porcino (*Sus scrofa*) (2,5,6,9,18,19). Los patógenos detectados por esta especie de garrapata son *R. amblyommii*, *R. parkeri* y *R. colombianensi* cepa mata atlántica (6,7,19,20) (figura 4).
3. *Amblyomma dissimile* (Koch, 1844): se encuentra principalmente en Tolviejo, Sincelejo, Montería, Ibagué, Yopal (7,9,18) y en departamentos



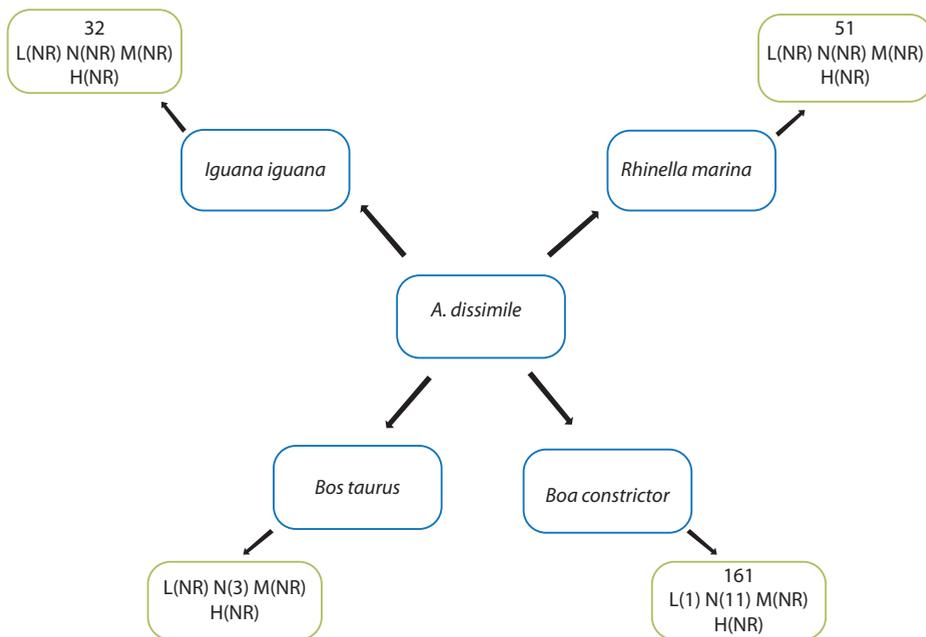
*A: Adulto. H: Hembra. L: Larvas. M: Macho. N: Ninfa. NR: No Reporta.

Figura 4. *A. ovale*, huéspedes y carga parasitaria.

Fuente: elaboración propia con datos de Londoño et al. (6); Contreras (18); Rivera-Paez et al. (22); Bermúdez et al. (19); Guglielmo et al. (2) (Apéndice 2).

como La Guajira, Magdalena y Cesar (21). Sus principales huéspedes son el sapo de caña o marino (*Rhinella marina*), iguana verde (*Iguana iguana*), bovino (*Bos taurus*), boa constrictor (*Boa constrictor*), tortuga acuática (*Rhinoclemmys melanosterna*), lagarto de cola látigo (*Cnemidophorus gagei*), basilisco común (*Basiliscus basiliscus*), boa de árbol (*Corallus ruschenbergerii*), anolis (*Anolis auratus*), *Porthidium lansbergii* y *Ameiva bifrontata* (7,9,21). El patógeno detectado por *A. dissimile* es *Rickettsia colombianensi* (7) (figura 5).

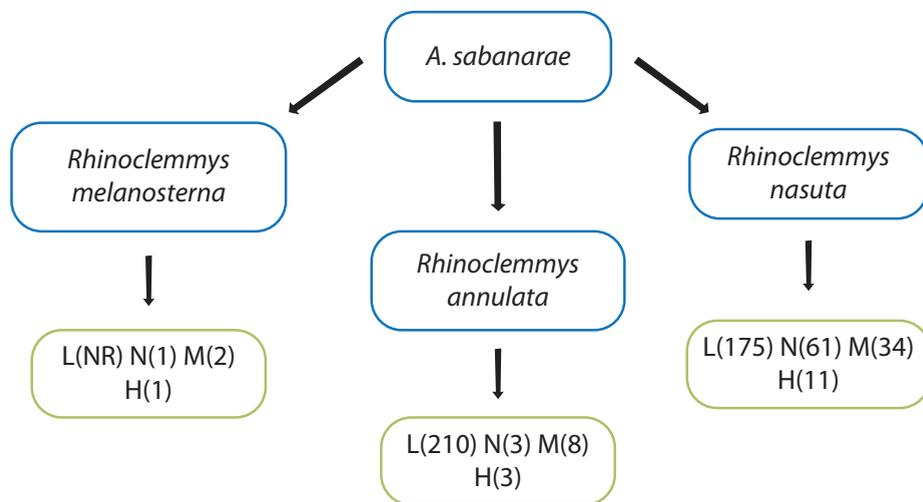
4. *Amblyomma sabanerae* (Stoll, 1894): distribuida en Isla Palma, San isidro, San Pedro y Playa Chucheros, municipios pertenecientes al departamento del Valle del Cauca. Se encuentra principalmente en tortugas como la tortuga de bosque de nariz larga (*Rhinoclemmys nasuta*), tortuga de bosque café (*Rhinoclemmys annulata*) y tortuga acuática (*Rhinoclemmys melanosterna*) (17) (figura 6).
5. *Amblyomma varium* (Koch, 1844): se ha reportado en el municipio de Ibagué, Tolima. (9).



*A: Adulto. H: Hembra. L: Larvas. M: Macho. N: Ninfa. NR: No Reporta.

Figura 5. *A. dissimile*, huéspedes y carga parasitaria.

Fuente: elaboración propia con datos de Miranda et al. (7); Rivera Páez et al. (9) (Apéndice 2).

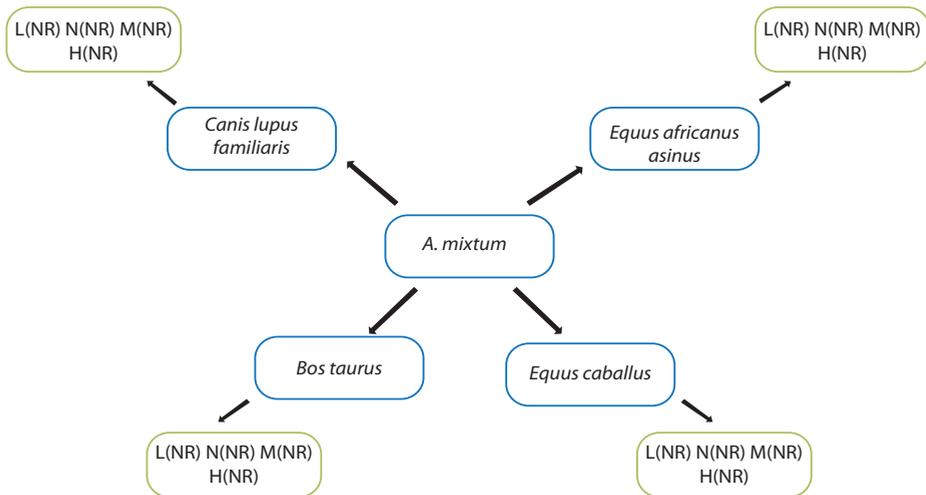


*A: Adulto. H: Hembra. L: Larvas. M: Macho. N: Ninfa. NR: No Reporta.

Figura 6. *A. sabanarae*, huéspedes y carga parasitaria.

Fuente: elaboración propia con datos de Garcés-Restrepo et al. (17) (Apéndice 2).

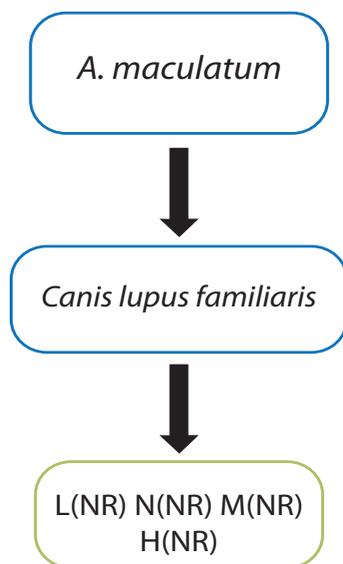
6. *Amblyomma mixtum* (Koch, 1844): pertenece al complejo *Amblyomma cajennense* (s.l.) reportado en los municipios de San Juan de Arama, Yopal, Nunchía, Neira y Arauca. Sus hospedadores principales son caninos (*Canis lupus familiaris*), bovinos (*Bos taurus*), equinos (*Equus caballus*) y asnos (*Equus africanus asinus*) (22) (figura 7). Al igual que las otras especies del complejo, está relacionada como vector probable de *R. rickettsii* (15) incluso en la Orinoquía colombiana donde se presentan anticuerpos en equinos (23).
7. *Amblyomma maculatum* (Koch, 1844): se encuentra principalmente en Ibagué, Norcasia y Saldaña. Su principal huésped es el canino (*Canis lupus familiaris*) (9) (figura 8).



*A: Adulto. H: Hembra. L: Larvas. M: Macho. N: Ninfa. NR: No Reporta.

Figura 7. *A. mixtum*, huéspedes y carga parasitaria.

Fuente: elaboración propia con datos de Rivera Páez et al. (22) (Apéndice 2).

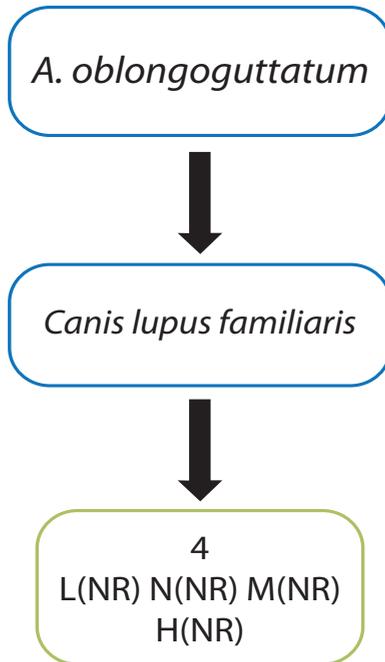


*A: Adulto. H: Hembra. L: Larvas. M: Macho. N: Ninfa. NR: No Reporta.

Figura 8. *A. maculatum*, huéspedes y cargas parasitarias.

Fuente: elaboración propia con datos de Rivera-Páez et al. (9) (Apéndice 2).

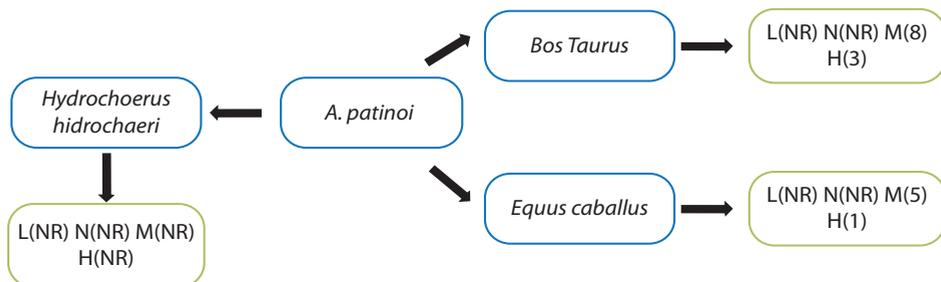
8. *Amblyomma oblongoguttatum* (Koch, 1844): identificada en la Provincia del Darién en caninos (*Canis lupus familiaris*), el principal patógeno transmitido por esta especie es *R. amblyommii* (19) (figura 9).
9. *Amblyomma variegatum* (Fabricius, 1787): reportado en la ciudad de Barranquilla (16).
10. *Amblyomma patinoi*: se reporta en Villeta en huéspedes como bovinos (*Bos taurus*) y caballos (*Equus caballus*) (11,15,22) (figura 10). Está relacionado con el patógeno *R. rickettsii* en este municipio y zona cercanas (13).
11. *Amblyomma auricularium* (Conil, 1878): identificada en el municipio de San Marcos, dando como principal huésped el canino doméstico (*Canis lupus familiaris*) (18) (figura 11).



*A: Adulto. H: Hembra. L: Larvas. M: Macho. N: Ninfa. NR: No Reporta.

Figura 9. *A. oblongoguttatum*, huéspedes y cargas parasitarias.

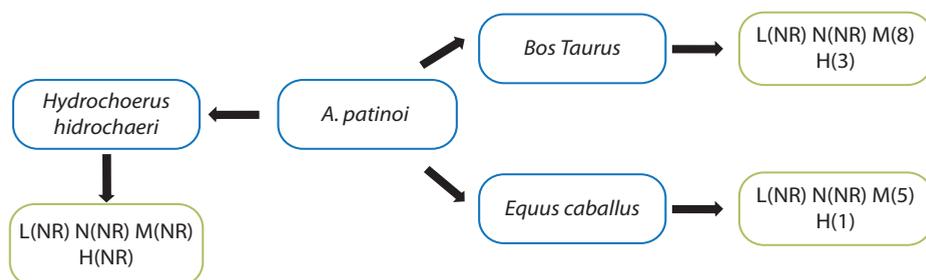
Fuente: elaboración propia con datos de Bermúdez et al. (19) (Apéndice 2).



*A: Adulto. H: Hembra. L: Larvas. M: Macho. N: Ninfa. NR: No Reporta.

Figura 10. *A. patinoi*, huéspedes y carga parasitaria.

Fuente: elaboración propia con datos de Faccini-Martínez et al. (13); Rivera-Páez et al. (22); Nava et al. (11) (Apéndice 2).



*A: Adulto. H: Hembra. L: Larvas. M: Macho. N: Ninfa. NR: No Reporta.

Figura 11. *A. auricularium*, huésped y carga parasitaria.

Fuente: elaboración propia con datos de Contreras (18) (Apéndice 2).

Discusión

La revisión demuestra que en Colombia han sido reportadas 11 especies del género *Amblyomma*, sin embargo, se considera que el número de publicaciones y reportes realizados son escasos si se toman en cuenta las condiciones biogeográficas que ofrece el país para la proliferación de estos artrópodos y por ende los brotes de enfermedades asociadas a estos vectores.

Con base en los criterios de búsqueda se analizaron 22 publicaciones dentro de las que se encontraron, principalmente, reportes en departamentos donde han ocurrido brotes de enfermedades rickettsiales, como el ocurrido en Córdoba en el año 2007, departamento donde se reportan *A. ovale*, *A. dissimile* y complejo *A. Cajennense* (s.l.) (5,7,10). Otro de los departamentos con alta investigación es Cundinamarca, donde se presentó el primer reporte de enfermedades rickettsiales en Colombia, en el municipio de Tobia entre los años de 1934-1936 (4). Sin embargo, departamentos como Antioquia, donde se presentaron los últimos brotes de estas enfermedades en municipios como Necoclí y Turbo en el año 2007, presenta un bajo índice de reportes de *Amblyomma*. Es importante resaltar que se han realizado reportes de estas especies en más de 10 departamentos pertenecientes a las regiones andina, pacífica y caribe del país (figura 2).

El complejo *A. cajennense* (s.l.) está compuesto por 6 especies: *A. cajennense*, *A. mixtum*, *A. sculptum*, *A. tonelliae*, *A. Interandinum* y *A. patinoi*, como se planteó en la redescrición del complejo hecho por Nava y colaboradores (11). De estas se han reportado en Colombia *A. Mixtum*, *A. Patinoi* y *A. cajennense* (s.l.) que ha sido reportada en municipios cuyas temperaturas están en el rango de los 20-28 °C (IDEAM) (figura 12). Según Estrada-Peña y colaboradores (26) esta especie es común en temperaturas que oscilan entre los 13-20 °C y en países como Argentina es frecuente encontrarlas a una temperatura de 21 °C promedio, mientras que en Brasil incluso pueden llegar a estar en temperaturas de 26 °C, por lo cual los reportes hechos en Colombia están dentro de los rangos propios de la especie, sobre todo al tener en cuenta la ubicación tropical en la que se encuentra el país. Respecto a los huéspedes, según Oliveira y colaboradores (27), *A. cajennense* s.l. infesta principalmente a equinos, mientras que para Estrada-Peña y colaboradores (26) infesta también a bovinos, animales silvestres, roedores y humanos. En Colombia es posible reafirmar esas especies como huéspedes (10,13,14,18) y además se reporta a porcinos (5,19) sumado a mulares y asnales (24). De igual forma, en la figura 3 se observa que la carga parasitaria es mayor en *Hydrochoerus hydrochaeri* (10), seguido de *Equus caballus*, *Bos taurus*, *Sus scrofa* y *Canis lupus familiaris* (5,13,14,18,19,24).



*Hrma: Humedad relativa media anual.

Figura 12. Complejo *A. Cajennense* (s.l.), relación entre municipios y condiciones climáticas.

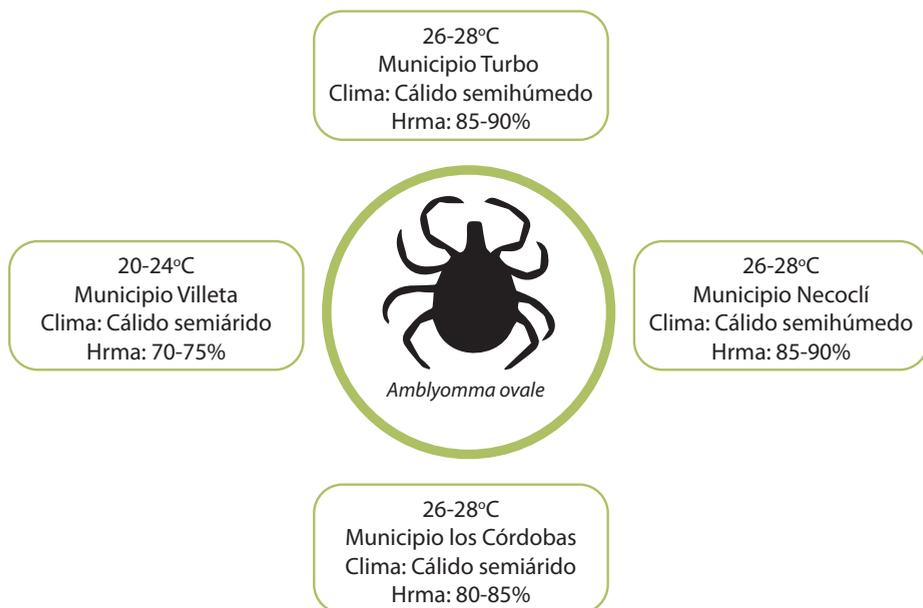
Fuente: elaboración propia con datos de Alcaldía de Montería (52), Alcaldía de Necoclí (53), Alcaldía de Villeta (54), IDEAM (56).

Por otro lado, en los estudios realizados se encontró que los estadios del ciclo de vida más encontrados son garrapatas machos, hembras y ninfas en menor cantidad, mientras que las larvas no se reportaron en ninguna especie. Se observa que los patógenos asociados a complejo *A. cajennense* (s.l) son *R. rickettsi* y *R. amblyommi* confirmando lo dicho por Guedes y colaboradores (45), quienes detectaron molecularmente la presencia de *R. rickettsi* en *A. cajennense*, y por Krawczak y pares (28) bajo inoculación de garrapatas; según Alves y colaboradores (29), *R. amblyommii* también es un patógeno asociado a esta garrapata.

Amblyomma ovale fue reportada en municipios cuyas temperaturas varían entre los 26-28°C (figura 13), que coincide con la temperatura necesaria en condiciones experimentales de 27°C (30). *A. ovale* está principalmente asociada a parasitar especies carnívoras (30) y otros mamíferos, como el tapir, el perro e incluso el humano. De acuerdo con Murgas y otros investigadores (31), en países como Panamá los principales huéspedes son aves como el llorón turdino y el yeruva, mamíferos como marsupiales, roedores miomorfos, múridos o roedores pequeños, caninos como *Canis lupus familiaris*, felinos domésticos y silvestres como el *Puma concolor*, mustélidos, prociónidos, tapíridos, porcinos y humanos; lo que coincide con algunos de los huéspedes reportados en Colombia (figura 4) como lo son los pequeños roedores (*Mus musculus*), el perro doméstico (*Canis lupus familiaris*) y el puma (*Puma concolor*). Sin embargo, en Colombia se reportan también en otras especies no asociadas principalmente con esta especie de *Amblyomma* como el asno (*Equus africanus asinus*), el caballo (*Equus caballus*) y el ocelote (*Leopardus pardalis*) (6,18,19,22,25). Según los datos reportados dentro de la bibliografía (figura 4), la carga parasitaria asociada es mayor en el perro doméstico (*Canis lupus familiaris*), seguido del caballo (*Equus caballus*) y el asno (*Equus africanus asinus*), las otras especies reportadas no presentan información sobre carga parasitaria; el estadio del ciclo de vida no cuenta con datos suficiente, pues solo se reportan ninfas en perro, ocelote, ratón y larvas en perro. En Brasil se ha demostrado que *A. ovale* está relacionada con la transmisión de *Rickettsia parkeri* (30) pero los reportes en Colombia vinculan a *A. ovale* con la transmisión de *R. amblyommii* y *R. parkeri* (19), de acuerdo a Londoño y colaboradores (6) este último patógeno se presenta incluso en la selva atlántica colombiana, como han sido reportadas en

Panamá *R. amblyommii*, *R. bellii* y *Rickettsia parkeri* (31), al igual que en Argentina donde *A. ovale* está vinculada con *R. bellii* (32) y *R. parkeri* (33).

A. dissimile es un parásito común en animales de sangre fría y accidental en mamíferos salvajes (34), ha sido reportada en cuatro especies de *Bufo*idae, dos de *Crocodilia* y ocho especies de mamíferos incluido el humano (35). Esto concuerda con lo reportado en Colombia, donde se han encontrado parasitando reptiles como la iguana común (*Iguana iguana*) y la boa (*Boa constrictor*), y anfibios como el sapo de caña (*Rhinella marina*). De igual forma Freitas y colaboradores (36) afirman que pueden ser huéspedes accidentales de mamíferos domésticos como bovinos (*Bus taurus*-*Bus indicus*) y grandes roedores como la capibara (*Hydrochaeris hydrochaeris*) y, a pesar de no ser tan frecuente, el huésped accidental mamífero reportado en Colombia por Rivera-Páez (9) es el bovino (*Bus taurus*). *A. dissimile* ha sido desarrollada en condiciones controladas a $27 \pm 1^\circ\text{C}$ (36), que corresponde al reporte realizado en Colombia en el municipio de Montería con una temperatura promedio



*Hrma: Humedad relativa media anual.

Figura 13. *A. Ovale*, relación entre municipios y condiciones climáticas.

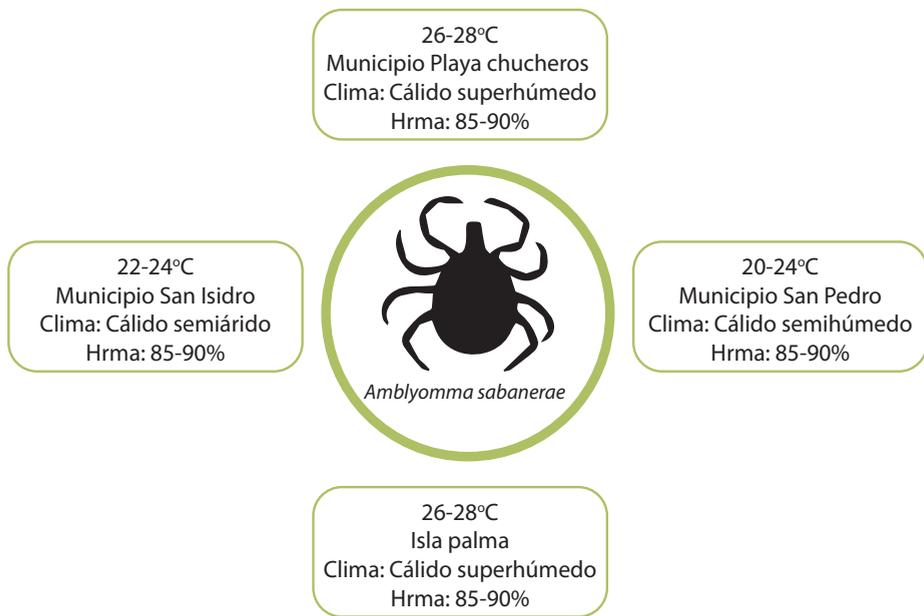
Fuente: elaboración propia con datos de Alcaldía de Necoclí (53) e IDEAM (56).

de 26-28 °C (56), temperatura que está por encima de los 24 °C establecidos por Guerrero y Rodríguez-Acosta (37), o por Schumaker y Barros (34) que usaron como huésped al *Bufo marinus* a 19,5 °C. La mayor carga parasitaria se da en *Boa constrictor* y en *Iguana iguana*, mientras que *Rhinella marina* únicamente presenta una garrapata y *Bus taurus* no reporta; igualmente, en la bibliografía revisada el estadio que se reporta es ninfa.

A. sabanerae se ha reportado principalmente en El Salvador (38) donde la temperatura promedio es de 29 °C, lo que se encuentra por encima de lo reportado en Colombia, pues los municipios de San Isidro, San Pedro y Playa se encuentran entre los 20-28 °C (figura 14). *A. sabanerae* está relacionada con aves (39), reptiles (*Rhinoclemmys areolata* y *R. pulcherrima*) (40), marsupiales y roedores (41), sin embargo los reportes encontrados en Colombia hacen referencia a reptiles en especies diferentes a las tortugas antes mencionadas (figura 6), así, la carga parasitaria es más elevada en *Rynochemmys nasuta*. Los datos relacionados con el estadio de ciclo de vida indican que la mayor cantidad son larvas, seguidos de ninfas, machos y hembras. En Colombia aún no han sido reportadas especies de *Rickettsia* asociadas a esta garrapata, a diferencia de otros países donde se estableció que el patógeno detectado es *R. bellii* (38).

A. mixtum pertenece al complejo de *A. cajennense* (s.l)(11), esta especie de garrapata se encuentra asociada a mamíferos (principalmente domésticos como bovinos y equinos) (26), aves y con baja frecuencia a reptiles (42). En Colombia coinciden los reportes basados en mamíferos domésticos como bovinos, equinos, caninos y asnales (22) (figura 7). Dentro de los reportes de Colombia hacen falta datos sobre la carga parasitaria y el estadio de ciclo de vida en relación a los huéspedes (figura 7). En un estudio realizado en México se determinó que 23,5 °C permiten el desarrollo de esta especie (43), sin embargo en Colombia no se presentan reportes con coordenadas geográficas, aunque se encuentra en Yopal, Arauca y Nunchía (22).

A. maculatum fue reportada en Colombia en el municipio de Ibagué, que según el IDEAM tiene una temperatura promedio de 20-24 °C, quedando dentro del rango experimental. El único huésped reportado en Colombia es el perro doméstico (*Canis lupus familiaris*) (figura 8), lo que coincide con Manzanilla y colaboradores (44) quienes reportan la presencia de esta garrapata en



*Hrma: Humedad relativa media anual.

Figura 14. A. Sabanarae, relación entre los municipios Playa Chucheros, San Isidro, San Pedro, Isla Palma (Valle del Cauca) y las condiciones climáticas.

Fuente: elaboración propia con datos de Alcaldía de IDEAM (56).

perros; aunque resulta pertinente mencionar que han sido colectadas en diversas especies de grandes mamíferos silvestres, mamíferos pequeños, aves y reptiles (46). No se reportan datos sobre carga parasitaria, ni de los patógenos detectados, pero se establece para esta especie que es la transmisora de *R.parkeri* (47).

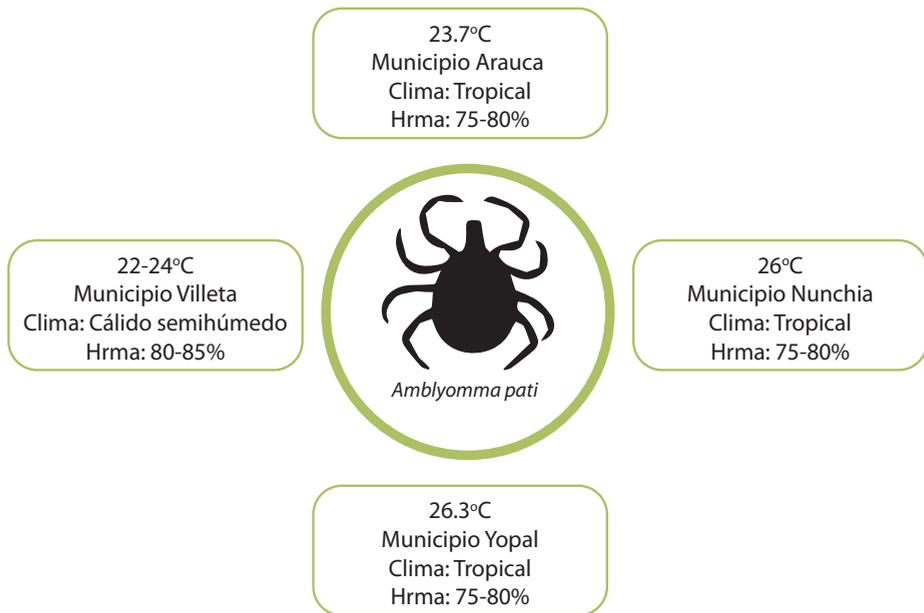
A. oblongogutlatum se considera huésped de animales domésticos como ganado, perro, gato, caballo, cerdo y capibara; silvestres como pecarí, coatí, tamandúas, tapir, aguti, perezoso, armadillo, mapache, tatabro y taira; e incluso se ha reportado en el humano (48). Ahora bien los reportes en Colombia indican al perro como único huésped descrito (figura 9) (19), y Labruna en conjunto con sus colaboradores (49) lo consideran el huésped

más común. Bajo condiciones de laboratorio *A. oblongoguttatum* se puede incubar a $27 \pm 1^\circ\text{C}$ (49), aunque en Colombia el dato de temperatura requerida por esta especie para su desarrollo aún no ha sido establecido y los reportes encontrados no indican la ubicación geográfica de su colecta, impidiendo relacionarlo con las condiciones climáticas de la zona.

A. patinoi pertenece al complejo *A. cajennense* s.l (*A. cajennense* s.l, *A. mixtum*, *A. sculptum*, *A. interandinum*, *A. Tonelliae* y *A. patinoi*). En Colombia solo se reportan *A. mixtum* y *A. patinoi*, y según Nava y colaboradores (11) la diferencia se basa en el contorno del cuerpo de la garrapata que es redondo en la primera y oval en la segunda. Esta especie fue descrita en Colombia y tiene gran importancia debido a su alta capacidad de transmisión de patógenos, especialmente de *Rickettsia rickettsii* como se halló en el departamento de Cundinamarca. Con esta nueva clasificación, *A. patinoi*, originalmente descrita en Villeta, es la única especie de este complejo que se considera endémica de Cundinamarca, Colombia (13). Nava y colaboradores (11) hacen un análisis morfológico de las seis especies pertenecientes al complejo y determinan que *A. patinoi* debe ser considerada como una nueva especie. Se reportan como huéspedes los bovinos, caballos y capibaras (figura 10 y figura 15).

A. auricularium es encontrada en aves y mamíferos como osos hormigueros (*Myrmecophagidae*), marsupiales (*Didelphidae*), cávidos (*Caviidae*), chinchillas (*Chinchillidae*), capibaras (*Hydrochaeridae*), múridos (*Muridae*), mustélidos (*Mustelidae*) y animales domésticos como bovinos, equinos y caninos (50); los últimos coinciden con lo reportado en Colombia donde el canino es el único huésped asociado (figura 11). No se establece sitio de colecta en Colombia por lo que los datos referentes a las condiciones climáticas no se presentan, sin embargo, se estableció que bajo condiciones controladas en laboratorio esta especie se puede incubar a $27 \pm 1^\circ\text{C}$ con buenos resultados (51).

Amblyomma variegatum y *A. varium* son reportadas en la ciudad de Barranquilla e Ibagué respectivamente. No presentan datos sobre los huéspedes de colecta.



* Hrma: Humedad relativa media anual.

Figura 15. *A. Patinoi*, relación municipios y condiciones climáticas.

Fuente: elaboración propia con datos de Alcaldía de Villeta (54), Alcaldía de Nunchía (55) e IDEAM (56).

Conclusiones

Los principales departamentos donde se reportan las garrapatas del género *Amblyomma* corresponden a aquellos en los que se han reportado casos de enfermedades rickettsiales, como lo son Córdoba y Cundinamarca. La mayor cantidad de garrapatas reconocidas en Colombia pertenecen al complejo *A. cajennense* (s.l) y *A. ovale*. De igual manera, los principales huéspedes en los que se han encontrado las garrapatas son bovinos, equinos, caninos y burros, animales que están en constante relación con el humano debido a su rol doméstico, y por tanto tienen consecuencias perjudiciales para la salud humana. Lo anterior sin olvidar que hay especies de *Amblyomma* específicas en reptiles y anfibios como *A. dissimile*. Se han encontrado 11 especies del género *Amblyomma* en Colombia aún cuando la literatura reporta 38 especies en el país (22), por ello se considera que la información al respecto es muy limitada a pesar de la cantidad de casos de enfermedades rickettsiales.

Agradecimientos

Al Dr. Efraín Benavides, profesor e investigador del Grupo de Epidemiología y Salud Pública de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad de La Salle (Bogotá, Colombia), por sus aportes desde la parasitología. Este estudio fue financiado con recursos del Semillero de Investigación Una Salud y del Grupo de Epidemiología y Salud Pública de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad de La Salle (Bogotá, Colombia). El desarrollo de este estudio se incluye dentro del proyecto: “Fenología y presencia de *Rickettsia* spp. en garrapatas del occidente de Cundinamarca y piedemonte casanareño” (UniSalle-VRIT-243897), el cual fue financiado por la Vicerrectoría de Investigación y Transferencia (VRIT) de la Universidad de La Salle (Bogotá, Colombia).

Referencias

1. Carrascal J., Oviedo T., Monsalve S., Torres A. *Amblyomma dissimile* (Acari: Ixodidae) Parasite Of Boa constrictor IN COLOMBIA. *Revista MVZ Córdoba*. (2009).
2. Guglielmone A.A., Estrada-Peña A., Robbins R.G. Hard ticks (Acari: Ixodida: Ixodidae) of the world. *Atalanta*, Houten: 375. (2003).
3. Díaz J., Cataño J.C. Fiebre manchada de las montañas rocosas: ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. *Revista Infectio*. (2010).p 264-276.
4. Vélez J., Hidalgo M., Rodas J. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. *Universitas scientiarum*. (2012).
5. Londoño A., Acevedo-Gutierrez L., Marín D., Contreras V., Díaz F., Valbuena G., Rodas J. Wild and domestic animals likely involved in rickettsial endemic zones of Northwestern Colombia. *Ticks and Tick-borne Diseases*. (2017).
6. Londoño A., Díaz F., Valbuena G., Gazi M., Labruna M., Hidalgo M., Rodas J. Infection of *Amblyomma ovale* by *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest, Colombia. *Ticks and Tick-borne Diseases*. (2014). Volumen 5, p. 672 - 675.
7. Miranda J., Portillo A., Oteo J., Mattar S. *Rickettsia* sp. Strain *Colombianensi* (Rickettsiales: Rickettsiaceae): A New Proposed Rickettsia Detected in *Amblyomma dissimile* (Acari: Ixodidae) From Iguanas and free-living larvae ticks from vegetation. *Journal of Medical Entomology*. (2012).
8. Tenter A.M., Otte M.J., González C.A., Abuabara Y. Prevalence of piroplasmosis in equines in the colombian province of Cordoba. *Tropical animal health production*. (1988).p 93-98.

9. Rivera-Paez F., Sampieri B., Labruna M., da Silva-Matos R., Martins T., Camargo-Mathias M. Comparative analysis of germ cells and DNA of the genus *Amblyomma*: adding new data on *Amblyomma maculatum* and *Amblyomma ovale* species (Acari: Ixodidae). *Parasitology res.* (2017).
10. Miranda J., Mattar S. Molecular detection of *Rickettsia bellii* and *Rickettsia* sp. strain *Colombianensi* in ticks from Cordoba, Colombia. *Elsevier.* (2014). p.208 - 212.
11. Nava S., Beati L., Labruna M., Cáceres A., Mangold A., Guglielmono A. Reassessment of the taxonomic status of *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) with the description of three new species, *Amblyomma tonelliae* n. sp., *Amblyomma interandinum* n. sp. and *Amblyomma patinoi* n. sp., and reinstatement of *Amblyomma mixtum* Koch. *Ticks and Tick-borne Diseases.* (2014). p. 252-276.
12. Labruna M., Soares J., Martins T., Soares H., Cabrera R. Cross-mating experiments with geographically different populations of *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae). *Experimental and Applied Acarology.* (2011). p. 41-49.
13. Faccini-Martínez A., Costa F., Hayama-Ueno T., Ramírez-Hernández A., Cortés-Vecino J., Labruna M., Hidalgo M. *Rickettsia rickettsii* in *Amblyomma patinoi* ticks, Colombia. *Emerging Infectious Diseases.* (2015). p. 537-539.
14. Faccini-Martínez A., Ramírez-Hernández A., Forero-Becerra E., Cortés-Vecino J., Escandón P., Rodas J., Hidalgo M. Molecular evidence of different *Rickettsia* species in Villeta, Colombia. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases.* (2016). p. 85-87.
15. Rivera-Paez F., Labruna M., Martins T., Sampieri B., MI C. *Amblyomma mixtum* Koch, 1844 (Acari: Ixodidae): First record confirmation in Colombia using morphological and molecular analyses. *Ticks and Tick-borne Diseases.* (2016). p. 1-7.
16. Machado-Ferreira E., Vizzoni V., Balsemao-Pires E., Moerbeck L., Gazeta G., Piesman J., Soares C. Coxiella symbionts are widespread into hard ticks. *Parasitol Res.* (2016).
17. Garcés-Restrepo M., Giraldo A., Carr J., Brown L. Turtle ectoparasites from the Pacific coastal region of Colombia. *Biota neotropica.* (2013). p.74-79.
18. Contreras A. Fauna de garrapatas (Acari: Ixodidae) prevalentes en el departamento. Sucre: Universidad de sucre. (2004).
19. Bermúdez S., Eremmeva M., Karpathy S., Samudio F., Zambrano M., Zaldivar Y., Dasch G. Detection and Identification of Rickettsial Agents in Ticks From Domestic Mammals in Eastern Panama. *Journal of Medical Entomology;* (2009). p .856-861
20. Hidalgo M., Faccini-Martínez A., Valbuena G. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos, y retos en el diagnóstico. *Biomédica Revista del Instituto Nacional de Salud.* (2013).
21. Santodomingo A., Cotes-Perdomo A., Foley J., Castro L. Rickettsial infection in ticks (Acari: Ixodidae) from reptiles in the Colombian Caribbean. *Ticks and Tick-borne Diseases.* (2018).

22. Rivera-Páez F., Labruna M., Martins T., Perez J., Castaño-Villa G., Ossa-López P., Camargo-Mathias M. Contributions to the knowledge of hard ticks (*Acari: Ixodidae*) in Colombia. *Ticks and Tick-borne Diseases*. (2018).
23. Riveros-Pinilla D., Acevedo L., Londoño A., Góngora A. Antibodies against spotted fever group *Rickettsia* sp., in horses of the colombian Orinoquia. *Rev.MVZ Córdoba*. (2015).
24. Tenter A., Otte M., González C., Abuabara Y. Prevalence of Piroplasmosis in equines in the colombian province of Cordoba. *Tropical animal health production*. (1988). p. 93-98.
25. Guglielmone A., Mangold A., Barros-Battesti D., Martins J., Keirans J. *Amblyomma aureolatum* (Pallas, 1772) and *Amblyomma ovale* Koch, 1844 (*Acari: Ixodidae*): hosts, distribution and 16S rDNA sequences. *Veterinary parasitology*. (2003). p. 273-288.
26. Estrada-Peña A., Guglielmone A., Mangold A. The distribution and ecological 'preferences' of the tick *Amblyomma cajennense* (*Acari: Ixodidae*), an ectoparasite of humans and other mammals in the Americas. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*. (2004).p. 283-292.
27. Guedes E., Leite R., Prata M., Labruna M. Detection of *Rickettsia rickettsii* in the tick *Amblyomma cajennense* in a new Brazilian spotted fever-endemic area in the state of Minas Gerais. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. (2005).
28. Krawczak F., Nieri-Bastos F., Nunes F., Soares J., Moares-Filho J., Labruna M. Rickettsial infection in *Amblyomma cajennense* ticks and capybaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) in a Brazilian spotted fever-endemic area. *Parasitology vectors*. (2014).
29. Alves A., Melo A., Amorim M., Borges A., Silva L., Martins T., Pacheco R. Seroprevalence of *Rickettsia* spp. in Equids and Molecular Detection of 'Candidatus *Rickettsia amblyommii*' in *Amblyomma cajennense* sensu lato ticks from the Pantanal Region of Mato Grosso, Brazil. *J. Med. Entomol.* (2014).
30. Martins T., Moura M., Labruna M. Life-cycle and host preference of *Amblyomma ovale* (*Acari: Ixodidae*) under laboratory conditions. *Experimental and Applied Acarology*. (2012). p.151-158.
31. Murgas I., Castro A., Bermúdez S. Current status of *Amblyomma ovale* (*Acari: Ixodidae*) in Panama. *Ticks and Tick-borne Diseases*. (2013). p 164-166.
32. Tarragona E., Eberhardt M., Zurvera D., Beldomenico P., Mastropaolo M. Primer Registro de *Amblyomma aureolatum* (Pallas, 1772) y *Amblyomma ovale* (Koch, 1844) (*Acari: Ixodidae*) en la provincia de Santa Fe, Argentina. *Revista Fave- Ciencias Veterinarias*. (2012).
33. Lamatinna D., Tarragona E., Nava S. Molecular detection of the human pathogen *Rickettsia parkeri* strain Atlantic rainforest in *Amblyomma ovale* ticks in Argentina. *Ticks and Tick-borne Diseases*, (2018). p. 1261-1263.

- 
34. Schumaker T. Notes on the biology of *Amblyomma dissimile* Koch, 1844 (Acari: Ixodida) on *Bufo marinus* (Linnaeus, 1758) from Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. (1994).
35. Guglielmone A. Hosts of *Amblyomma dissimile* Koch, 1844 and *Amblyomma rotundatum* Koch, 1844 (Acari: Ixodidae). *Zootaxa*. (2010).
36. Freitas L., Faccini J., Daemon E., Prata M. Experimental infestation with the immatures of *Amblyomma dissimile* Koch, 1844 (Acari: Ixodidae) on *Tropidurus torquatus* (Lacertilia: Iguanidae) and *Oryctolagus cuniculus*. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. (2004).
37. Guerrero R., Rodríguez A. Primer reporte de infestación de la serpiente reinita *Erythrolamprus melanotus* (Shaw, 1802) (Serpentes: Dipsadidae) por el ácaro *Amblyomma dissimile* Koch, 1844 (Acari: Ixodidae) en Venezuela. *Cuadernos de herpetología*. (2014).
38. Barbieri A., Romero L., Labruna M. *Rickettsia bellii* infecting *Amblyomma sabanerae* ticks in El Salvador. *Pathogens and Global health*. (2012).
39. Ogrzewalska M., Literák I., Capek M., Sychra O., Álvarez V., Calvo B., Labruna M. Bacteria of the genus *Rickettsia* in ticks (Acari: Ixodidae) collected from birds in Costa Rica. *Ticks and Tick-borne Diseases*. (2015).
40. Guzmán-Cornejo C., Robbins R., Guglielmone A., Montiel-Parra G., Pérez T. The *Amblyomma* (Acari: Ixodida: Ixodidae) of Mexico: Identification Keys, Distribution and Hosts. *Zootaxa*. (2011).
41. Esser H.F. Host body size and the diversity of tick assemblages on Neotropical vertebrates. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*. (2016).
42. Dominguez L., Hernández A., Estrada E., Correa N., Cleghorn J., Bermúdez S. Inusual parasitismo de *Amblyomma mixtum* (Ixodida: Ixodidae) en *Trachemys scripta* (Testudines: Emydidae) en Panamá. *Revista Ibérica de Aracnología*. (2016).
43. Almazán C., Torres-Torres A., Torres-Rodríguez L., Ortiz-Estrada M. Aspectos Biológicos de *Amblyomma mixtum* en el Noreste de México. *Quehacer Científico en Chiapas*. (2016).
44. Manzanilla J., García M., Moissant E., García F., Tortolero E. Dos especies de garrapatas del género *Amblyomma* (Acari: Ixodidae) en Venezuela. *Entomotropica*. (2002).
45. Oliveira P., Borges L., Lopes C. Population dynamics of the free-living stages of *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) (Acari: ixodidae) on pastures of Pedro Leopoldo, Minas Gerais State, Brazil. *Veterinary parasitology*. (2000). p 295-301
46. Nadolny R., Gaff H. Natural history of *Amblyomma maculatum* in Virginia. *Ticks and Tick-borne Diseases*. (2017).
47. Sumner J., Durden L., Goddard J., Stromdahl E., Clark K., Reeves W., Paddock C. Gulf Coast Ticks (*Amblyomma maculatum*) and *Rickettsia parkeri*, United States. *Emerging Infectious Diseases*. (2007).
- 

48. Labruna M., Camargo L., Shumaker T., Camargo E. Parasitism of domestic swine (*Sus scrofa*) by *Amblyomma* ticks (*Acari*: Ixodidae) on a farm at Monte Negro, western Amazon. Brazil. *J. med. Entom.* (2002).
49. Martins T., Luz H., Faccini J., Labruna M. Life-cycle of *Amblyomma oblongoguttatum* (*Acari*: Ixodidae) under laboratory conditions. *Exp Appl Acarol.* (2017).
50. Martins J., Vigil S., Corn J. *Amblyomma auricularium* (*Ixodida*: Ixodidae) in Florida: New Hosts and Distribution Records. *Journal of Medical Entomology.* (2016).
51. Faccini J., Cardoso A., Onofrio V., Labruna M., Barros-Battesi D. The life cycle of *Amblyomma auricularium* (*Acari*: Ixodidae) using rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) as experimental host. *Exp Appl Acarol.* (2010).
52. Alcaldía de Montería: Geografía de Montería [Internet]. Montería: Alcaldía de Montería; [consultado 8 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.Monteria.gov.co/publicaciones/146/geografia/>
53. Alcaldía de Necoclí: Información del municipio de Necoclí [Internet]. Necoclí: Alcaldía de Necoclí; [consultado 8 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.necocli-antioquia.gov.co/MiMunicipio/Paginas/Informacion-del-Municipio.aspx>
54. Alcaldía de Villeta: Ecología de Villeta [Internet]. Villeta: Alcaldía de Villeta; [consultado 8 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.villeta-cundinamarca.gov.co/MiMunicipio/Paginas/Ecologia.aspx>
55. Alcaldía de Nunchía: Ecología de Nunchía [Internet]. Nunchía: Alcaldía de Nunchía; [consultado 8 de julio de 2019]. Disponible en: <http://www.Nunchia-casanare.gov.co/MiMunicipio/Paginas/Ecologia.aspx>
56. Ideam: Consulta y Descarga de Datos Hidrometeorológicos [Internet]. Bogotá: Ideam; [consultado 8 de julio de 2019]. Disponible en: <http://dhime.ideam.gov.co/atencionciudadano/>

Apéndice 1.

<i>Amblyomma</i>	Municipio	Coordenadas artículos	Coordenadas google earth	Temperatura media anual	Clima	Humedad relativa media anual
Complejo A. <i>cajennense</i> (s.l)	Arauca	06°5'43" 'N, 70°27'36"W	6° 5'43.00"N 70°27'36.00"O	23.7°C	tropical	75-80%
Complejo A. <i>cajennense</i> (s.l)	Arauca	06°02'0"N, 69°25' 0"W	6° 1'60.00"N 69°25'0.00"O	23.7°C	tropical	75-80%
Complejo A. <i>cajennense</i> (s.l)	Arauca	06°56'24"N, 70°32' 0"W	6°56'24.00"N 70°31'60.00"O	23.7°C	tropical	75-80%
Complejo A. <i>cajennense</i> (s.l)	Arauca	07°1' 48"N, 70°43' 39"W	7° 1'48.00"N 70°43'39.00"O	23.7°C	tropical	75-80%
Complejo A. <i>cajennense</i> (s.l)	Arauca	07°3' 55"N, 70°44' 2"W	7° 3'55.00"N 70°44'2.00"O	23.7°C	tropical	75-80%
Complejo A. <i>cajennense</i> (s.l)	Montería	8°31'20" N. 75°50'38" W	8°31'20.00"N 75°50'38.00"O	26-28°C	cálido semiárido	80-85%
Complejo A. <i>cajennense</i> (s.l)	Necoclí	N 08°, 32.892' W 076°, 34.429'	8°32'8.92"N 76° 3'4.29"O	26-28°C	cálido semihúmedo	85-90%
Complejo A. <i>cajennense</i> (s.l)	Nunchía	5°21'1"N, 72°4' 53"W	5°21'1.00"N 72° 4'53.00"O	26 °C	tropical	75-80%
Complejo A. <i>cajennense</i> (s.l)	Nunchía	5°21' 13"N, 72°5' 50"W	5°21'13.00"N 72° 5'50.00"O	26 °C	tropical	75-80%
Complejo A. <i>cajennense</i> (s.l)	Nunchía	5°21' 40"N, 72°6' 7"W	5°21'40.00"N 72° 6'7.00"O	26 °C	tropical	75-80%
Complejo A. <i>cajennense</i> (s.l)	Turbo	N 08°, 08.272' W 076°, 33.009'	8° 8'2.72"N 76°33'0.09"O	26-28°C	cálido semihúmedo	85-90%
Complejo A. <i>cajennense</i> (s.l)	Villeta	5°0'46"N, 74°28'23"W	5° 0'46.00"N 74°28'23.00"O	20-24°C	templado semihúmedo	80-85%

<i>Amblyomma</i>	Municipio	Coordenadas articulos	Coordenadas google earth	Temperatura media anual	Clima	Humedad relativa media anual
Complejo <i>A. cajennense</i> (s.l)	Villeta	05°01' N 74°28' W	5°10'0.05"N 69°59'10.86"O	20-24°C	templado semihúmedo	80-85%
Complejo <i>A. cajennense</i> (s.l)	Villeta	5 ° 3'31.52"N, 74 ° 26'50.24"W	5° 3'31.52"N 74°26'50.24"O	20-24°C	templado semihúmedo	80-85%
Complejo <i>A. cajennense</i> (s.l)	Yopal	5°19' 27"N, 72°24' 31"W	5°19'27.00"N 72°24'31.00"O	26.3°C	tropical	75-80%
Complejo <i>A. cajennense</i> (s.l)	Yopal	5°25' 26"N, 72°14' 17"W	5°25'26.00"N 72°14'17.00"O	26.3°C	tropical	75-80%
<i>dissimile</i>	Montería	8° 45' 01" N. 75° 53' 25" W	8°45'1.00"N 75°53'25.00"O	26-28°C	cálido semiárido	80-85%
<i>maculatum</i>	Ibagué	04° 23' 50" N, 75° 8' 12" W	4°23'50.00"N 75° 8'12.00"O	20-24°C	templado semihúmedo	75-80%
<i>ovale</i>	Los córdobas	N 08°, 50.813 'W 076° 20.294	8°50'8.13"N 76°20'2.94"O	26-28°C	cálido semiárido	80-85%
<i>ovale</i>	Los Córdoba	8°50.195' N, 76°20.252' W	8°50'1.95"N 76°20'2.52"O	26-28°C	cálido semiárido	80-85%
<i>ovale</i>	Necoclí	8°32.892'N, 76°34.429' W	8°32'8.92"N 76°34'4.29"O	26-28°C	cálido semihúmedo	85-90%
<i>ovale</i>	Saldaña	3 ° 55 '36 "N, 74 ° 58' 33" W	3°55'36.00"N 74°58'33.00"O	28°C	cálido semiárido	70-75%
<i>ovale</i>	Turbo	8°8.272' N, 76°33.009' W	8° 8'2.72"N 76°33'0.09"O	26-28°C	cálido semihúmedo	85-90%
<i>patinoi</i>	Villeta	05°01' N 74°28' W	5° 0'60.00"N74°28'0.00"O	20-24°C	templado semihúmedo	80-85%
<i>sabanerae</i>	Isla Palma	"3.90019 ° N, 77.35597 ° W	3°54'0,684N 77°21'21,492W	26-28°C	cálido superhmedo	85-90%
<i>sabanerae</i>	Playa chucheros	3.93228 ° N, 77.30784 ° W	3°55'56,208" N 77°18'28,224" W	26-28°C	cálido superhmedo	85-90%



<i>Amblyomma</i>	Municipio	Coordenadas artículos	Coordenadas google earth	Temperatura media anual	Clima	Humedad relativa media anual
<i>sabanerae</i>	San Isidro	3.44972 ° N, 77.16487 ° W	3°26'58,992"N 77°9'53,532"W	22-24°C	cálido semiárido	85-90%
<i>sabanerae</i>	San Pedro	3.83337 ° N, 77.24925 ° W	3°50'0,132" N 77°14'57,3"W	20-24°C	cálido superhmedo	85-90%

Fuente: elaboración propia.

Apéndice 2.

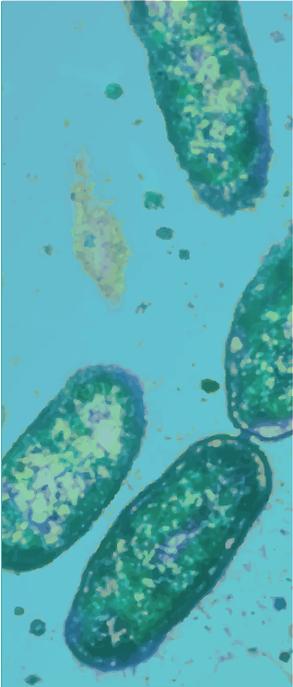
Especie /sub especie Garrapata	Huéspedes	Carga parasitaria	Referencia
<i>A. auricularium</i>	<i>Canis lupus familiaris</i>	2	(Contreras, 2004)
<i>A. dissimile</i>	<i>Rhinella marina</i>	1	(Contreras, 2004)
	iguana	13	
		19	(Miranda, Portillo, Oteo, & Mattar, 2012)
<i>A. dissimile</i>	Boa constrictor	M(9) H(24) N(4)	(Rivera Páez et al., 2017)
<i>A. maculatum</i>	canino	NR	(Rivera Páez et al., 2017)
<i>A. mixtum</i>	Bovino	A (NR) N (NR)	(Rivera Páez et al., 2017)
	Caballo	N (NR)	
	Burro	A (NR)	
<i>A. oblongoguttatum</i>	Caballo	4	(Bermúdez, 2009)
<i>A. ovale</i>	caballo	9	(Londoño, 2017)
	canino	148	
<i>A. ovale</i>	burro	1	(Londoño et al., 2014)
	canino	91	
	roedor	N (24)	
<i>A. ovale</i>	<i>Canis lupus familiaris</i>	3	(Contreras, 2004)



Especie /sub especie Garrapata	Huéspedes	Carga parasitaria	Referencia
<i>A. ovale</i>	Burro	NR	(Rivera-Paez et al., 2017)
<i>A. ovale</i>	canino	L (1) N(11)	(Guglielmo, 2003)
	<i>Leopardus pardalis</i>	N (3)	
	<i>Puma concolor</i>	1	
<i>A. ovale</i>	Caballo	42	(Bermúdez, 2009)
	canino	1	
<i>A. patinoi</i>	Bovino	M(8) H(3)	(Nava et al., 2014)
	Caballo	M(5) H(1)	
<i>A. sabanarae</i>	<i>Rhinoclemmys nasuta</i> (tortuga)	M (34) H(11) N(61) L(175)	(Garcés-Restrepo, Giraldo, & Carr, 2013)
	<i>Rhinoclemmys annulata</i>	M (8) H(3) N(3) L(210)	
	<i>Rhinoclemmys melanosterna</i>	M(2) H(1) N(1)	
Complejo <i>A. cajennense</i> (s.l.)	Bovino	188	(Londoño, 2017)
	Equinos	722	
	caninos	87	
	porcino	129	
Complejo <i>A. Cajennense</i> (s.l.)	Equino	1	(Contreras, 2004)
	Bovino	NR	(Rivera-Paez, 2016)
	equino	NR	
	Capivara	NR	
Complejo <i>A. cajennense</i> (s.l.)	bovino	15	(Faccini-Martínez, 2015)
	Caballo	NR	
Complejo <i>A. cajennense</i> (s.l.)	equino	NR	(Faccini-Martínez, 2016)
	canino	9 hembras 21 machos	
	Humano	4 hembras 4 machos 3 ninfas	
Complejo <i>A. cajennense</i> (s.l.)	Caballo	10	(Tenter et al., 1988)
	Mula	NR	
Complejo <i>A. cajennense</i> (s.l.)	Caballo	34	(Bermúdez, 2009)
	canino	A(1) N(2)	
	porcino	N (7)	
Complejo <i>A. cajennense</i> (s.l.)	Capibara	M(783) H(175) N(111)	(Miranda & Mattar, 2014)

*A: Adulto. H: Hembra. L: Larvas. M: Macho. N: Ninfa. NR: No Reporta.

Fuente: elaboración propia.



8

Estudio de los factores de riesgo asociados a Ehrlichiosis y Anaplasmosis en caninos de Barrancabermeja, Santander

Angel Alberto Florez Muñoz¹, Juan Carlos Pinilla León²
y Ariel Rosas Martínez³

Resumen

Las Rickettsias son bacterias intracelulares estrictas que pueden infectar un amplio rango de animales, entre los cuales está el hombre, y son consideradas zoonosis emergentes. *Ehrlichia* y *Anaplasma* son las rickettsias con mayor presencia en la clínica de pequeños animales. Los estudios sobre factores de riesgo asociados a presentación de Ehrlichiosis y Anaplasmosis en caninos en Colombia son escasos. El objetivo de la presente investigación fue determinar los factores de riesgo asociados a Ehrlichiosis y

1. MVZ, MSc. Laboratorio de Parasitología, Facultad de Ciencias Exactas, Naturales y Agropecuarias. Programa de Medicina Veterinaria. Universidad de Santander (UDES), Bucaramanga, Colombia.
2. MV, PhD. Laboratorio de Parasitología, Facultad de Ciencias Exactas, Naturales y Agropecuarias. Programa de Medicina Veterinaria. Universidad de Santander (UDES), Bucaramanga, Colombia.
3. MVZ, Esp. Escuela Medicina Veterinaria y Zootecnia. Director Clínica Veterinaria Instituto Universitario de la Paz (UNIPAZ).

Anaplasmosis en caninos atendidos en la Clínica Veterinaria UNIPAZ de Barrancabermeja. Por medio de un estudio descriptivo-retrospectivo de corte transversal se revisaron 75 historias clínicas, durante el período 2012-2017, con diagnóstico positivo a *Ehrlichia* spp. y *Anaplasma* spp. por pruebas serológicas (Anigen Rapid *E. canis*/ *Anaplasma* Ab test Kit ®). Los resultados se analizaron mediante estadísticos descriptivos y test de Ji-cuadrado. Se determinó Odds Ratio (OR) y se utilizó el programa IBM ® SPSS Statistics ® versión 21.

La prevalencia para *E. canis* fue 57/75 (76%) y para *Anaplasma* spp. fue 18/75 (24%). Para *E. canis*, en las variables sexo, edad, raza y presencia de garrapatas, no se encontró asociación estadística y tampoco factores de riesgo ($P > 0,05$) con $OR = 0,41$ sexo, $OR = 0,96$ edad, $OR = 0,66$ raza y $OR = 0,7$ presencia de garrapatas. En cuanto a *Anaplasma* spp. los machos resultaron ser un factor de riesgo con $OR = 2,41$ (IC95% 0,75 - 7,7), al igual que raza y presencia de garrapatas. Se debe realizar un mayor número de investigaciones que permita establecer los factores de riesgo de *E. canis* y *Anaplasma* spp. en caninos en diferentes ciudades de Colombia.

Palabras clave: *Ehrlichia canis*, *Anaplasma* spp, riesgo, asociación, variables, caninos.

Introducción

Las Rickettsias son bacterias intracelulares estrictas que pueden infectar un amplio rango de animales, incluido el hombre, por lo que son consideradas zoonosis emergentes. Estos microorganismos son transmitidos por picadura de un artrópodo que actúa como vector biológico. *Ehrlichia* y *Anaplasma* son los mayores géneros en la familia Anaplasmataceae del orden Rickettsiales.

La Ehrlichiosis y la Anaplasmosis son enfermedades producidas por organismos pertenecientes al subgrupo α -Proteobacteria, orden Rickettsiales, familia Anaplasmataceae, géneros *Ehrlichia* y *Anaplasma*, respectivamente. Se caracterizan por ser bacterias intracelulares obligadas pequeñas (0.4 a 1.5 μm), Gram-negativas, generalmente redondas y pleomórficas que se replican dentro de una vacuola derivada de la membrana de la célula eucariota



del hospedero, vertebrado o invertebrado, en donde se dividen hasta formar colonias de bacterias conocidas como mórulas, característica distintiva de este grupo de patógenos (1,2,3).

Ehrlichia canis es el agente etiológico de la ehrlichiosis monocítica canina (EMC), enfermedad multisistémica grave y en ocasiones fatal que afecta a miembros de la familia Canidae, la cual incluye lobos, coyotes y zorros, aunque afecta predominantemente a los perros al ser transmitida por la garrapata marrón del perro *Rhipicephalus sanguineus* s.l. (4,5,6). Esta enfermedad se puede presentar de forma aguda, subclínica o crónica y manifiesta diferentes signos clínicos tales como letargo, anorexia, membranas mucosas pálidas, fiebre, uveítis bilateral y trombocitopenia; en los casos más graves hay anemia severa (hematocrito <25%), petequias, epistaxis y pancitopenia (7,8).

El primer reporte de Ehrlichiosis canina fue realizado en un perro pastor alemán localizado en Argelia en el año de 1935. En Sudamérica, varios autores han registrado esta enfermedad en Brasil (9-15), Perú (16-18), Colombia (19-31), Paraguay (32) y Venezuela (33); también se cuenta con registros en otros países como Cuba (34), Israel (35), India (36,37), México (38) y Portugal (39).

Por otra parte, *Anaplasma platys*, anteriormente conocida como *Ehrlichia platys* (1), causa Trombocitopenia cíclica canina infecciosa y es posiblemente transmitida a través de la picadura de la garrapata marrón *Rhipicephalus sanguineus* infectada (40,41). Los principales hallazgos clínicos observados son linfadenomegalia, membranas mucosas pálidas, fiebre y la presencia de garrapatas. Las principales anomalías hematológicas incluyen trombocitopenia, presencia de plaquetas gigantes, bajo hematocrito y monocitosis (42).

Anaplasma phagocytophilum es el agente etiológico de anaplasmosis granulocítica humana (HGA), anaplasmosis granulocítica equina (EGA) y fiebre en rumiantes transmitida por garrapatas, parasita neutrófilos y eosinófilos, cuyo ciclo biológico es preservado en el medio ambiente por garrapatas de la especie del complejo *Ixodes ricinus* y reservorios vertebrados (1). Los signos clínicos encontrados en perros infectados con *A. phagocytophilum* varían de una infección subclínica a una condición febril aguda de anorexia y letargo. También se ha registrado disfunción del sistema nervioso central y cojera (43).



Existen investigaciones que han reportado la presencia de *Anaplasma* en diferentes regiones de Colombia (25,26,28,31,44) y en diversos países como Argentina (45), Brasil (46,47), España (48), Estados Unidos (42), Francia (49), Japón (40,50), Portugal (39) y Venezuela (33,51,52).

Para el diagnóstico de la ehrlichiosis y anaplasmosis se emplean diversas técnicas laboratoriales que incluyen: la identificación de mórulas o cuerpos de inclusión en frotis sanguíneos (53) y la detección de anticuerpos mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) (54). Recientemente se ha incrementado el uso de técnicas moleculares tales como la técnica de reacción en cadena de la polimerasa. De igual manera, la secuenciación y el aislamiento primario en cultivo celular son otras técnicas empleadas en casos importantes y generalmente para fines de investigación (55), siendo el test de ELISA y el frotis directo las más utilizadas para el diagnóstico en nuestro medio (22).

Es importante señalar que en Colombia los estudios sobre los factores de riesgo asociados a la presentación de Ehrlichiosis y Anaplasmosis en caninos son escasos, salvo por algunos trabajos de investigación. En Florencia, Medellín e Ibagué se realizaron estudios para establecer posibles grupos y factores de riesgo frente a Ehrlichiosis canina (24,27,29), los cuales resultan determinantes para conocer la distribución de la infección. En Barrancabermeja, departamento de Santander, se ha señalado la presencia de la garrapata *R. sanguineus* s.l., y esto, junto a la aparición de frecuentes diagnósticos y cuadros clínicos compatibles con Ehrlichiosis y Anaplasmosis canina por parte de médicos veterinarios locales (datos sin publicar), justifican la necesidad de realizar investigaciones que permitan establecer la frecuencia de distribución y los factores de riesgo asociados a estas enfermedades en dicha ciudad. Por tanto, el objetivo del presente trabajo de investigación fue determinar los factores de riesgo asociados a Ehrlichiosis y Anaplasmosis en caninos atendidos en la clínica veterinaria de la Institución Universitaria de la Paz (UNIPAZ) durante el periodo 2012- 2017. Además, describir la frecuencia de presentación de los hallazgos clínicos y hematológicos de los pacientes con los agentes infecciosos identificados.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio de tipo descriptivo-retrospectivo y de corte transversal. Se revisaron 75 historias clínicas de pacientes caninos atendidos en la Clínica Veterinaria de la UNIPAZ en Barrancabermeja que, durante el período 2012 a 2017, tuvieron diagnóstico positivo a *Ehrlichia* spp. y *Anaplasma* spp. por medio frotis de sangre y pruebas serológicas para detección cualitativa de anticuerpos contra *Anaplasma phagocytophilum*, *A. platys* y *E. canis* (Anigen Rapid *E. canis*/ *Anaplasma* Ab test Kit®). Además, se registró en una planilla el sexo, edad, raza, reporte de manifestaciones clínicas y hallazgos del cuadro hemático de los pacientes (hematocrito, hemoglobina y plaquetas), así como historial de presencia de garrapatas.

Los resultados obtenidos se analizaron mediante estadísticos descriptivos y test de Ji-cuadrado (X^2) para determinar asociaciones estadísticas. Se determinó el Odds Ratio (OR) con sus intervalos de confianza (nivel de confianza de 95%), para evaluar la posible asociación entre factores de riesgo y los pacientes con diagnóstico positivo a los agentes infecciosos. El nivel de significancia para los análisis fue de 5%. Para los cálculos se utilizó el programa estadístico (56).

Resultados

La prevalencia encontrada para *E. canis* fue de 58/75 (76%), mientras que para *Anaplasma* spp. fue de 18/75 (24%). En la tabla 1 se muestran los factores de riesgo asociados a *E. canis* mediante un análisis de regresión logística. Al referir los resultados al sexo, edad, raza y presencia de garrapatas no se encontró asociación estadística como factores de riesgo ($P > 0,05$) con un OR = 0,41 (IC95% 13 -1,323) para sexo; OR= 0,96 (IC 95% 0,26 - 3,5) para la edad; OR= 0,66 (IC 95% 0,2 - 2,1) para la raza y 0,7 (IC95% 0,23 - 0,91) para la presencia de garrapatas. Con respecto a los casos de infecciones por *Anaplasma* spp., los factores de riesgo se muestran en la tabla 2, donde se observa que los machos resultaron ser un factor de riesgo con un OR = 2,41 (IC95% 0,75 - 7,7), lo que significa que los machos tienen 2,41 veces más probabilidad de enfermar de Anaplasmosis. Con relación a la raza y presencia de garrapatas, estas variables mostraron un OR de 1,49 y 1,41 respectiva-

mente, lo que indica que presentan más probabilidad de enfermar los perros mestizos con presencia de garrapatas. La edad de los animales no mostró ser un factor de riesgo.

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a infecciones por *E. canis* en perros atendidos en la Clínica Veterinaria de UNIPAZ.

Variable	Categoría	n	Positivos	Prevalencia (%)	OR	IC (95%)
Sexo	Macho	33	28	84,5%	1*	
	Hembra	42	29	69%	0,41	0,13 - 1,32
Edad	Jóvenes	58	44	75,9%	1*	
	Adultos	17	13	76,5%	0,96	0,26 - 3,5
Raza	Mestizos	27	22	81,5%	1*	
	Puros	48	35	72,9%	0,66	0,2 - 2,1
Garrapatas	Si	34	27	79,4%	0,7	0,23 - 0,91
	No	41	30	73,2%	1*	

* variable de referencia

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a infecciones por *Anaplasma* spp. en perros atendidos en la Clínica Veterinaria de UNIPAZ.

Variable	Categoría	n	Positivos	Prevalencia (%)	OR	IC (95%)
Sexo	Macho	33	5	15,2%	2,41	0,75 - 7,7
	Hembra	42	13	31%	1*	
Edad	Jóvenes	58	14	24,13%	1*	0,28- 3,81
	Adultos	17	4	23,5%	1,03	
Raza	Mestizos	27	5	18,5%	1,49	0,457- 4,9
	Raza	48	13	27,1%	1*	
Garrapatas	Si	34	7	20,6%	1,41	0,87 – 1,8
	No	41	11	26,8%	1*	

* variable de referencia

Fuente: elaboración propia.

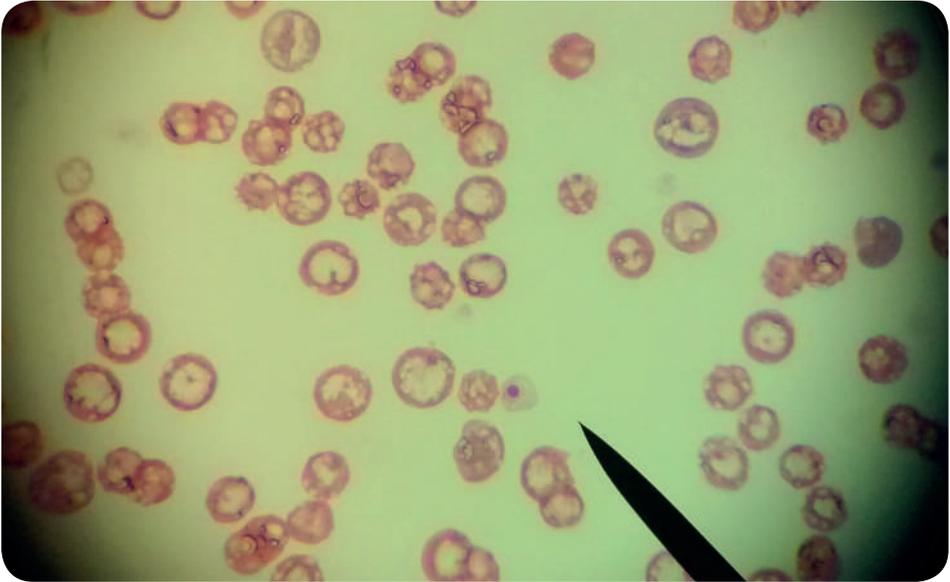


Figura 1. Frotis sanguíneo con presencia de mór las copatibles con *Anaplasma* spp. en el interior de plaquetas. Tinción con hemacolor y magnificación de 100x.

Fuente: Rosas, Ariel, 2018.

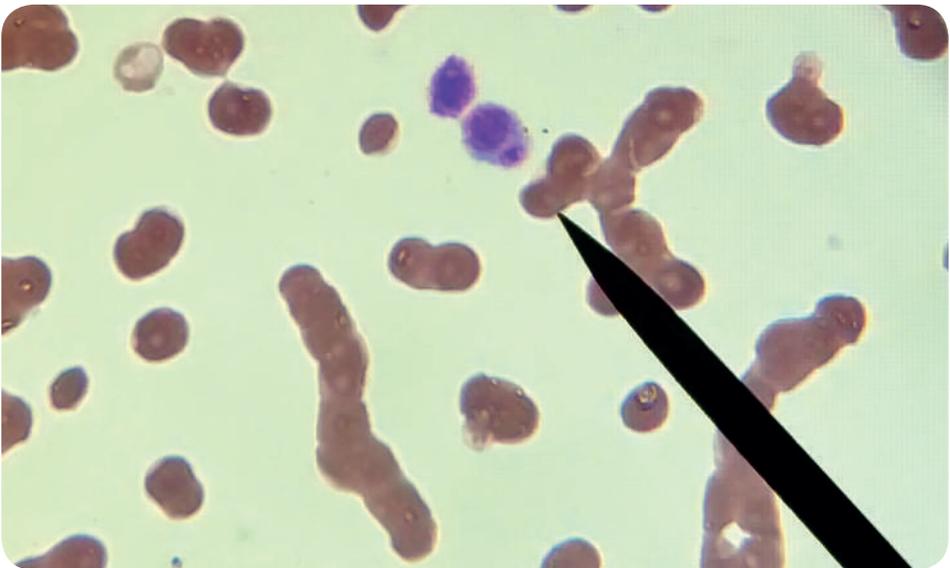


Figura 2. Frotis sanguíneo con presencia de mórula compatibles con *Ehrlichia* spp. en el interior de monocito. Tinción con hemacolor y magnificación de 100x.F

Fuente: Rosas, Ariel, 2018.

Las manifestaciones clínicas con mayor número de reportes en los pacientes caninos seropositivos para *E. canis* fueron fiebre (59,7%), inapetencia (43,9%), decaimiento (42,1%) y mucosas pálidas (19,3%). Se reportaron otras manifestaciones clínicas en menor número como inflamación de ganglios, epistaxis y petequias entre otros. Las manifestaciones clínicas con mayor número de reportes en los pacientes caninos seropositivos para *Anaplasma* spp. fueron fiebre, inapetencia, decaimiento y mucosas pálidas. En menor número se reportaron otras manifestaciones como inflamación de ganglios, diarrea y vómito entre otros. Los pacientes caninos identificados con los agentes patógenos presentaron solo una manifestación clínica o hasta 5 signos y síntomas. Se pudo observar que en 41 pacientes (75,9%) seropositivos para *E. canis* y 13 pacientes (24,1%) seropositivos para *Anaplasma* spp. presentaron hemoglobina, hematocrito y plaquetas disminuidas.

Discusión

Los perros son considerados los hospedadores finales de la garrapata que transmite ehrlichiosis, y por tanto esta enfermedad debe ser considerada como un tema de salud pública debido a su potencial zoonótico (55).

En el presente estudio se observó que el 76% de las pruebas serológicas resultaron positivas para *E. canis*. Estos resultados son similares a las seroprevalencias señaladas por Nakaghi y colaboradores de 63.3% (12), Costa y colaboradores de 65.6% (57) y Tanikawa y colaboradores de 69.4% (14); pero más altos que los resultados encontrados en estudios serológicos de ehrlichiosis canina realizados en Brasil por Guedes y colaboradores de 32.7% (15), Souza y colaboradores de 35.6% (58) y Silva y colaboradores de 42.5% (59), y a los resultados reportados por Salazar y colaboradores de 31.66% (24), González y Loaiza de 45,8% (23) y Rodríguez y colaboradores de 44.1% (38) en estudios serológicos de ehrlichiosis canina realizados en Colombia y México.

En relación con *Anaplasma* spp. se encontró que el 24% de las pruebas serológicas resultaron positivas. Este valor es más alto a lo señalado por Alho y colaboradores de 16% (39) en Portugal y Gómez y colaboradores de 10.2% (33) en Venezuela.



En el presente trabajo ninguna de las variables (razas, sexo, edad, y presencia de garrapatas) presentaron asociación y tampoco factores de riesgo ($OR < 1$) para *E. canis*. Estos resultados coinciden con lo señalado por Salazar y colaboradores (24) quienes no observaron asociación entre raza, sexo, edad, y ehrlichiosis canina; así como los realizados por Milanjeet y colaboradores (36) y Akhtardanesh y colaboradores (60) donde la raza y el sexo no mostraron asociación significativa con perros seropositivos para *E. canis*. Por el contrario, otros autores determinaron asociación de variables y factores de riesgo frente a *E. canis*, Cartagena y colaboradores (29) encontraron que el riesgo de infección en perros adultos y seniles fue dos veces más alto que en cachorros. Por otro lado, González y Loaiza (23) encontraron que las razas Pincher y Schnauzer, y los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento a un año de edad y desde 7 a 15 años tienen asociación estadística con la serología positiva para *E. canis*. Orjuela y colaboradores (27) determinaron como factores de riesgo la edad adulta, la raza Labrador y el sexo macho para la presentación de ehrlichiosis canina. En otros estudios mediante serología se encontró asociación estadística entre seropositividad a *E. canis* y perros seniles (14,18,38). Guedes y colaboradores (15) y Contreras y colaboradores (17) observaron que la presencia de garrapatas se presentó como factor de riesgo asociado frente a la ehrlichiosis canina. Milanjeet y colaboradores (36) determinaron que los perros más jóvenes con 6 meses de edad presentan una asociación mayor comparada con los perros más viejos en relación a *E. canis*.

Por otro lado, las variables raza, sexo, y presencia de garrapatas se presentaron como factores de riesgo ($OR > 1$; $P < 0,05$) para *Anaplasma* spp. En donde las categorías mestizo, machos y presencia de garrapatas tienen más probabilidad de presentar el agente infeccioso. Estos resultados discrepan del estudio realizado por Ribeiro y colaboradores (47) en el que no se encontró correlación entre las variables sexo, edad y presencia de garrapatas con infección hemoparasitaria en perros ($P > 0,05$).

Las manifestaciones clínicas reportadas en el presente estudio fueron fiebre, mucosas pálidas, presencia de garrapatas, ganglios inflamados, epistaxis e inapetencia. Estos signos clínicos han sido reportados en perros con sospecha de *E. canis*, en infecciones naturales (12,23,37,61-65) y experimentales (66). Así como para *Anaplasma* spp. (42-44).



En relación a los hallazgos del cuadro hemático, en la presente investigación se pudo observar que los pacientes caninos seropositivos a *E. canis* y *Anaplasma* spp. presentaron hemoglobina, hematocrito y plaquetas disminuidas. Estos resultados concuerdan a lo observado en otras investigaciones (12,23,33,37,47) y muestran que los signos paraclínicos como trombocitopenia y anemia son una herramienta de gran valor para diagnosticar *Ehrlichia* spp., como es reportado por otros autores (23).

Es importante mencionar que el presente trabajo de investigación es el primer reporte sobre factores de riesgo asociados a *E. canis* en la ciudad de Barrancabermeja. Igualmente, es el primer reporte de factores de riesgo asociados a *Anaplasma* spp. en el país según la literatura consultada.

Conclusiones y recomendaciones

Las manifestaciones clínicas y hallazgos del cuadro hemático para los pacientes seropositivos a *Ehrlichia canis* y *Anaplasma* spp. coinciden con lo reportado por otros autores.

Ninguna de las variables (razas, sexo, edad, y presencia de garrapatas) presentó asociación y tampoco se presentaron como factores de riesgo en caninos seropositivos a *E. canis*.

Las variables raza, sexo y presencia de garrapatas se presentaron como factores de riesgo en caninos seropositivos a *Anaplasma* spp.

Se deben realizar un mayor número de investigaciones que permitan establecer los factores de riesgo asociados a los patógenos *E. canis* y *Anaplasma* spp. en caninos de diferentes ciudades de Colombia.

Referencias

1. Dumler J.S., Barbet A.F., Bekker C.P.J., Dasch C.A., Palmer G.H., Ray S.C., Rikihisa Y., Rurangirwa F.R. (2001). Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and

- 
- 
- 'HGE agent' as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 51(6):2145-2165.
2. Ismail N., Bloch K.C., McBride J.W. (2010). Human ehrlichiosis and anaplasmosis. Clin Lab Med. 30:261-92. doi: 10.1016/j.cll.2009.10.004
 3. Bowman D.D. (2011). Introduction to the alphaproteobacteria: *Wolbachia*, *Bartonella*, *Rickettsia*, *Brucella*, *Ehrlichia*, and *Anaplasma*. Top. Companion. Anim. Med. 226 (4):173-177. Recuperado de: doi: 10.1053/j.tcam.2011.09.002
 4. Faria J.L.M., Dagnone A.S., Munhoz T.D., João C.F., Pereira W.A.B., Machado R.Z., Tinucci-Costa M. (2011). *Ehrlichia canis morulae* and DNA detection in whole blood and spleen aspiration samples. Rev. Bras. Parasitol. Vet. 19(2):98-102.
 5. Waner T., Harrus S. (2013). Canine monocytic ehrlichiosis - From pathology to clinical manifestations. Isr. J. Vet. Med. 68(1):1218.
 6. Ferrolho J., Simpson J., Hawes P., Zwegarth E., Bell-Sakyl L. (2016). Growth of *Ehrlichia canis*, the causative agent of canine monocytic ehrlichiosis, in vector and non-vector ixodid tick cell lines. Ticks Tick Borne Dis. 7(4):631-637. Recuperado de: doi: 10.1016/j.ttbdis.2016.01.013
 7. Shipov A., Klement E., Reuveni-Tager L., Waner T., Harrus S. (2008). Prognostic indicators for canine monocytic ehrlichiosis. Vet. Parasitol. 53:131-138. Recuperado de: doi: 10.1016/j.vetpar.2008.01.009
 8. Das M., Konar S. (2013). Clinical and hematological study of canine Ehrlichiosis with other hemoprotozoan parasites in Kolkata, West Bengal, India. Asian Pac. J. Trop. Biomed. 3:913-915.
 9. Costa J.O., Batista J.A. Jr, Silva M., Guimaraes M.P. (1973). *Ehrlichia canis* infection in dog in Belo Horizonte, Brazil. Arq Esc Vet UFMG. 25:199-200.
 10. Dagnone A.S., de Moraes H.S., Vidotto M.C., Jojima F.S., Vidotto O. (2003). Ehrlichiosis in anemic, thrombocytopenic or tick-infested dogs from a hospital population in South Brazil. Vet Parasitol. 117 (4):285-90. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2003.10.001>
 11. Carvalho F.S., Wenceslau A.A., Carlos R.S.A, Albuquerque G.R. (2008). Epidemiological and molecular study of *Ehrlichia canis* in dogs in Bahia, Brazil. Genetics and Molecular Research. 7: 657-662.
 12. Nakaghi A.C.H., Machado R.Z., Costa M.T., André M.R., Baldani C.D. (2008). Erliquiose canina: aspectos clínicos, hematológicos, serológicos y moleculares. Cienc Rural. 38(3): 766-770. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782008000300027>.
 13. Costa-Vieira R.F., Welker A., Sá A.M., Pires A., Pires R., Hermes L., et al. (2011). Ehrlichiosis in Brazil. Rev Bras Parasitol Vet. 20(1):1-12.
- 

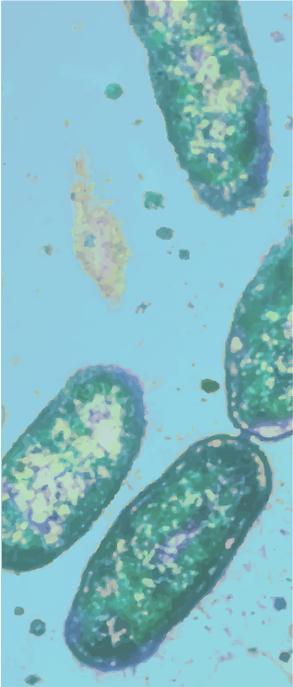
14. Tanikawa A., Labruna M.B., Costa A., Aguiar D.M., Justiniano S.V., Mendes R.S., Melo A.L.T., Alves C.J., Azevedo S.S. (2013). *Ehrlichia canis* in dogs in a semiarid region of Northeastern Brazil: Serology, molecular detection and associated factors. *Research in Veterinary Science*. 94 (3):474-477. Recuperado de: doi: 10.1016/j.rvsc.2012.10.007
15. Guedes P., Oliveira T., Carvalho F., Carlos R., Albuquerque G., Munhoz A., Wenceslau A., Silva F. (2015). *Revista*. Canine ehrlichiosis: prevalence and epidemiology in northeast Brazil. *Brasileira de Parasitologia Veterinária* 24(2) 115-121. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-29612015030>
16. Adriansén J., Chávez A., Casas E., Li O. (2003). Seroprevalencia de la dirofilariosis y ehrlichiosis canina en tres distritos de Lima. *Rev Inv Vet Perú*. 14(1):43-8. Recuperado de: doi.org/10.15381/rivep.v14i1.1596
17. Contreras A.M., Gavidia C., Li O., Díaz D., Hoyos L. (2009). Estudio retrospectivo de caso-control de Ehrlichiosis canina en la Facultad de medicina veterinaria de la universidad nacional mayor de San Marcos: periodo 2002-2005. *Rev Inv Vet Perú*. 20(2): 270-276.
18. Huerto M.E., Dámaso M.B. (2015). Factores asociados a la infección por *Ehrlichia canis* en perros infestados con garrapatas en la ciudad de Huánuco, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 32(4):756-60.
19. Benavides J.A., Ramírez G.F. (2003). Caso Clínico, Ehrlichiosis canina. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*. 16 (3): 268-274.
20. Silva-Molano R.F., Sánchez-Ucrós N., Loaiza-Echeverri A.M. (2008) Reporte de presentación de *Ehrlichia canis* en muestras sanguíneas de caninos en la ciudad de Cali, Colombia. *Veterinaria y Zootecnia*. 2(1): 27-31.
21. Hidalgo M., Vesga J.F., Lizarazo D., Valbuena G. (2009). Short report: A survey of antibodies against *Rickettsia rickettsia* and *Ehrlichia chaffeensis* in domestic animals from a rural area of Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 80(6):1029-30.
22. Carrillo L., Betancur S., Roldán D., Pérez T., Galeano D., Loaiza T., Giraldo C. (2012). Implementación de un método basado en PCR, para el diagnóstico de *Ehrlichia* spp. en caninos de Medellín (Colombia). *Rev. CES Med. Vet. Zootec*. 7 (2): 38-46.
23. González H., Loaiza J. (2012). Medición de la concordancia en el diagnóstico entre la prueba de ELISA y el cuadro hemático mediante un estudio paraclínico-epidemiológico de la *Ehrlichia canis*. *Revista Colombiana de Ciencia Animal*. 5 (1): 47-51.
24. Salazar H., Buriticá E., Barbosa I. (2014). Seroprevalencia de *Ehrlichia canis* y su relación con algunos parámetros clínicos y hematológicos en caninos admitidos en clínicas veterinarias de la ciudad de Ibagué (Colombia) *Revista Colombiana de Ciencia Animal*. 7 (1): 56-63.

- 
25. McCown M., Alleman-Sayler K., Chandrashekar R., Thatcher B., Tyrrell P., Stillman B., Beall M., Barbet A. (2014). Point prevalence survey for tick-borne pathogens in military working dogs, shelter animals, and pet populations in Northern Colombia. *Journal of Special Operations Medicine*. 14 (4):53 - 57.
26. McCown M., Monterroso V., Cardona W. (2014). Surveillance for *Ehrlichia canis*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi*, and *Dirofilaria immitis* in dogs from three cities in Colombia. *J Spec Oper Med. Journal of Special Operations Medicine*. 14(1):86-90.
27. Orjuela J.A., García G.F., Imbachi J.G. (2015). Análisis epidemiológico de la presentación de *Ehrlichia* spp. en caninos de Florencia Caquetá, Colombia. 16 (6): 1-10.
28. Miranda J., Mattar S. (2015). Molecular detection de *Anaplasma* spp. and *Ehrlichia* spp. in ticks collected in domestic animals, Colombia. *Tropical biomedicine*. 32 (4): 726-735.
29. Cartagena L.M., Ríos L.A., Cardona J.A. (2015). Seroprevalencia de *Ehrlichia canis* en perros con sospecha de infección por patógenos transmitidos por garrapatas en Medellín, 2012-2014. *Rev. Med. Vet.* (29): 51-62. Recuperado de: <https://doi.org/10.19052/mv.3446>
30. Jimenez L.P., Cala F.A., Albarracín J.H., Duarte L.S. (2017). La Ehrlichiosis canina: *Ehrlichia canis* (caso clínico). *REDVET*.18 (8): 1-9.
31. Osorio M., Miranda J., González M., Mattar S. (2018). *Anaplasma* sp., *Ehrlichia* sp., and *Rickettsia* sp. in ticks: A high risk for public health in Ibagué, Colombia. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 24 (4): 557-562. Recuperado de: doi: 10.9775/kvfd.2018.19581
32. Tintel M., Amarilla P., Megumi E. (2016). Ehrlichiosis, enfermedad transmitida por garrapatas y potencial zoonosis en Paraguay. *Revista electrónica de Veterinaria REDVET*. 17 (9): 1-9.
33. Gómez E., Guilarte D., Toledo J., Simoni Z., Díaz A., Henríquez A., Nieves M., Díaz M. (2015). Hallazgo de Hepatozoon y otros hemotrópicos en caninos domésticos del municipio Sucre, estado Sucre, Venezuela. *Boletín de Malariología y salud ambiental*., LV (1): 94-104.
34. León A., Demedio J., Márquez M., Castillo E., Perera A., Zuaznaba O., Canibal J., González B., Reynaldo L., Vega N., Blanco D., Ronda M., Peña A., Seija V. (2008). Diagnóstico de Ehrlichiosis en caninos en la ciudad de La Habana. *Revista Electrónica de Clínica Veterinaria REDVET*. 3 (5): 1 -22.
35. Baneth G., Waner T., Koplak A., Weinstein S., Keysary A. (1996). Survey of *Ehrlichia canis* antibodies among dogs in Israel. *Vet Rec*. 138 (11): 257-9. Recuperado de: doi: 10.1136/vr.138.11.257
- 

36. Milanjeet, Singh H., Singh N., Singh C., Rath S. (2014). Molecular prevalence and risk factors for the occurrence of canine monocytic ehrlichiosis. *Veterinari Medicina*. 59(3): 129-136.
37. Kottadamane M.R., Dhaliwal P.S., Singla L.D., Bansal B.K., Uppal S.K. (2017). Clinical and hematobiochemical response in canine monocytic ehrlichiosis seropositive dogs of Punjab, *Veterinary World*, 10(2): 255-261. Recuperado de: doi: 10.14202/vetworld.2017.255-261
38. Rodríguez R.I., Albornoz R.E.F., Bolio G.M.E. (2005). *Ehrlichia canis* in dogs in Yucatan, Mexico: seroprevalence, prevalence of infection and associated factors. *Veterinary Parasitology*. 127:75-9. Recuperado de: doi:10.1016/j.vetpar.2004.08.02
39. Alho A., Pita J., Amaro A., Amaro F., Schnyder M., Grimm F., Custódio A., Cardoso L., Deplazes P., De Carvalho L. (2016). Published by BioMed Central Ltd. Seroprevalence of vector-borne pathogens and molecular detection of *Borrelia afzelii* in military dogs from Portugal. *Parasites and Vectors*. 9 (1): 1-6. Recuperado de: doi:10.1186/s13071-016-1509-2
40. Inokuma H., Raoult D., Brouqui P. (2000). Detection of *Ehrlichia platys* DNA in brown dog ticks (*Rhipicephalus sanguineus*) in Okinawa Island, Japan. *J Clin Microbiol* 38(11): 4219-21.
41. Sanogo Y.O., Davoust B., Inokuma H., Camicas J.L., Parola P., Brouqui P. (2003). First evidence of *Anaplasma platys* in *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodida) collected from dogs in Africa. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 70 (3), 205-212.
42. Harrus S., Aroch I., Lavy E., Bark H. (1997). Clinical manifestations of infectious canine cyclic thrombocytopenia. *Vet Rec.* 141(10):247-50.
43. Lester S.L., Breitschwerdt E.B., Collis C.D., Hegarty B.C. (2005). *Anaplasma phagocytophilum* infection (granulocytic anaplasmosis) in a dog from Vancouver Island. *Can Vet J.* 46(9): 825-827.
44. Vargas G., André M., Cendales D., Marques K., Gonçalves L., Hoepfner M., Machado R., Costa M. (2016). Molecular detection of *Anaplasma* species in dogs in Colombia. *Braz. J. Vet. Parasitol. Jaboticabal.* 25 (4): 459-464. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1590/S1984-29612016066>
45. Eiras D.F., Craviotto M.B., Vezzani D., Eyal O., Baneth G. (2013). First description of natural *Ehrlichia canis* and *Anaplasma platys* infections in dogs from Argentina. *Comp. Immunol Microbiol Infect Dis.* 36(2):169-173. Recuperado de: doi: 10.1016/j.cimid.2012.11.008.
46. Lima M.L.F., Soares P.T., Ramos C.A.N., Araújo F.R., Ramos R.A.N., Souza I.I.F., Faustino M.A.G., Alves L.C.A. (2010). Molecular detection of *Anaplasma platys* in a naturally-infected cat in Brazil. *Braz J Microbiol.* 41(2): 381-385. Recuperado de: doi: 10.1590/S1517-83822010000200019

47. Ribeiro C.M., Matos A.C., Azzolini T., Bones E.R., Wasnieski E.A., Richini-Pereira V.B., Lucheis S.B., Vidotto O. (2017). Molecular epidemiology of *Anaplasma platys*, *Ehrlichia canis* and *Babesia vogeli* in stray dogs in Paraná, Brazil. *Pesq. Vet. Bras.* 37(2):129-136. Recuperado de: doi: 10.1590/S0100-736X2017000200006
48. Sainz Á., Amusatogui I., Tesouro M.A. (1999). *Ehrlichia platys* infection and disease in dogs in Spain. *J Vet Diagn Invest.* 11(4):382-384. Recuperado de: doi: 10.1177/104063879901100419.
49. Beaufils J.P., Inokuma H., Martin-Granel J., Jumelle P., Barbault-Jumell M., Brouqui P. (2002). *Anaplasma platys* (*Ehrlichia platys*) infection in a dog in France: description of the case and characterization of the agent. *Rev Med Vet.* 153:85-90.
50. Motoi Y., Satoh H., Inokuma H., Kiyuuna T., Muramatsu Y., Ueno H., Morita C. (2001). First detection of *Ehrlichia platys* in dogs and ticks in Okinawa, Japan. *Microbiol Immunol.* 45(1):89-91. Recuperado de: <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2001.tb01263.x>
51. Arraga-Alvarado C., Palmar M., Parra O Salas P. (2003). *Ehrlichia platys* (*Anaplasma platys*) in Dogs from Maracaibo, Venezuela: An Ultrastructural Study of Experimental and Natural Infections. *Vet Pathol.* 40: 149-156. Recuperado de:<https://doi.org/10.1354/vp.40-2-149>
52. Huang H., Unver A., Perez M.J., Orellana N.G., Rikihisa Y. (2005). Prevalence and molecular analysis of *Anaplasma platys* in dogs in Lara, Venezuela. *Braz J Microbiol.* 36(3):211-216. Recuperado de:doi: 10.1590/S1517-83822005000300002.
53. Hildebrandt P.K., Conroy J.D., McKee A.E., Nyindo M.B.A., Huxsoll D.L. (1973). Ultrastructure of *Ehrlichia canis*. *Infect Immun.* 7:265-271.
54. Moro P.L., Shah J., Li O., Gilman R.H., Harris N., Moro M.H. (2009). Short report: serologic evidence of human ehrlichiosis in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 80:242-244.
55. Pérez M., Bodor M., Zhang C., Xiong Q., Rikihisa Y. (2006). Human infection with *Ehrlichia canis* accompanied by clinical signs in Venezuela. *Ann NY Acad Sci;* 1078:110-117. Recuperado de: doi: 10.1196/annals.1374.016
56. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY 2012: IBM Corporation.
57. Costa Jr L.M., Karin-Rembeck K., Barbosa-Ribeiro M.F., Beelitz P., Pfister K., Friche-Passos L.M. (2007). Sero-prevalence and risk indicators for canine ehrlichiosis in three rural areas of Brazil. *The Veterinary Journal* 174 (2007) 673-676 Recuperado de: doi:10.1016/j.tvjl.2006.11.002
58. Souza B.M.P.S., Leal D.C., Barboza D.C.P.M., Uzêda R.S., Alcântara A.C., Ferreira F., et al.(2010).Prevalência da infecção por *Ehrlichia* em cães e carrapatos no Nordeste do Brasil. *Rev Bras Parasitol Vet.* 19(2): 89-93. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.4322/rbpv.01902004>. PMID:20624344

59. Silva J., Almeida A., BoaSorte E., Freitas A., Santos L., Aguiar D., Sousa V. (2010). Seroprevalence anti-*Ehrlichia canis* antibodies in dogs of Cuiabá, Mato Grosso. Revista brasileira de parasitologia veterinária. Brazilian journal of veterinary parasitology: Órgão Oficial do Colégio Brasileiro de Parasitologia Veterinária. 19 (2): 108-11.
60. Akhtardanesh B., Ghanbarpour R., Blourizadeh. (2010). Serological evidence of canine monocytic ehrlichiosis in Iran. J Comp Clin Path. 19: 469-474. Recuperado de: doi: 10.1007/s00580-009-0889-5
61. Akhtardanesh B., Ghanbarpour R., Blourizadeh. (2010). Serological evidence of canine monocytic ehrlichiosis in Iran. J Comp Clin Path. 19: 469-474. Recuperado de: doi: 10.1007/s00580-009-0889-5
62. Harrus S., Kass P.H., Waner T. (1997). Canine monocytic ehrlichiosis: a retrospective study of 100 cases and an epidemiological investigation of prognostic indicators for the disease. Vet Rec 141: 360-363.
63. Goldman E.E., Breitschwerdt E.B., Grindem C.B., Hegarty B.C., Walls J.J., Dumler J.S. (1998). Granulocytic Ehrlichiosis in dogs from North Carolina and Virginia. J Vet Intern Med 1998;12:61-70. Recuperado de: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1998.tb02096.x>
64. Harrus S., Waner T., Bark H., Jongejann F., Cornelissen A.W.C.A. (1999). Recent advances in determining the pathogenesis of Canine Monocytic Ehrlichiosis. Journal of Clinical Microbiology, 37(9), 2745-2749.
65. Oliveira D. (2000). *Ehrlichia canis* antibodies detection by “Dot- ELISA” in naturally infected dogs. Rev Bras Parasitol Vet. 9(1): 1-5.
66. Moonarmart W., Sungpradit S., Rawangchue T., Suphaphiphat K., Suksusieng S., Jirapattharasate C. (2014). Clinical history and hematological findings among canines with monocytic ehrlichiosis. The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health. 45. 157-166.
67. Castro M.B., Machado R.Z., de Aquino L.P., Alessi A.C., Costa M.T. (2004). Experimental acute canine monocytic ehrlichiosis: clinicopathological and immunopathological findings. Vet Parasitol. 119 (1): 73-86. Recuperado de: doi: 10.1016/j.vetpar.2003.10.012



9

Factores asociados a la ocurrencia en humanos de infección por *R. rickettsii* transmitida por garrapatas en Colombia

Alejandra Zamudio-Solórzano¹ y Diego Soler-Tovar²

Resumen

Introducción: la infección por *R. rickettsii* transmitida por garrapatas es un problema de salud pública y los factores asociados, tanto intrínsecos como extrínsecos, para adquirirla son diversos. A través de la producción de conocimiento sobre ellos e intervenirlos se podría reducir la ocurrencia de la enfermedad.

Objetivo: analizar los factores asociados que contribuyen a la presentación de infección por *R. rickettsii* transmitida por garrapatas en la población humana colombiana.

Materiales y métodos: se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas de artículos científicos en inglés, portugués y español

-
1. MV. Programa de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia. Correo: azamudio72@unisalle.edu.co
 2. MV, MSc. Grupo Epidemiología y Salud Pública, Facultad de Ciencias Agropecuarias Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia. Correo: diegosoler@unisalle.edu.co

de acuerdo con los términos de búsqueda: brotes, factores de riesgo, fiebre de Tobia y *Rickettsia*. Posteriormente, se tomaron los valores cuantitativos de fuerza de la asociación causal (OR) y se organizaron en una tabla para su comparación.

Resultados: en Colombia existen tres departamentos con reportes confirmados de infección por *R. rickettsii*, estos son Antioquia, Córdoba y Cundinamarca. Sin embargo, solo algunos municipios han reportado afectación de la población humana, en ellos se observó que el sexo masculino es el más frecuente (OR= 1.88), las personas que llevan viviendo más de 16 años en las zonas expuestas son las más afectadas (OR= 1.79) y que la presencia de aves en el hogar fue un factor asociado importante (OR= 1.46).

Discusión: uno de los factores más controversiales encontrados fue el sexo, ya que se reporta que son los hombres quienes presentan más frecuentemente la infección debido a su exposición al aire libre, pastizales, entre otros; aunque otros reportes indican que la infección ocurre tanto en hombres como en mujeres. Otro factor asociado común en los estudios es la presencia de animales domésticos, específicamente perros; sin embargo, en este análisis de los estudios previos no se reportó ningún riesgo asociado.

Conclusión: se determinaron los factores asociados reportados para la adquisición de la infección por *R. rickettsii* en Colombia en población humana; sin embargo, es importante la realización de estudios de campo y laboratorio desde una perspectiva eco-epidemiológica para establecer posibles nuevos factores asociados, y así llegar a determinantes de enfermedad de acuerdo a las particularidades territoriales del país.

Palabras clave: brotes, factores de riesgo, fiebre de Tobia, *Rickettsia*.

Introducción

En condiciones naturales las rickettsias del grupo de las fiebres manchadas utilizan las garrapatas como vectores, así, los casos en los que la bacteria se transmite a través de la picadura de garrapatas suelen ser accidentales (1). Las enfermedades rickettsiales transmitidas por garrapatas tiene una letalidad



entre el 35% y el 54%. La fiebre de Tobia es una de ellas y en el primer brote reportado en Colombia sobrepasó este rango con una letalidad del 95% (1,2).

El género *Rickettsia* está constituido por diferentes especies de bacterias Gramnegativas cuyo ciclo vital se mantiene al infectar especies de huéspedes y vectores, entre los cuales se encuentran vertebrados y garrapatas respectivamente (3). Por otro lado, las Rickettsias, o enfermedades provocadas por *Rickettsia* spp., comprenden cuatro grupos, los dos principales son aquellas conocidas como fiebre maculosa o fiebre manchada (exantemáticas o petequiales) y el grupo tifo (epidémico y murino) (4).

En este sentido, *R.rickettsii* es el agente etiológico de la fiebre de Tobia o fiebre manchada de las Montañas Rocosas, que en Colombia se reportó por primera vez en Tobia, Cundinamarca. Las garrapatas son el vector natural, en Sudamérica la especie *Amblyomma cajennense* es el principal; sin embargo, *Amblyomma aureolatum* y *Rhipicephalus sanguineus* también son reconocidas como transmisoras (4).

De acuerdo con Quintero y colaboradores (5), en 1906 los estudios realizados por Howard Ricketts en curies o cobayos demostraron que la fiebre manchada de las Montañas Rocosas era transmitida a través de sangre infectada, cuyos vectores eran las garrapatas de la especie *Dermacentor andersoni*, y podían transmitir la bacteria a través de su progeñie pues *R.rickettsii* puede estar presente en cualquiera de las etapas o estadios de vida de la garrapata, incluyendo los huevos. Los principales reservorios naturales de las garrapatas vectores son los pequeños mamíferos silvestres y bovinos (3). De cualquier manera, aunque no se ha definido el papel de los perros en la ecoepidemiología de la infección por *R. rickettsii*, es importante tener en cuenta que pueden ser el transporte directo de las garrapatas infectadas al entorno doméstico o domiciliario, donde conviven estrechamente con humanos, por lo que éstos suelen ser huéspedes accidentales y pueden ser picados por cualquiera de las formas de la garrapata.

Las garrapatas pueden resultar infectadas después de haber picado un mamífero infectado. La mordedura de una garrapata infectada es la forma más común de transmisión.



De acuerdo con Ortiz y colaboradores (6), en Colombia no es fácilmente diagnosticada esta infección debido a que presenta alta inespecificidad clínica que la asocia con otras enfermedades hemorrágicas como dengue, leptospirosis y malaria; no hay acceso a laboratorios para realizar pruebas de inmunofluorescencia indirecta (IFI); no hay vigilancia epidemiológica y además no es considerada una enfermedad de notificación obligatoria. De acuerdo con Hidalgo y colaboradores (7) la alta mortalidad en el brote estudiado en Los Córdoba se asoció con la falta de tratamiento antibiótico apropiado, lo que confirma la deficiencia en el diagnóstico oportuno.

Adicionalmente, las rickettsiosis son un grupo de enfermedades que se encuentran distribuidas en todo el mundo y se asocian a los factores ambientales, culturales y sociales de cada país. De acuerdo con Álvarez y colaboradores (8) se debe considerar que diversas actividades humanas han beneficiado el contacto con garrapatas transmisoras, por ejemplo, el aumento de prácticas al aire libre como campismo y excursionismo, el asentamiento de vecindarios humanos en espacios previamente silvestres, y prácticas culturales o sociopolíticas que han aumentado la convivencia con huéspedes competentes de la garrapata como perros (hospederos comunes de *Rh. sanguineus*), o animales silvestres como capibaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) o zarigüeyas (*Didelphis spp.*) que sirven de hospederos para *A. cajennense*. Álvarez y colaboradores (8) muestran un modelo conceptual del riesgo de la fiebre manchada por *R. rickettsii* (figura 1).

Por otro lado, en países como Brasil la infección ocurre también por contacto estrecho con otras especies de animales o con sus entornos, tal es el caso de los capibaras o chigüiros (9). Por lo cual, no hay que descartar este tipo de contacto o infección en Colombia.

Finalmente, de acuerdo con Barba (10), entre 90 y 93% de los casos en Estados Unidos ocurre en los meses de abril y septiembre, periodo en el cual las garrapatas vectores son más activas, y de acuerdo con Hidalgo y colaboradores (7), los dos casos evaluados en su estudio ocurrieron en temporada seca (febrero-abril) en el departamento de Córdoba.

El objetivo de este estudio fue analizar los factores de riesgo, es decir los determinantes epidemiológicos del hospedero que lo ponen en desventaja

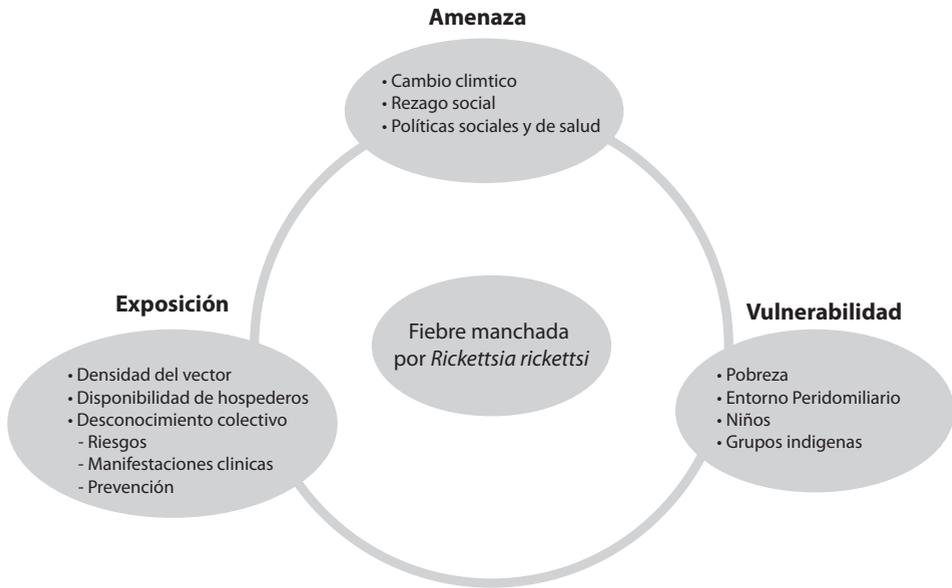


Figura 1. Modelo conceptual del riesgo de fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii*.

Fuente: modificado de Álvarez y colaboradores (8).

frente a un determinado agente, o bien que llevan al encuentro entre ambos, concentrándose en aquellos que han sido reportados en artículos publicados. Sin embargo, estos únicamente se pueden determinar por medio de estudios de cohorte y la investigación es basada en su mayoría por estudios transversales, por lo cual se reportan únicamente factores asociados a la ocurrencia de fiebre manchada transmitida por garrapatas en la población humana de Colombia.

Materiales y métodos

Tipo de estudio y recopilación de datos

Este es un estudio de análisis de fuentes de información secundaria sobre los factores de riesgo para la presentación de infección por *R. rickettsii* transmitida por garrapatas en humanos de Colombia, entre 1934 y 2017.

Los datos se tomaron de estudios realizados y publicados por otros autores, los cuales fueron buscados y seleccionados de bases de datos electrónicas como: Cabi, Google Scholar, Pubmed, Scielo, ScienceDirect, Scopus y Web of Science. Para ello se tuvieron en cuenta los siguientes términos de búsqueda: brote, factores de riesgo, fiebre de Tobia, fiebre manchada o moteada y *Rickettsia*. Se buscó información en español, inglés y portugués. De los 18 artículos de factores asociados a la adquisición de infección por *R. rickettsii* seleccionados, se tomaron tres debido a que contaban con datos cuantitativos de los factores asociados a la ocurrencia de la enfermedad, con el fin de comparar los reportes y conocer la situación de la enfermedad en el país (tabla 1).

Tabla 1. Estudios seleccionados para el análisis de los factores cualitativos y cuantitativos asociados a la adquisición de infección por *R. rickettsii* en Colombia.

Título	Diseño de la investigación	Prueba Utilizada	Número de la muestra	Número de positivos
Human prevalence of the spotted fever group (SFG) rickettsiae in endemic zones of Northwestern Colombia	Trasversal	IFA	780	281
Eco-epidemiological analysis of rickettsial seropositivity in rural areas of Colombia: A multilevel approach	Transversal	IFA	597	153
Prevalence of Antibodies Against Spotted Fever Group Rickettsiae in a Rural Area of Colombia	Transversal	IFA	371	149

Fuente: elaboración propia.

Análisis de datos

Se recolectaron los datos cuantitativos y cualitativos de factores de riesgo (OR e IC95%) y se organizaron en una tabla tomando en cuenta la zona y la época del año en la que se desarrollaron los estudios. Luego se compararon y analizaron los diferentes factores descritos, como intrínsecos y extrínsecos.

En la recolección de datos existieron limitantes que no permitieron tener resultados exactos e impidieron la realización de comparaciones entre artículos, entre estas está la cantidad de pacientes evaluados, el área en donde se encontraban ubicados, la ausencia de descripción sobre las condiciones de vida en uno de los artículos, y la cantidad, tipo y condiciones en los que tenían las mascotas analizadas.

Resultados

En la figura 2 se muestra la curva de publicación o reporte científico de estudios sobre factores asociados a la ocurrencia de infección por *R. rickettsii* desde 2004 a 2017. Allí se observa que es relativamente poca la investigación que se ha publicado acerca del tema (18 artículos), por lo que resulta necesario llenar los vacíos de información sobre este tipo de temas.



Figura 2. Publicaciones sobre factores de ocurrencia de fiebre manchada desde 2004 a 2017.

Fuente: elaboración propia.

En la figura 3 se muestra la ubicación, señalando departamento y municipio, en donde se han presentado brotes de infección por *R. rickettsii*. En esta tabla se puede observar que en Cundinamarca el brote se presentó en Tobia y en Villeta, desde su primera ocurrencia en Tobia en 1934; en Córdoba se presentó en Los Córdoba un brote entre marzo de 2011 y agosto de 2012; y se presentó en Antioquia en Alto de Mulatos, Mellito, Necoclí y Turbo un brote entre 2010 y 2012 (11). De igual forma, se presentó seroprevalencia, frente a rickettsias del grupo de las fiebres manchadas en la población de la Sierra Nevada de Santa Marta (6), y el departamento de Sucre (12,1).

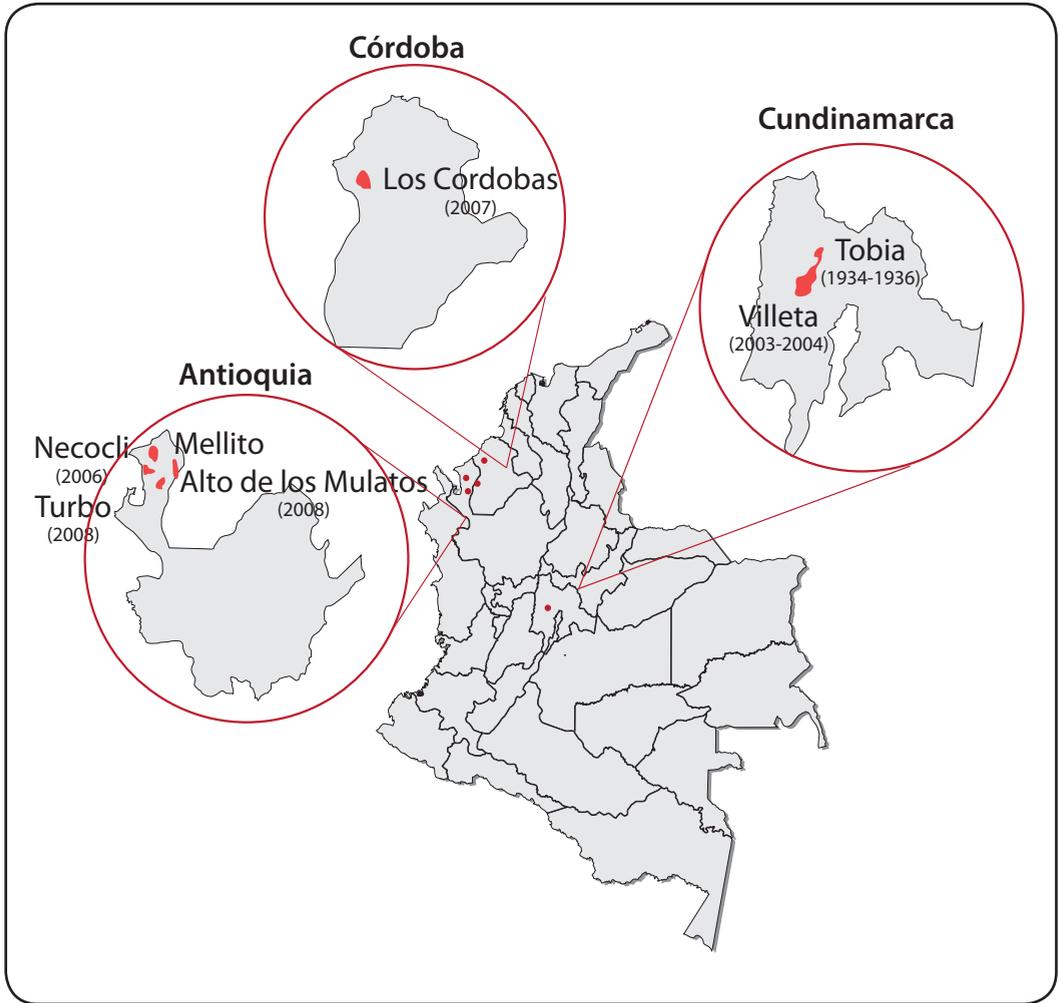


Figura 3. Departamentos y municipios con brotes reportados de fiebre manchada o fiebre de Tobia en Colombia.

Fuente: elaboración propia.

Los factores de riesgo intrínsecos, es decir propios del individuo, que han sido descritos incluyen la raza, en donde los indígenas son quienes presentan una mayor seroprevalencia; el sexo, que presenta diferencias entre los estudios; la edad, las personas adultas presentan un riesgo mayor; y finalmente el posible diagnóstico con otras enfermedades hemorrágicas febriles (tabla 2).

Tabla 2. Factores intrínsecos asociados a la presentación de la enfermedad o muerte de las personas afectadas con infección por *R. rickettsii* transmitida por garrapatas.

	Factores asociados intrínsecos	Tamaño de la muestra	Sero-prevalencia	Ocurrencias (Porcentaje)	Asociación Causal (OR)	Localización	Año muestreo	Referencia
Raza	Mestiza	724	258	35.6	-	Alto de Mulatos Las Changas El Millito Los Córdoba	Inició en marzo de 2011 y finalizó en agosto de 2012	(11)
	Afrocolombianos	37	12	32.4	-			
	Otros indígenas	17	10	58.8	-			
Sexo	Femenino	359	130	36.2	-	Alto de Mulatos Las Changas El Millito Los Córdoba	Inició en marzo de 2011 y finalizó en agosto de 2012	(11)
	Masculino	421	51	35.9	-			
	Masculino	309			1.88(OR) 1.15-3.07(IC)	En dos municipios y nueve pueblos de Colombia, los cuales no se especificaron	Inició en noviembre de 2015 y finalizó en enero de 2016	(14)
Edad	entre los 14 y 56 años	597			1.59(OR) 1.19-2.10(IC)	En dos municipios y nueve pueblos de Colombia, los cuales no se especificaron	Inició en noviembre de 2015 y finalizó en enero de 2016	(14)

Factores asociados intrínsecos	Tamaño de la muestra	Sero-prevalencia	Ocurrencias (Porcentaje)	Asociación Causal (OR)	Localización	Año muestreo	Referencia
Personas con diagnóstico de <i>Leptospira</i> positivo	1	1	100	-	Alto de Mulatos Las Changas El Millito Los córdobas	Inició en marzo de 2011 y finalizó en agosto de 2012	(14).
Personas con diagnóstico de <i>Leptospira</i> Negativo	742	271	36.5 33.0-40.0(IC)				
Personas con diagnóstico de dengue positivo	6	3	50.0 11.8-88.2(IC)		Alto de Mulatos Las Changas El Millito Los córdobas	Inició en marzo de 2011 y finalizó en agosto de 2012	(11).
Personas con diagnóstico de dengue negativo	739	270	36.5 33.0-40.1(IC)				
Personas con diagnóstico de malaria positivo	268	108	40.3 34.2-46.4(IC)		Alto de Mulatos Las Changas El Millito Los córdobas	Inició en marzo de 2011 y finalizó en agosto de 2012	(11).
Personas con diagnóstico de malaria negativo	477	165	34.6 30.2-39.0(IC)				

Fuente: elaboración propia.

Por otro lado, los factores de riesgo extrínsecos (ambientales o de entorno) que contribuyen a la presentación de la infección por *R. rickettsii* transmitida por garrapatas incluyen: ocupación, siendo las amas de casa las que presentan un mayor riesgo; municipio de residencia, solo se tuvieron en cuenta municipios con la presentación de un brote considerable, como en el caso de Turbo; tiempo que lleva viviendo en las zonas afectadas, donde el mayor riesgo se presentó en personas que llevan viviendo más de 16 años; presencia de animales domésticos con o sin infección; contacto con cualquier

estadio de la garrapata; presencia de la garrapata infectante, y por último, tratamiento que se le da al agua de consumo (tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo extrínsecos asociados a la presentación de la enfermedad o muerte de las personas afectadas por infección por *R. rickettsii* transmitida por garrapatas.

Factores de riesgo extrínsecos		Tamaño de la muestra	Seroprevalencia	Ocurrencias (%)	Asociación Causal (OR)	Localización	Año muestreo	Referencia
Ocupación	Ama de casa	300	124	41.3	-	Alto de Mulatos Las Changas El Millito Los Córdoba	Inició en marzo de 2011 y finalizó en agosto de 2012	(11)
	Estudiante	217	55	25.3	-			
	Oficios varios	108	44	40.7	-			
	Trabajador de campo	133	50	37.6	-			
	Desempleados-jubilados	10	3	30.0	-			
Municipio de residencia	Turbo	250	102	40.8	-	Alto de Mulatos Las Changas El Millito Los Córdoba	Inició en marzo de 2011 y finalizó en agosto de 2012	(11)
	Necoclí	357	124	34.7	-			
	Los Córdoba	173	55	31.8	-			
Tiempo que lleva viviendo en la zona	0-5 años	184	55	29.9	-	Alto de Mulatos Las Changas El Millito Los Córdoba	Inició en marzo de 2011 y finalizó en agosto de 2012	(11)
	6-15 años	313	96	30.7	1.14(OR) 0.75 -1.75(IC)			
	16 y más años	283	130	45.9	1.79(OR) 1.16- 2.77(IC)			

Factores de riesgo extrínsecos		Tamaño de la muestra	Seroprevalencia	Ocurrencias (%)	Asociación Causal (OR)	Localización	Año muestreo	Referencia
Animales domésticos	Equinos				0.80(OR) 0.54- 1.17(IC)	Alto de Mulatos Las Changas El Millito Los Córdoba	Inició en marzo de 2011 y finalizó en agosto de 2012	(11)
	Aves				1.46(OR) 1.04- 2.1(IC)			
Contacto con la garrapata adulta		328		88.4	-	Alto Pajas Alto de Torres Bagazal Balzac Chapaima Chorrillo El Cune Vereda el Puente Ilo Grande La Bolsa La Esmeralda Maní Mave La Mazata Naranjal Palo Grande Payandé Quebrada Honda Rio Dulce Salitre Blanco Salitre Negro San Isidro		(13)

Factores de riesgo extrínsecos	Tamaño de la muestra	Seroprevalencia	Ocurrencias (%)	Asociación Causal (OR)	Localización	Año muestreo	Referencia
Agua tratada con blanqueador	8	3	37.5 8.5- 75- 5(IC)		Alto de Mulatos Las Changas El Millito Los córdobas	Inició en marzo de 2011 y finalizó en agosto de 2012	(11)
Agua hervida	28	13	46.4 26.2- 66.7(IC)				
Agua sin tratamiento	473	160	33.8 29.5- 38.2(IC)				
Agua hervida y tratada con blanqueador	2	0	0.0 0-84.2 (IC)				

Fuente: elaboración propia.

Discusión

Los resultados de este estudio mostraron los factores intrínsecos y extrínsecos asociados que han sido reportados como influyentes en la presentación de la infección por *R. rickettsii* en la población humana. A pesar de que algunos estudios hacen referencia a los brotes causados por *Rickettsia rickettsii*, otros determinan factores asociados en relación a datos serológicos frente a rickettsias del género de las fiebres manchadas, al cual no sólo pertenece *R. rickettsii* sino también otras especies patógenas que podrían estar circulando en Colombia. Esto supuso una gran dificultad en la comparación de los artículos debido a que los diseños no evaluaban los mismos resultados siempre por lo que no coincidieron en la mayoría de factores asociados. De igual manera, no se estableció una cantidad de muestras exactas entre los diferentes factores para poderse comparar entre sí dentro del mismo estudio.

Al analizar los factores que dependen del humano (intrínsecos) se observa que de acuerdo con Londoño y colaboradores (11), los indígenas son una de las poblaciones con mayor probabilidad de presentación de este tipo de enfermedades, ya que de acuerdo con Barba (10), residir en áreas boscosas o con pastizales altos incrementa el riesgo de adquirir la infección; de la misma forma, demuestra que tanto hombres como mujeres tienen una mis-

ma probabilidad de ser afectados. Sin embargo, en el estudio realizado por Quintero y colaboradores (5), el sexo masculino es un factor asociado para la infección por *R. rickettsii* en las zonas evaluadas (OR=1.88), lo cual probablemente se deba a que es más común que los hombres estén expuestos al aire libre en zonas boscosas por el trabajo (10). Sin embargo, de acuerdo con un estudio realizado por Ortiz y colaboradores (6), en la población Wayuu y en la población Kankuama las mujeres presentaron un porcentaje mucho más alto de seroprevalencia que los hombres, no obstante, estos datos no son tomados en cuenta como un valor determinante ya que la población de mujeres muestreadas en ese momento era mayor a la de los hombres. Por otro lado, en un estudio hecho en Brasil se reporta con mayor frecuencia en hombres, y se afirma que tienen más probabilidad de muerte por fiebre manchada (15).

Quintero y colaboradores (5) obtuvieron un OR=1.59 para personas entre los 14 y 56 años, lo cual implica un mayor riesgo de presentar este tipo de infección. De cualquier manera, se pudo observar que las personas que presentaban diagnóstico positivo para *Leptospira* y dengue tienen una mayor prevalencia de infección por *R. rickettsii* (11).

Teniendo en cuenta los factores asociados que tienen que ver con el ambiente o el entorno (extrínsecos) que rodea a las personas afectadas por la infección por *R. rickettsii* transmitida por garrapatas, es importante reparar en los municipios de residencia evaluados como Turbo, Necoclí y Los Córdoba, entre otros, debido a los antecedentes con respecto a las enfermedades rickettsiales, la presencia del tipo de garrapatas infectantes y el contacto con los diferentes estadios de las garrapatas. En Colombia, *Amblyomma cajennense* es el principal vector (3), mientras que en Brasil se porta a *Amblyomma aureolatum* como un vector importante, y *Dermacentor variabilis* aparece como relevante en Estados Unidos (16).

De otra mano, es importante evaluar el tiempo de residencia de las personas en dichos sitios, de acuerdo con Londoño y colaboradores (11), aquellas que han vivido más de 16 años en estas zonas son las más susceptibles a presentar infección por *R. rickettsii* (OR=1.79); sin embargo, se puede observar que en el grupo de personas que llevan viviendo en la zona de 6 a 15 años existe

una mayor probabilidad de presentación (OR=1.14). Finalmente, las personas que hacen tratamiento al agua que consumen y aparte la hierven tienen un menor riesgo de presentación de la infección (11).

Se encontró que los diferentes reportes concuerdan en que la presencia de animales domésticos aumenta la probabilidad de presentar infección por *R. rickettsii* transmitidas por garrapatas, ya que ellos son un reservorio o huésped (17). Según el estudio realizado por Londoño y colaboradores (11), las aves representan una mayor exposición para los humanos (OR=1.46), sin embargo, aclaran que el papel de las aves en la epidemiología de la infección de *R. rickettsii* todavía no está claro. No obstante, lo anterior es un punto que puede ayudar en la prevención y control, pues éstas pueden usarse como centinelas en el estudio de nuevos brotes de las enfermedades de tipo rickettsial. Así mismo, se pueden dar recomendaciones técnicas desde la salud animal por parte de los profesionales de las ciencias veterinarias para modificar o eliminar los factores asociados a la tenencia de este tipo de especies, que pueden, bajo condiciones específicas, domiciliar este tipo de microorganismos en poblaciones susceptibles, además de otras especies como caninos y felinos.

Finalmente, de acuerdo con los factores asociados analizados se pueden establecer diferentes acciones de prevención y control (tabla 4).

Tabla 4. Acciones de prevención y control para la infección por *R. rickettsii* transmitida por garrapatas.

Factores de riesgo	Acciones de prevención y control
Factores de riesgo intrínsecos	
Sexo Edad Personas diagnosticadas con dengue, Leptospira y malaria	Estos factores no se pueden intervenir de manera directa porque son inherentes a las personas, por lo tanto, las poblaciones deben ser sensibilizadas por parte de las autoridades sanitarias territoriales competentes.
Factores de riesgo extrínsecos	
Ocupación	Uso de repelentes contra artrópodos tanto en la piel como en la ropa (20-30% de DEET). Vestiduras que protejan las extremidades (pantalones largos, medias, etc.) (18).

Factores de riesgo	Acciones de prevención y control
Municipio de residencia	Es positivo el uso de repelentes a base de Dietil Meta Toluamida (DEET) en concentraciones de 10 a 25% siempre que se visiten lugares en los que se sospeche de la infestación (8).
Tiempo que lleva viviendo en la zona	Es esencial una mejor información de la comunidad médica y la población en general acerca de las características de la enfermedad, enfatizando la importancia de percibir correctamente el riesgo de exposición a garrapatas, lo que puede ayudar a disminuir su transmisión (8).
Animales domésticos	Evitar que los animales domésticos como perros y gatos que tienen acceso a la vivienda se paseen en zonas de pastizales altos en donde puedan encontrar al vector. En el caso de las aves de corral, evitar su permanencia al aire libre en donde pueden ser las que transporten a los vectores. Ya que de acuerdo con Londoño y colaboradores (11), las aves domésticas de corral que generalmente recorren el área peridoméstica, podrían transportar las garrapatas que los caballos traen del campo. Aun así es muy importante estar atento a la presencia de garrapatas en los animales ya que esto ayuda en la investigación epidemiológica porque pueden ser centinelas.
Proporción de animales seropositivos y personas infectadas	Se debe estar alerta ante la presencia de garrapatas en los animales que habitan con personas y a su comportamiento natural. De acuerdo con Benavides (19), se conoce que cuando ocurren casos de enfermedad de Tobia en la fincas los perros también aparecen con casos febriles, entonces el médico veterinario debe estar consciente de esta posibilidad diagnóstica.
Contacto con la garrapata (ninfa, larva, adulta)	Si se sospecha de contacto debe revisarse el cuerpo meticulosamente para verificar garrapatas adheridas a la piel, ya que su mordedura es indolora (8). De la misma forma, si se encuentra una garrapata adherida a la piel debe removerse sujetándose firmemente con una pinza fina, colocándose lo más cerca posible de la piel y tirando rápidamente en un solo movimiento para desprenderla, no se deben emplear remedios populares como gasolina, petróleo, barniz de uñas, etc. (8).
Tratamiento de agua	La limpieza del entorno domiciliario puede disminuir la infestación por garrapatas (8).

Fuente: elaboración propia.



Conclusiones

Se concluye que, aunque se analizaron algunos de los factores reportados que podrían ser asociados a la ocurrencia de la fiebre manchada transmitida por garrapatas en Colombia en la población humana, la muestra no fue suficientemente representativa para calcular y determinar los factores asociados. Es importante el desarrollo de estudios de campo y laboratorio con un enfoque ecoepidemiológico (estudios de cohorte) para poder hablar de factores de riesgo, o simplemente determinar con firmeza cuáles son los factores asociados. Puesto que los estudios existentes no aportan la información requerida para desarrollar un entendimiento de este tipo de enfermedades en contextos territoriales específicos y poblaciones vulnerables.

Los estudios deben estar encaminados a fortalecer medidas de intervención preventiva y de control tanto en humanos como en animales, por esto la importancia de la realización de estudios de cohorte en donde las muestras sean comparables y los resultados determinantes.

Agradecimientos

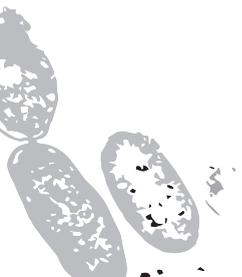
Al Dr. Efraín Benavides, profesor e investigador del Grupo de Epidemiología y Salud Pública de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad de La Salle (Bogotá, Colombia), por sus aportes desde la parasitología. Este estudio fue financiado con recursos del semillero de investigación Una Salud y del Grupo de Epidemiología y Salud Pública de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad de La Salle (Bogotá, Colombia). El desarrollo de este estudio se incluye dentro del proyecto “Fenología y presencia de *Rickettsia* spp. en garrapatas del occidente de Cundinamarca y piedemonte casanareño” (UniSalle-VRIT-243897), el cual fue financiado por la Vicerrectoría de Investigación y Transferencia (VRIT) de la Universidad de La Salle (Bogotá, Colombia).

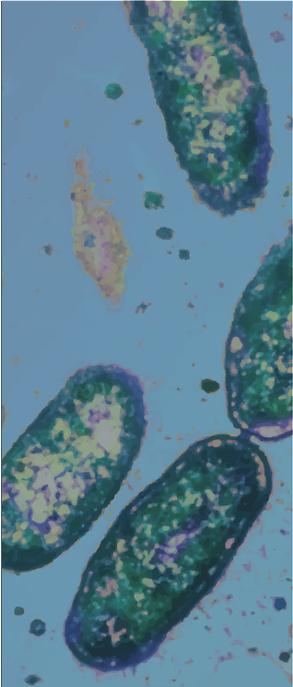
Referencias

1. Arrieta-Hernández N., Salgado-Mercado A., Paternina L.E., Martínez L., Vertel-Morinson M., Paternina-Gómez M., Bejarano E.E. (2015). Seroprevalencia a *Rickettsia* del
- 

- grupo de las fiebres manchadas, en población humana de zona rural del municipio de Tolúviejo, Colombia. *Revista de Investigaciones en Medicina Tropical*. 1: 8-13.
2. Patino L., Afanador A., Paul J.H. (1937). A spotted fever in Tobia, Colombia: preliminary report. *Am J Trop Med*. 1937;17:639-53.
 3. Díaz J.S., Cataño J.C. (2010). Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas: Ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. *Revista Infectio*. 14: 264-276.
 4. Rivera F. (2017). Carrapatos duros (*Acari: Ixodidae*) asociados a hospedeiros domésticos em diferentes regiões da Colômbia e sua interação com *Rickettsia* spp. [Tesis de grado de doctorado]. Brasil: Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro.
 5. Quintero-Velez J.C., Hidalgo M., Rodas-González J.D. (2012). *Rickettsiosis*, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia: *Universitas Scientiarum*. 17: 82-99.
 6. Ortiz, J.Miranda J., Ortiz L., Navarro Y., Mattar S. (2015). Seroprevalencia de *Rickettsia* spp. en indígenas Wayuus de la Guajira y Kankuamos del Cesar. Colombia: Elsevier Doyma. 19: 18-23.
 7. Hidalgo M., Miranda J., Heredia D., Zambrano P., Vesga J.F., Lizarazo D., Mattar S., Valbuena G. (2011). Outbreak of Rocky Mountain Spotted fever in Cordoba. Colombia. *Memorias. loc.Fiocruz.Or*. 106: 117-118.
 8. Álvarez- Hernández G., Candia-Plata M.C., Bolado-Martínez E., Delgado-de la Mora J., Soto-Guzmán A., López-Soto L.F. (2015). Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en las Américas: un problema creciente de salud pública. *Revista de la Universidad Industrial de Santander*. 47: 243-259.
 9. Pajuaba-Neto A.A., Ramos V.D.N., Martins M.M., Osava C.F., Pascoal J.O., Suzin A., Yokosawa J., Szabó M.P.J. (2017). Influence of microhabitat use and behavior of *Amblyomma sculptum* and *Amblyomma auburnnymphs* (*Acari: Ixodidae*) on human nymphs (*Acari: Ixodidae*) on human risk for tick exposure, with notes on *Rickettsia* Infection. Elsevier; 9: 67-71.
 10. Barba J. (2009). Fiebre manchada de las Montañas Rocosas. *Rev Mex Patol Clin*. 3: 193-208.
 11. Londoño A.F., Acevedo-Gutiérrez L.Y., Marin D., Contreras V., Díaz F.J., Valbuena G., Labruna M., Hidalgo M., Arboleda M., Mattar S., Solari S., Rodas J. (2017). Human Prevalence Of The Spotted Fever Group (SFG) *Rickettsiae* in endemic zones of Northwestern Colombia. Elsevier. 8: 477-482.
 12. Rios R., Franco S., Mattar S., Urrea M., Tique V. (2008). Seroprevalencia de *Leptospira* sp., *Rickettsia* sp. y *Ehrlichia* sp. en trabajadores rurales del departamento de Sucre, Colombia: *Asociación Colombiana de Infectología* 12: 319-324.

- 
13. Hidalgo M., Sánchez R., Orejuela L., Hernández J., Walker D.H., Valbuena G. (2007). Prevalence of antibodies against spotted group Rickettsiae in a rural area of Colombia. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 77: 378-380.
 14. Quintero V.J.C., Paternina T.L.E., Uribe Y.A., Muskus C., Hidalgo M., Gil J., Cienfuegos G.A.V., Osorio L., Rojas A.C. (2017). Ecoepidemiological analysis of *Rickettsia* infection in rural areas from Colombia. *Plos Neglected Tropical Diseases*. 11: 1-19.
 15. Olivera S.V., Willemann M.C.A., Gazeta G.S., Angerami R.N., Gurgel-Goncalves R. (2017). Predictive factors for fatal Tick-borne Spotted Fever in Brazil. *Research Gate*. 10: 1-7.
 16. Noden B.H., Loss S.R., Maichak C., Williams F. (2017). Risk of encountering ticks and tick-borne pathogens in a rapidly growing metropolitan area in the U.S. *Great Plains*. Elsevier. 8:119-124.
 17. Paddock C.D., Sumner J.W., Comer J.A., Zaki S.R., Goldsmith C.S., Goddard J., McLellan S.L.F., Tamminga C.L., Ohl C.A. (2004). *Rickettsia parkeri*: a newly recognized cause of Spotted Fever Rickettsiosis in the United States: *Clinical Infectious Diseases*. 38:805-812.
 18. Ubeira C., Soledad-Santini M., Angeletti V., Borrás P.J., Yantorno L., Romer Y., Nova S., Armitano R., Govedic F., Villalba P., Ferrer F., Orduna T. (2016). Guía de diagnóstico y tratamiento de la fiebre manchada por *Rickettsia parkeri*.
 19. Benavides E. (2012). Interacción humano-animal en las fiebre hemorrágicas transmitidas por garrapatas: el rol del médico veterinario. *Revista ACOVEZ*; 40: 1; 13-19.





10

La fauna silvestre y su papel en la transmisión de microorganismos del género *Rickettsia*

Lizeth E. Quintana Diosa¹ y Santiago Monsalve Buriticá²

Resumen

Las rickettsiosis son enfermedades causadas por microorganismos Gram negativos intracelulares obligados que pertenecen al orden Rickettsiales y a las familias Rickettsiaceae y Anaplasmataceae. Son transmitidas principalmente por garrapatas, piojos y pulgas, y se han convertido en un problema de salud pública en muchos países debido a que, con la alteración de los ecosistemas, destrucción de los hábitats, el cambio climático y el tráfico de fauna silvestre, se ha visto incrementada la presencia y movilización de los vectores haciendo más frecuente la aparición de dichas enfermedades en la población tanto animal como humana. Por tal motivo la epidemiología es la clave para una respuesta oportuna

1. MV MSc. Grupo de Investigación en Medicina Veterinaria – GIVET. Corporación Universitaria Lasallista. Caldas, Antioquia, Colombia. Correo: lizeth.qd@gmail.com
2. MVZ MSc, PhD(c). Docente, Corporación Universitaria Lasallista, Facultad de Ciencias Administrativas y Agropecuarias, Caldas, Antioquia, Colombia. Correo: samonsalve@lasallistadocentes.edu.co

y eficiente ya que constituye el pilar fundamental para la prevención de las epidemias causadas por estos patógenos emergentes y reemergentes. Esta revisión tiene como objetivo principal profundizar en el estado del arte sobre las enfermedades rickettsiales en animales silvestres en Latinoamérica.

Palabras clave: zoonosis, animales silvestres, vectores

Introducción

El estudio de las enfermedades zoonóticas se ha orientado, desde todos los tiempos, hacia los humanos y su entorno tanto doméstico como peridoméstico. Actualmente, ante la creciente emergencia y reemergencia de enfermedades provenientes de la fauna silvestre resulta importante el papel que cumplen los animales silvestres en el mantenimiento, transmisión y diseminación de estos agentes zoonóticos (1).

Las enfermedades rickettsiales han tomado vital importancia a nivel mundial por el potencial zoonótico que representan y actualmente son ampliamente estudiadas en varios lugares del mundo. Gracias a ello se ha logrado reconocer que las enfermedades transmitidas por vectores no están circunscritas a determinadas regiones (aunque sean característicamente focales), han sido asociadas a la presencia de fauna silvestre, y reconocidas en prácticamente cualquier lugar donde hayan sido investigadas (2). Según la literatura en Colombia, poco se conoce acerca de la circulación y epidemiología de los géneros *Rickettsia*, *Ehrlichia* y *Anaplasma* como agentes zoonóticos emergentes transmitidos por garrapatas y los posibles hospedadores silvestres relacionados (3).

Rickettsia

Las Rickettsias son bacterias intracelulares obligadas transmitidas por artrópodos que infectan principalmente las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Poseen una distribución global (4,5) y causan enfermedades que puede llegar a ser letales si no se recibe un tratamiento efectivo y oportuno. En Colombia no es considerada una enfermedad de declaración obligatoria.





Las Rickettsias se dividen en tres grupos: el grupo tifus (TG por sus siglas en inglés) asociado principalmente a piojos y pulgas, el grupo de las fiebres manchadas (SFG por sus siglas en inglés) asociado principalmente a garrapatas y un grupo intermedio relacionado a ácaros y otros artrópodos (6).

Para el área de las Américas, y especialmente para Colombia, son importantes las Rickettsiosis denominadas Fiebres maculosas dentro de las cuales se encuentra la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas causada por *Rickettsia rickettsii* y los tifus epidémico causada por *Rickettsia prowazekii* y endémico causada por *Rickettsia typhi* (2).

Las Rickettsiosis generalmente son transmitidas desde los hospederos reservorios animales al humano a través de la picadura de una variedad de artrópodos, entre los cuales se encuentran piojos, pulgas y garrapatas. Cada uno de estos artrópodos está asociado con una o varias enfermedades rickettsiales y son fundamentales para mantener los ciclos zoonóticos dentro de la naturaleza permitiendo el mantenimiento de las infecciones (2).

La historia natural de *R. rickettsii* ha sido descrita en Norteamérica donde las principales garrapatas involucradas en su transmisión son *Dermacentor variabilis* y *Dermacentor andersoni*, por otro lado en Centroamérica existe menos información epidemiológica de los componentes de sus ciclos de transmisión y reservorios naturales. En Sur América, específicamente en Brasil, se ha definido claramente la ecología de *R. rickettsii* considerando el perfil epidemiológico que involucra la relación entre la garrapata *Amblyomma sculptum* y los capibaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*), así como la relación entre la garrapata *Amblyomma aureolatum* y animales domésticos como perros y gatos con acceso libre a áreas silvestres (7). Se ha determinado en la ecología de transmisión de estos patógenos a la especie *Amblyomma cajennense* como el principal vector, pero no se conoce con precisión el rol de la garrapata de ejemplares de venados u otros artrópodos en la transmisión. Los reservorios mamíferos del organismo generalmente son los perros, pequeños roedores y ungulados (8).

Hasta el año 2000 sólo tres especies de Rickettsia se conocían en América del Sur: *R. rickettsii*, transmitida por las garrapatas *A. cajennense* y *A. au-*



reolatum, reportado en Colombia, Argentina y Brasil como el agente etiológico de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas; *Rickettsia prowazekii*, transmitida por los piojos del cuerpo y causante del tifus epidémico en las zonas altas, principalmente en Perú y *Rickettsia typhi*, transmitida por las pulgas y causando el tifus endémico en muchos países (7).

En condiciones naturales, las rickettsias patógenas suelen utilizar artrópodos y pequeños mamíferos como reservorios y huéspedes amplificadores, siendo el ser humano un huésped accidental (9).

Las enfermedades rickettsiales han sido asociadas a pobreza, hacinamiento, malas condiciones higiénicas, presencia de conflictos armados, etc. Hasta el momento nunca han sido erradicadas de manera focal y ya se tiene claro que existen focos endémicos y epidémicos a lo largo del planeta (10). A su vez, es conocido que la cacería tiene un impacto directo en la pérdida de hábitat y biodiversidad, sumado al desequilibrio ecológico causado por otras actividades humanas como la tala, minería, agricultura, entre otras. Este desequilibrio incide sobre las relaciones ecológicas, que en el caso de las relaciones parásitos-hospederos, podría favorecer al establecimiento de nuevos nichos parasitarios (11).

Vectores

Para que la enfermedad pueda ser transmitida se requiere de vectores, entre los cuales las garrapatas cumplen el papel más relevante. Estas, taxonómicamente pertenecen a la clase Arácnida y al suborden Ixodida en el cual se reconocen tres familias: la Ixodidae, llamadas garrapatas duras por la presencia de un escudo dorsal queratinizado; la Argasidae conocidas como garrapatas blandas por la presencia de una cutícula blanda que les permite expandirse en tamaño y la Nuttalliellidae, que incluye una sola especie confinada geográficamente en África (12). Las especies de las dos familias principales tienen tres estadios en el ciclo de vida: larva, ninfa y adulto.

Se ha descrito que el ciclo de vida de las garrapatas se restringe a zonas geográficas donde las condiciones climáticas son adecuadas para su finalización satisfactoria. El cambio en las condiciones climáticas (por ejemplo,





de temperatura y precipitación) puede desplazar el área de distribución geográfica de muchas especies y afectar el período estacional de riesgo de enfermedad alterando las dinámicas de transmisión en zonas endémicas (13), esto dificulta la erradicación de las enfermedades rickettsiales en muchos lugares a nivel global.

Animales silvestres y rickettsiosis

El capibara como amplificador de microorganismos

Las alteraciones ecosistémicas han favorecido la migración de animales silvestres y el contacto directo de las personas con estos animales y sus patógenos; es así como actualmente ha sido de vital importancia el estudio de la transmisión de enfermedades derivadas desde las áreas silvestres hasta las zonas domésticas. Las enfermedades transmitidas por vectores no están circunscritas a determinadas regiones y han sido reconocidas en prácticamente cualquier lugar donde hayan sido investigadas (14). Para muchos países, especialmente los que se encuentran en vía de desarrollo, la aparición y resurgimiento de eventos epidemiológicos se convierte en uno de los principales problemas de salud pública al constituir una alta carga de mortalidad y morbilidad en animales domésticos, silvestres y en humanos (15). Esto obedece a comportamientos de alto riesgo que interactúan con factores de diversa índole como variabilidad y adaptabilidad genética de los microorganismos, factores medioambientales y el auge del comercio internacional y de los movimientos poblacionales por razones turísticas, migratorias o desplazamiento forzado, entre otros (16,17).

El riesgo y el impacto de la mayoría de las enfermedades procedentes de las poblaciones animales silvestres es desconocido. Muchas de estas patologías pueden llegar a afectar al ser humano (18) pudiendo ocasionar alteraciones epidemiológicas, sobre todo cuando se trata de ciertas especies relevantes como el capibara (*H. hydrochaeris*), roedor que es aprovechado para el consumo ya que es una especie que cohabita con animales domésticos y humanos en amplias áreas inmersas en producción pecuaria extensiva.

Se ha determinado que los caballos, el ganado vacuno, los tapires (*Tapirus terrestris*) y los capibaras (*H. hydrochaeris*) son infectados por todos los



estadios de garrapatas del complejo *Amblyomma cajennense*, y a su vez los animales domésticos y los humanos (7), este género de garrapatas han sido considerados vectores de diversos microorganismos, y la especie capibara ha sido catalogada en Brasil, como un animal amplificador de enfermedades rickettsiales (19) (Figura 1).



Figura 1. Características necesarias para que un organismo pueda ser considerado reservorio amplificador de *Rickettsia* (9).

Fuente: elaboración propia.

El aumento de casos de fiebre maculosa humana en Brasil está relacionado con la presencia de capibaras en la zona por su condición de huéspedes amplificadores primarios del microorganismo (20). Al ser considerados susceptibles a *R. rickettsii* y por ser huéspedes primarios del complejo *A. cajennense* los capibaras podrían ser bioindicadores epidemiológicos de infecciones por *Rickettsias* en un área geográfica específica (19). En el estado de São Paulo (Brasil), un área endémica para fiebre maculosa, los capibaras son los principales huéspedes de la garrapata *A. cajennense*. Se dice que el aumento de casos de fiebre maculosa en este estado está relacionado con la presencia de estos mamíferos y sus vectores (20).

Marsupiales y pequeños mamíferos americanos relacionados con *Rickettsia* spp.

Estudios realizados en Brasil con zarigüeyas (*Didelphis aurita*) como potencial reservorio, permitieron evidenciar una elevada ricketsemia mantenida por largos periodos que hacen de estos marsupiales potenciales diseminadores de la infección. Estudios han demostrado que garrapatas del complejo *A. cajennense*, desde los estadios de ninfa y adulto infectados, pueden transmitir la infección a marsupiales desde el quinto día y hasta el día 25 postexposición (21). Mamíferos marsupiales participan activamente en el ciclo de transmisión de rickettsias en algunas áreas de Estados Unidos. Se ha demostrado la presencia y circulación de rickettsias en áreas silvestres en donde han encontrado ADN de la bacteria en pulgas de zarigüeyas (*Didelphis marsupialis*) y ratones silvestres (*Peromyscus yucatanicus*)(1). Otro reporte sobre la circulación de enfermedades rickettsiales en mamíferos fue descrito en el estado de Nebraska (Estados Unidos), donde se estudió la frecuencia de infección por *R. rickettsii* en coyotes (*Canis latrans*) y mapaches (*Procyon lotor*), utilizando la IFI como método de detección. En esta zona se encontró una frecuencia de infección para coyotes del 13% y en mapaches no se evidenció ningún animal seroreactivo (22). En las últimas décadas se han realizado diversos estudios que pueden aportar al conocimiento de la circulación del género *Rickettsia* en Sudamérica, relacionadas con algunas especies de fauna silvestre macrovertebrada (tabla 1).

Tabla 1. Detección de *Rickettsia* spp. a partir garrapatas de animales silvestres.

<i>Rickettsia</i>	Especie involucrada	Vector	País	Autores	Examen
<i>Rickettsia bellii</i>	<i>D. marsupialis</i>	<i>Amblyomma humerale</i>	Brasil	(23)	PCR
<i>Rickettsia</i> sp. strain Colombianensi	<i>Iguana iguana</i>	<i>A. dissimile</i>	Colombia	(24)	PCR, qPCR
<i>Rickettsia</i> sp. strain Colombianensi	<i>Rhinella horribilis</i> y <i>R. humboldti</i>	<i>A. dissimile</i>	Colombia	(25)	PCR

<i>Rickettsia</i>	Especie involucrada	Vector	País	Autores	Examen
<i>Rickettsia</i> sp.	<i>Troglodytes aedon</i> , <i>Turdus amaurochalinus</i> , <i>Turdus rufiventris</i> , <i>C. cucullatus</i> y <i>Zonotrichia capensi</i>	<i>I. parvicinus</i>	Argentina	(26)	PCR
<i>R. parkeri</i>	<i>Coryphospinguscucullatus</i>	<i>A. tigrinum</i>	Argentina	(26)	PCR
<i>Rickettsia</i> sp.	<i>Cerdocyon thous</i> y <i>Leopardus pardalis</i>	Desconocido	Brasil	(27)	PCR, IFI
<i>R. parkeri</i>	<i>Lepus californicus</i>	<i>Dermacentor parumapertus</i>	México	(28)	PCR

Fuente: elaboración propia.

Conclusiones

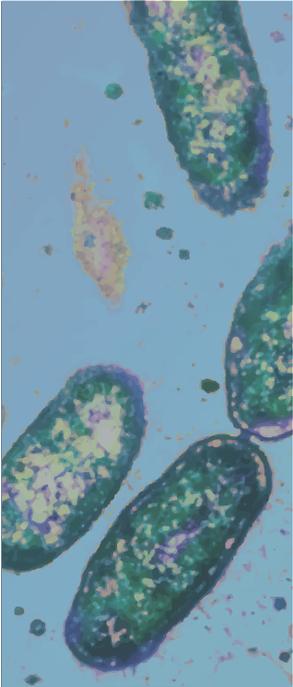
En Latinoamérica la circulación de los animales silvestres y su contacto con poblaciones humanas y animales domésticos pueden favorecer el aumento de eventos de enfermedades rickettsiales. Esto genera mayor interés en las investigaciones derivadas de sus posibles vectores y respecto a la sintomatología, tratamientos y avances en las técnicas diagnósticas. Es importante ahondar en los estudios de circulación, distribución y amplificación de estos microorganismos entendiendo que los patrones de cambio climático y la pérdida de grandes áreas naturales pueden ser el desencadenante en la explosión epidemiológica y el surgimiento de casos considerados aislados, que podrían escalar a procesos de tipo epidémico en nuevas regiones geográficas.

Referencias

1. Ruiz H., Escobedo F., Rebollar E., Barrera M. Mamíferos silvestres y sus patógenos zoonóticos. *Divers y Desarro Hum en Yucatán*. 2010;295-7.
2. Preto O., Gerais M. Rickettsiosis en las Américas [Internet]. Brasil; 2004. Recuperado de: <http://bvs1.panaftosa.org.br/local/File/textoc/Reuniao-rickett-ingl-rev.pdf>
3. Unver A., Perez M., Orellana N., Huang H., Rikihisa Y. Molecular and antigenic comparison of *Ehrlichia canis* isolates from dogs, ticks, and a human in Venezuela. *J Clin Microbiol*. 2001;39(8):2788-93.

- 
4. Elston D.M. Rickettsial skin disease: Uncommon presentations. *Clin Dermatol.* 2005;23(6):541-4.
 5. Azad A.F. Pathogenic Rickettsiae as bioterrorism agents. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007;45 Suppl 1(Suppl 1): S52-5. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17582570>.
 6. Merhej V., Angelakis E., Socolovschi C., Raoult D. Genotyping, evolution and epidemiological findings of *Rickettsia* species. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2014;25:122-37. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2014.03.014>
 7. Labruna M.B. Ecology of *Rickettsia* in South America. *Ann NY Acad Sci.* 2009;1166:156-66.
 8. La Scola B., Raoult D. Laboratory diagnosis of Rickettsioses: Current approaches to diagnosis of old and new Rickettsial diseases. *J Clin Microbiol.* 1997;35(11):2715-27.
 9. Sankar J. Rickettsial infections. *Indian J Pract Pediatr.* 2012;14(1):11-4.
 10. Bechah Y., Capo C., Mege J.L., Raoult D. Epidemic typhus. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(7):417-26.
 11. Szabó M.P.J., Labruna M.B., Pereira M.C., Duarte J.M.B. Ticks (*Acari: Ixodidae*) on wild marsh-deer (*Blastocerus dichotomus*) from Southeast Brazil: Infestations before and after habitat loss. *J Med Entomol.* 2003;40(3):268-74.
 12. Anderson J.F. The natural history of ticks. *Med Clin North Am.* 2002;86(2):205-18.
 13. Gage K.L., Burkot T.R., Eisen R.J., Hayes E.B. Climate and Vectorborne Diseases. *Am J Prev Med.* 2008;35(5):436-50.
 14. Da Silva L.J. Enfermedades transmitidas por garrapatas en humanos. Ocurrencia, distribución e impacto en salud pública, con énfasis en el estado de São Paulo. Consult OPS/OMS Expert sobre rickettsiosis en las Américas Inf Final Bras. 2004.
 15. Miranda J., Mattar S. Molecular detection of *Rickettsia bellii* and *Rickettsia* sp. strain *colombianensi* in ticks from Córdoba, Colombia. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2014;5(2):208-12. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2013.10.008>
 16. Almeida A.P., Cunha L.M., Bello A.C.P.P., da Cunha A.P., Domingues L.N., Leite R.C., et al. A novel *Rickettsia* infecting *Amblyomma dubitatum* ticks in Brazil. *Ticks Tick Borne Dis* [Internet]. 2011;2(4):209-12. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2011.08.003>
 17. Monsalve S., Mattar S., González M. Silvestres y su impacto en las enfermedades emergentes y reemergentes. *Rev MVZ Córdoba.* 2009;14(2):1762-73.
 18. Acha P.N., Szyfres B. Bacteriosis y Micosis. Zoonosis y enfermedades Transm comunes al hombre y a los Anim. 2001;(580):266-83.
- 

19. Nava S., Beati L., Labruna M.B., Cáceres A.G., Mangold A.J., Guglielmono A.A. Re-assessment of the taxonomic status of *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) with the description of three new species, *Amblyomma tonelliae* n. sp., *Amblyomma interandinum* n. sp. and *Amblyomma patinoi* n. sp., and reinstatement of *Amblyomma mixtum* Koch, 1. Ticks Tick Borne Dis [Internet]. 2014;5(3):252-76. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2013.11.004>
20. Souza C.E., Moraes-Filho J., Ogrzewalska M., Uchoa F.C., Horta M.C., Souza S.S.L., et al. Experimental infection of capybaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) by *Rickettsia rickettsii* and evaluation of the transmission of the infection to ticks *Amblyomma cajennense*. Vet Parasitol. 2009;161(1-2):116-21.
21. Horta M.C., Moraes-Filho J., Casagrande R.A., Saito T.B., Rosa S.C., Ogrzewalska M., et al. Experimental Infection of possums (*Didelphis aurita*) by *Rickettsia rickettsii* and Evaluation of the Transmission of the Infection to Ticks *Amblyomma cajennense*. Vector-Borne Zoonotic Dis. 2009;9(1):109-18.
22. Bischof R., Rogers D.G. Serologic survey of select infectious diseases in coyotes and raccoons in Nebraska. J Wildl Dis [Internet]. 2005;41(4):787-91. Recuperado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16456169%5Cnhttp://www.jwildlifedis.org/content/41/4/787.full.pdf
23. Soares H.S., Barbieri A.R.M., Martins T.F., Minervino A.H.H., de Lima J.T.R., Marcili A., et al. Ticks and rickettsial infection in the wildlife of two regions of the Brazilian Amazon. Exp Appl Acarol. 2015;65(1):125-40.
24. Miranda J., Portillo A., Oteo J.A., Mattar S. *Rickettsia* sp. strain *colombianensi* (Rickettsiales: Rickettsiaceae): a new proposed *Rickettsia* detected in *Amblyomma dissimile* (Acari: Ixodidae) from iguanas and free-living larvae ticks from vegetation. J Med Entomol [Internet]. 2012;49(4):960-5. Recuperado de: <https://academic.oup.com/jme/article-lookup/doi/10.1603/ME11195>
25. Cotes-Perdomo A., Santodomingo A., Castro L.R. Hemogregarine and Rickettsial infection in ticks of toads from northeastern Colombia. Int J Parasitol Parasites Wildl [Internet]. 2018;7(2):237-42. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.ijppaw.2018.06.003>
26. Flores F.S., Costa F.B., Nava S, Díaz L.A., Labruna M.B. Rickettsial infection in ticks infesting wild birds from two eco-regions of Argentina. Brazilian J Vet Parasitol. 2016;25(3):378-82.
27. de Sousa K.C.M., Herrera H.M., Rocha F.L., Costa F.B., Martins T.F., Labruna M.B., et al. *Rickettsia* spp. among wild mammals and their respective ectoparasites in Pantanal wetland, Brazil. Ticks Tick Borne Dis [Internet]. 2017;9(1):10-7. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.10.015>
28. Sánchez-Montes S., López-Pérez A.M., Guzmán-Cornejo C., Colunga-Salas P., Becker I., Mora J.D., et al. *Rickettsia parkeri* in *Dermacentor parumapertus* ticks, México. 2018;24(6).



11

Historia del tifus epidémico en México y una propuesta para su eliminación

Virginia E. Alcántara-Rodríguez¹

Resumen

El tifus epidémico o exantemático fue uno de las grandes flagelos de la humanidad pues modificó el curso de la historia produciendo más muertes que muchas guerras. Está estrechamente asociado a condiciones de precariedad, desastres naturales y sociales.

El tifus epidémico o exantemático es producido por *Rickettsia prowazekii*, bacteria que ha sido catalogada como agente de bioterrorismo categoría B. Es transmitido principalmente por el piojo del cuerpo vinculado a grandes epidemias con alta letalidad. Actualmente tiene una presentación de casos y brotes esporádicos principalmente en países en vía de desarrollo.

Hasta la primera mitad del siglo XX el tifus epidémico constituía un problema prioritario en México, ubicándose dentro de las 20

1. Médica especialista en Epidemiología por la Secretaría de Salud de México y los Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos. Post doctorado en Biología Molecular de Rickettsiosis en la Universidad de Galveston Texas. UTMB. Jefe de Unidad Departamental de Vigilancia Epidemiológica de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México. Correo: vealcant55@yahoo.com

primeras causas de muerte en el país y dentro de las enfermedades transmitidas por vectores, siendo superado solamente por el paludismo (1).

Palabras clave: *Rickettsia prowazekii*, tifus epidémico, *Pediculus humanus humanus*.

Introducción

La información formal e informal así como los antecedentes históricos de esta milenaria enfermedad es amplia, y México por haber sido un país ampliamente afectado por este flagelo contribuyó notablemente en la escritura de esta historia, es así que se considera importante abordar este tema. Actualmente se siguen presentando casos y brotes esporádicos en algunas regiones marginalizadas de diferentes continentes, en África por ejemplo se han presentado brotes recientes en Etiopía Ruanda y Burundi, donde en la década de los 90 se registró un brote con más de 45,000 casos (2,3). Sin embargo, en países desarrollados es una enfermedad poco frecuente, presentándose casos esporádicos principalmente en personas habitantes de calle.

Al estar restringida en la actualidad a grupos y situaciones particulares, el interés en esta patología ha decrecido, situación que es posible observar en el número limitado de publicaciones y tratados sobre el tema. A pesar de ello, estudiosos interesados en el problema consideramos que aún quedan aspectos por conocer como las manifestaciones clínicas y la letalidad que *Rickettsia prowazekii* puede producir al ser transmitida por otros vectores potenciales como garrapatas. En un estudio reciente se identificó plenamente esta bacteria en garrapatas en Nuevo León, México, hallazgo que fue precedido por un estudio serológico que reportó un porcentaje importante de muestras positivas por inmunofluorescencia indirecta (IFI) a *R. prowazekii* en pacientes con un cuadro febril compatible con dengue, diagnóstico descartado por laboratorio (4).

De igual manera es importante recordar que el tifus epidémico ocasionado por *R. prowazekii*, junto con la fiebre manchada causada por *R. rickettsii*, son las enfermedades rickettsiales más letales, llegando a presentar en algunos casos o brotes una letalidad superior al 50% cuando no existe un manejo y





tratamiento adecuado (5,6). Hasta principios del siglo pasado en México, como en todo el mundo, el tifus epidémico se consideraba una enfermedad viral similar a la fiebre tifoidea, por lo cual se nombraban indistintamente como tifus.

El cuadro clínico del tifus epidémico fue descrito por primera vez en el siglo XVI en el Mediterráneo. Se especula que se originó en Europa e incluso hay antecedentes de grandes brotes en la antigua Grecia (7). Ocasionó millones de pérdidas humanas en las batallas napoleónicas contra el imperio Ruso, donde produjo la muerte de aproximadamente 100.000 personas y a lo largo de la primera y segunda guerra mundial causó más muertes que los enfrentamientos propios de dichos acontecimientos (8,9).

Charles Nicolle, director del instituto Pasteur en Túnez, fue el primero en demostrar en 1909 que el tifus epidémico era transmitido por el piojo humano (10). El tifus era endémico en Túnez y observó que dentro del hospital no había transmisión porque los enfermos eran bañados y cambiados de ropa. Durante varios años trabajó en el modelo de transmisión del tifus epidémico por lo que ganó el premio Nobel en 1928 (11). Años más tarde, Stanislaus Von Prowazek y Henrique da Rocha-Lima descubrieron que el tifus es transmitido a través de las heces del piojo (12,13).

Prowazek murió de tifus en 1915 compartiendo su trágico final con Howard Taylor Ricketts quien falleció por esa misma causa en Ciudad de México en 1910 mientras estudiaba el tifus epidémico (tabardillo). En 1916 Henrique de Rocha-Lima logra el aislamiento de la bacteria y la nombra *Rickettsia prowazekii* en honor de estos dos grandes mártires de la ciencia (14).

Probablemente en pocos países de América Latina, con excepción de Perú, el tifus epidémico ha jugado un papel tan relevante en la historia como lo ha hecho en México (18). En otros países latinoamericanos no se conoce mucho de la problemática del tifus epidémico y la infestación de piojos debido a que hay pocos estudios especializados sobre el tema, esto sorprende si se toma en cuenta que se han reportado casos y brotes en Bolivia Colombia, Guatemala y Ecuador (19,20). Todos estos países con un importante porcentaje de población indígena en condiciones de marginalización y en donde



la infestación de piojos es frecuente. A este respecto, se tienen reportes de piojos en momias peruanas, elementos a los que se les atribuía un alto valor económico.

No existe consenso sobre si existía el tifus epidémico previo a la llegada de los españoles o si vino con éstos, tesis que aparentemente es más factible dada la gran afectación que produjo en la población indígena; por ejemplo, en 1576 en México de una población de nueve millones, dos millones fallecieron por tifus. De acuerdo a los historiadores la primera epidemia de tifus se produjo en los nueve años de la Conquista afectando a “todas las provincias y pueblos de la Nueva España” (21).

En México el tifus epidémico recibió diversos nombres como *cocolixtle* o *matlazahuatl* durante la época de la Colonia y *tabardillo* o *tabardete* en los períodos posteriores.

Se tienen documentadas epidemias de tifus epidémico en diversas regiones de México, incluyendo la Ciudad de México, en los años de 1530, 1533, 1536, 1541, 1564, 1570, 1576, 1588, 1614, 1714, 1784, 1789, 1835, 1846-47, 1848-49, 1859, 1861, 1875, 1876, 1883, 1893 y 1902-1903 (22,23,24,25). Como ejemplo de la devastación que estas epidemias causaban, en 1541 Fray Bernardino de Sahagún refiere que enterró más de mil muertos de tabardete en el barrio de Tlatelolco en la Ciudad de México.

El Dr. Jorge Fernández de Castro en su libro de Endemias y Epidemias de México en el siglo XX, menciona que la enfermedad era tan prevalente en México que un profesor de principios de siglo sugería a sus alumnos: “no pierdan el tiempo preguntándole a los pacientes si han padecido tifus, pregúntele sólo cuándo lo tuvo” (21).

En 1919 se realiza el Congreso de Tabardillo en la Ciudad de Toluca del Estado de México en donde se establece que la reacción de Weil-Felix (Proteus) es de gran valor diagnóstico, la transmisión se efectúa por las heces del piojo y su prevención se debe basar en la lucha contra este ectoparásito. Se establece en el Hospital General de México la Comisión Central para el Estudio del Tabardillo (23). En 1934 el Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda desarrolla una eficaz vacuna cultivando la *R. prowazekii* en el pulmón de ratón (24,26,27).



En 1945 en la Ciudad de México se llevó a cabo la Primera Reunión Interamericana del tifus acuñándose una moneda conmemorativa para dicho evento con los perfiles de Ricketts, Nicolle y Zinsser, personajes que visitaron y aportaron importantes conocimientos al estudio de las rickettsiosis, y en particular al tifus epidémico que, para ese momento, representaba uno de los flagelo más importante de la humanidad. En el discurso de clausura se hizo un agradecimiento a los doctores Harry Plotz, Octavio Magalhaes, Félix Veintemillas, Stanhope Bayne Jones, León Alexander Fox, J. Travassos y James S. Simmons por los aportes científicos que hicieron en esta reunión. Se rindió homenaje a los doctores S. B. Wolbach, Enrique da Rocha Lima y Hermann Mooser por sus grandes contribuciones al desarrollo de los conocimientos de las rickettsiosis. Finalmente expresaron su admiración y agradecimiento a los doctores Carlos Otero, Miguel Jiménez, Howard Taylor Ricketts, J. Lemos Monteiro, Charles Nicolle, Hans Zinsser y a todos aquellos médicos y personal sanitario que en una u otra forma sacrificaron sus vidas e intereses para el esclarecimiento de las rickettsiosis en beneficio de la humanidad (28).

Para dicha reunión se contó con el apoyo de diversas instituciones nacionales e internacionales entre estas últimas la Oficina Sanitaria Panamericana, el Instituto de Asuntos Interamericanos y la Fundación Rockefeller. Los organizadores fueron el Dr. Atilio Macchiavello, Dr. Juan Antonio Montoya y Dr. Gerardo Varela. El discurso inaugural estuvo a cargo de los doctores Manuel Martínez Báez y Dr. Miguel E. Bustamante (28).

Entre los distinguidos participantes extranjeros se encontraba el Dr. Luis Patiño Camargo quien pronunció un discurso leído en la sesión de la Academia Nacional de Medicina dedicada a la Primera Reunión Interamericana del tifus. Durante el Congreso, Patiño Camargo presentó los siguientes trabajos: Estado actual de las enfermedades tifus-exantemáticas producidas por rickettsias en Colombia, Experimento de vacunación contra enfermedades tifus-exantemáticas en Tobia y los valles de Ubaté y Anotaciones al problema de nomenclatura y clasificación producida por rickettsias. Otro de los conferencistas colombianos fue el Dr. Juan Antonio Montoya quien presentó sus trabajos Datos sobre la distribución e incidencia del tifus en Colombia e Informe preliminar sobre la vacunación antitífica en Nariño (28).



Como se mencionó previamente Howard Taylor Ricketts muere en México en 1910, como parte de su trabajo de investigación en torno al tifus epidémico Ricketts deja sus estudios: El tabardillo (tifus mexicano) La transmisión de la fiebre tífosa de México por medio del piojo blanco, y Relaciones del tifus (tabardillo) y la fiebre manchada de las Montañas Rocallosas (23, 29, 30).

Nicolle visita México en junio de 1931 e imparte diversas conferencias en la Academia Nacional de Medicina y realiza algunos experimentos con rickettsias en el extinto Instituto de Higiene (25), donde se realizaron diversos estudios sobre el tifus exantemático, entre ellos el primer trabajo experimental del tifus por el doctor Juan Gaviño quien logró transmitir el tifus a monos mexicanos y conservar el “virus” pasándolo entre cobayos. Hecho que fue corroborado por Howard Taylor Ricketts durante una de sus visitas a México (30,31).

El Dr. Gaviño fue el primero en utilizar suero de pacientes convalecientes del tifus para el tratamiento de la enfermedad, estrategia que se utilizó en epidemias en Oaxaca, Puebla y en pacientes del Hospital General de México con resultados favorables. Posteriormente, Zinsser y Castañeda siguieron esta línea de experimentos para la preparación de un suero hiperinmune en cobayos y se produjeron vacunas “murinas” que, por inmunidad cruzada, protegían contra el tifus exantemático o clásico. Se aislaron cepas de tifus de diversos sitios del país y se logró evidenciar la diferencia entre el tifus murino y el clásico (32).

Aunque previamente se realizaban diversas acciones contra el tifus, es a partir de 1942 que se inicia la utilización de antibióticos para la enfermedad y uso de insecticidas DDT al 10% contra los piojos. Así, en 1951 de forma más organizada se inicia la Campaña Nacional contra el tifus epidémico, priorizando actividades en 18 entidades federativas. Con estas medidas aplicadas, para 1964 el padecimiento se encontraba focalizado en tan sólo 8 estados. En 1969 se reportan los últimos casos y la infestación por piojos disminuye. Para 1972 el programa sólo operaba en 4 estados (27) y para los años 80 se presentaron los últimos brotes localizados en dos estados: Estado de México y Chiapas (1).

En el Estado de México se tienen registros desde 1957 sobre la gran parasitación por piojo blanco del cuerpo en las poblaciones rurales, principalmente



en zonas indígenas. En el año 1967 ocurrió un brote de tifus epidémico en la zona habitada por el pueblo mazahua de los municipios de San Felipe del Progreso y Villa Victoria, y entre diciembre de 1982 y abril de 1983 se presentó otro brote de tifus epidémico en la misma zona. A partir de entonces se reforzó el programa de prevención y control del tifus, monitoreando el índice de parasitación por piojo y aplicando DDT en polvo a las familias parasitadas de las 24 localidades en riesgo de este estado. Durante 1982, el índice de parasitación por piojo llegó al 100% en las comunidades de San Juan Cote Ejido, San Juan Cote Pueblo y San Antonio de las Huertas, municipio de San Felipe del Progreso. Durante el mismo periodo de búsqueda, en Villa Victoria, el índice de parasitación por piojo fue del 30% en Mina Vieja y Centro del Cerrillo. La elevada parasitación por piojo en estos municipios originó un brote de tifus epidémico que obligó a la aplicación de DDT en las comunidades del área con índices de parasitación por piojo humano superiores al 5% (28).

En 1983 se presentó otro brote en el Estado de México en la población indígena mazahua del Municipio de San Felipe del Progreso en la localidad de San Juan Coté con 22 casos y una defunción, la infestación de piojos del cuerpo en esta población era del 100% en 1988 del 58% y en 1990 del 15%, en 1999 osciló entre 5% y 12% (1).

En el estado de Chiapas se presentó un brote de tifus epidémico en el Municipio de Mitontic en 1983 con 33 casos y 14 defunciones, y otro en 1986 en la localidad de Oxinam con 51 casos y 9 defunciones, letalidad de 42% y 18% respectivamente (1).

De 1999 al 2002 en el estado de Sonora se analizaron, mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta, un total de 1,230 muestras de suero de pacientes con signos y síntomas de una enfermedad febril que previamente habían sido diagnosticados como dengue resultando negativas. De estos sueros, 15 (equivalentes al 1.2%) dieron resultados positivos para *R. prowazekii* (34).

En 2002, con el propósito de conocer el riesgo de transmisión de tifus epidémico, se realizó un estudio en el cual personal de salud del Estado de México recolectó el suero de 393 residentes de una zona indígena previamente tifogena. Los sueros fueron analizados en el Centro Colaborador de la OMS



de Enfermedades Tropicales de la Universidad de Texas, Departamento de Patología UTMB, a través de la técnica de inmunofluorescencia indirecta IFI- IgG *R. prowazekii*, un título de 1:64 o mayor se consideró positivo (35).

Del total de muestras 74 (equivalentes al 18%) fueron positivas con predominio del sexo masculino y mayores de edad, lo que sugería que la población joven no había tenido contacto con esta rickettsia. En dos personas mayores de 65 años se encontraron títulos de 1024 y en cuatro adultos de 45 años o más se presentaban títulos de 512. Estos hallazgos sugieren la reactivación de anticuerpos por recrudescencia (enfermedad de Brill Zinsser) la cual se puede presentar en ausencia de parasitación por piojos, pero que si se presenta en poblaciones con una elevada infestación de piojos (mayor al 5 %) puede generar un brote (35).

El tifus epidémico clínicamente tiene dos presentaciones, la infección primaria o enfermedad clásica y la recrudescencia de la infección o enfermedad de Brill-Zinsser (19, 36).

El tifus epidémico se caracteriza por fiebre elevada, confusión, obnubilación mental, cefalea intensa, mialgias y artralgias, ataque al estado general, erupción macular centrífuga, y se pueden añadir tos, estupor, delirio, alteraciones neurológicas, fotofobia y perturbaciones auditivas. Las complicaciones pueden ser respiratorias, neurológicas, auditivas y gangrena, en ocasiones las secuelas son de por vida. El cuadro clínico es más benigno en niños y niñas (37).

En 1898 N. E. Brill describió en el este de Estados Unidos una enfermedad exantemática febril que se asemejaba a las formas leves del tifus en extranjeros que habían padecido tifus epidémico muchos años antes en su país de origen, y en 1934 Zinsser emitió la hipótesis de que la enfermedad actualmente conocida como Brill-Zinsser era una forma leve de recrudescencia del tifus epidémico transmitido por piojos y postuló la persistencia de *R. prowazeki* en algún tejido, como efectivamente acontece ya que la reactivación se da generalmente en situaciones de estrés importante o deficiencia inmunitaria. El término de Brill-Zinsser fue acuñado por H. J. Mooser en 1953 y se refiere a las ocasiones en que la rickettsia, al poder permanecer en forma latente



entre 5 a 30 años después del ataque primario, se presenta en ausencia de piojos pero en contacto con poblaciones infestadas de piojo desencadenando el inicio de un brote. La reacción de Weil Félix habitualmente es negativa en los casos de enfermedad de Brill-Zinsser pues los síntomas son similares a los de tifus clásico, aunque más leves y con menor duración, las complicaciones son menores y la tasa de letalidad es baja, el exantema generalmente está ausente por lo que probablemente muchos casos de esta recrudescencia hayan pasado desapercibidos (33,35,38).

El tratamiento es a base de doxiciclina, las sulfas están totalmente contraindicadas no solo por la resistencia a este antibiótico mediado por genes, sino sobre todo por los efectos deletéreos que causa su administración en pacientes con rickettsiosis, que no pocas veces concluye en un desenlace fatal (39,40).

Se menciona también que entre otros factores de riesgo se encuentra la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la desnutrición. En México existe una prevalencia elevada de deficiencia de esta enzima en algunos grupos poblacionales, lo que contribuye a ensombrecer el pronóstico de los pacientes con esta y otras enfermedades rickettsiales (25,40,41,42).

Como medida profiláctica y partiendo de lo que se ha evidenciado previamente, es recomendable la administración de dosis suplementarias de ácido fólico en áreas endémicas y epidémicas de rickettsiosis o ante la sospecha de alguna de estas. Lo anterior obedece a que experimentos *in vitro* realizados en el departamento de patología de UTMB para dilucidar los mecanismos por los cuales las rickettsias incrementan su virulencia ante la presencia de sulfas, se encontró que el efecto deletéreo de las sulfas se contrarresta al agregar ácido fólico (40,42).

En México el diagnóstico de laboratorio del tifus se realizaba hasta los 80 y entrados los 90 por reacciones febriles de aglutinación con *Proteus vulgaris* cepa OX-19, OX2 también conocida como prueba de Weil Félix, recientemente se realiza el diagnóstico por inmunofluorescencia indirecta (IFI) considerada como “*gold standard*” para diagnóstico serológico de tifus y rickettsias en general. Un título de 1:64 es considerado el valor mínimo para diagnóstico



presuntivo de infección por rickettsias y un aumento en suero de los anticuerpos 4 veces o más en muestras tomadas con un mínimo de 2 semanas de diferencia es confirmatorio (43). A pesar de los inconvenientes y detractores de las reacciones febriles en el diagnóstico de enfermedades rickettsiales, sigue siendo una prueba útil en nuestro medio por los siguientes motivos: su gran disponibilidad en cualquier laboratorio clínico a diferencia de otras pruebas más específicas que únicamente se realizan en unos cuantos laboratorios especializados, el bajo costo y la posibilidad de ser utilizada como prueba de tamizaje en casos sospechosos a títulos por arriba de 1:160 en zonas no endémicas y títulos de 1:320 en áreas endémico epidémicas. Ahora bien, es necesario tener cuidado en la interpretación de las reacciones febriles ya que en algunas zonas geográficas como en la Península de Yucatán, México, un alto número de habitantes presenta títulos elevados para este estudio por lo cual no es útil como prueba diagnóstica, sin embargo y al otro extremo, en el norte del país en el estado de Nuevo León, en donde se realizó un estudio comparando los resultados obtenidos por reacciones febriles (títulos de 1:320 o más) hubo una muy buena correlación entre los resultados reportados por IFI producto de las pruebas realizadas en el Instituto Nacional de Diagnóstico y referencia Epidemiológica InDRE, con las muestras de sueros de los mismos pacientes.

Aunque después de los 80 sólo se han reportado brotes de tifus epidémico de forma muy esporádica en México, el último fue reportado en el estado de Sonora en 2006 con 12 casos. En 2005 en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) reportó casos esporádicos de tifus epidémico en 15 entidades federativas de las cuales 7 corresponden a estados que fueron prioritarios para la Campaña de Erradicación y Control del tifus. A inicios del 2017 el SINAVE, a través del Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica, reportaba 516 casos de fiebre manchada, 119 de tifus murino y 22 de tifus epidémico lo cual resalta la presencia y persistencia de esta patología en la actualidad (44). En 2006 ante el hallazgo fortuito de la presencia de piojo del cuerpo en población reclusa de la Ciudad de México, se llevó a cabo una campaña para su eliminación y se realizó una recolección de 296 piojos del cuerpo de prisioneros y personas habitantes de calle con el propósito de realizar una búsqueda intencionada de *Rickettsia prowazekii* u



otro patógeno. Los especímenes fueron analizados por técnicas moleculares en el Laboratorio de Rickettsiología de la Universidad de Marsella en Francia, y se halló que ningún piojo era positivo para *R. prowazekii*, y el 28,3% fueron positivos para *Bartonella quintana*. 37 reclusos y dos habitantes de calle, que equivalen al 35% del total de la muestra, tuvieron un piojo o más positivos para *B. quintana* (45).

Eliminación del tifus epidémico a través de la erradicación de su principal vector: el piojo del cuerpo

Actualmente la única enfermedad erradicada a nivel mundial es la viruela, aunque otras más inmunoprevenibles están en vías de erradicación. Hace algunos años que un grupo de estudiosos de las Rickettsiosis hemos analizado y deseado lograr la erradicación del vector *Pediculus humanus humanus* que no sólo es el principal transmisor de *Rickettsia prowazekii*, sino también de otras letales bacterias como son *Borrelia recurrentis* y *Bartonella quintana*, agentes etiológicos del tifus epidémico, la fiebre recurrente y la fiebre de las trincheras respectivamente.

El hecho de que sean transmitidas por un vector (ectoparásito) exclusivo del ser humano que a su vez está presente en un grupo de población bien definida y circunscrita como lo son las personas marginalizadas, facilita su localización y por lo tanto su control y posterior erradicación.

Lo anterior, sumado a que recientemente se logró la secuenciación del genoma del piojo del cuerpo humano y de un tipo de bacteria (*Candidatus Riesia pediculicola*) fundamental para la supervivencia del piojo, podría conducir al desarrollo de mejores técnicas de control de este ectoparásito ya que carece por naturaleza de vitamina B5 (pantotenato) por lo que alberga la bacteria simbiote arriba mencionada la cual produce dicha vitamina para ambos. Esta bacteria es sensible a los antibióticos lo cual podría ser un talón de Aquiles, pues la utilidad de agentes antibióticos contra el piojo del cuerpo humano ya se conocía, pero ahora disponemos de una base científica sólida



(46). También se podrían utilizar medios físicos como vapor caliente, frío y/o químicos como la ivermectina para su eliminación.

La siguiente imagen (figura 1) sintetiza esta propuesta presentada en diversos foros internacionales a partir del 2002 y resume la propuesta de la erradicación del piojo de cuerpo para la eliminación de tres enfermedades: tifus epidémico, fiebre de las trincheras y fiebre recurrente (47,48,49,50). Es importante enfatizar un enunciado simplista y lógico: las enfermedades transmitidas por vector tienen la misma distribución que sus vectores. Sin piojos no existen las enfermedades que transmiten, aunque no se descarta que puedan transmitirse por otros medios o vectores por eso se refiere a eliminación de estas enfermedades y en lo referente a los piojos del cuerpo se habla de erradicación como tal, es decir, la eliminación total de este ectoparásito es decir su extinción. A lo largo de la historia del ser humano han sido muchas las especies animales extinguidas, esta es una más que se propone extinguir intencionalmente al estar localizada o focalizada en grupos poblacionales muy específicos.

Como todo programa de erradicación, es importante consolidar un sistema sólido de vigilancia epidemiológica a través de la detección y registro de cualquiera de estas tres enfermedades, de igual forma debe ir acompañado de la búsqueda activa de infestación de este ectoparásito del cual ya se conoce que se encuentra principalmente en costuras y pliegues de la ropa del huésped y sólo pasa a éste para su alimentación a base de sangre.

Ahora bien, al hablar de infestación de piojo del cuerpo no podemos omitir las difíciles condiciones sociales y económicas de quienes la padecen, la dificultad que supone el acceso a dichos grupos y su reticencia al momento de participar de estudios e investigaciones, todo ello hace que la implementación de medidas constituya un gran reto por lo que resulta necesario involucrar a las autoridades respectivas y a las organizaciones sociales para que apoyen y destinen recursos para este fin.

Es importante insistir en la búsqueda de nuevos métodos para la eliminación de los piojos del cuerpo ampliando las estrategias y experimentando con técnicas que trasciendan los métodos químicos, un ejemplo de ello podría



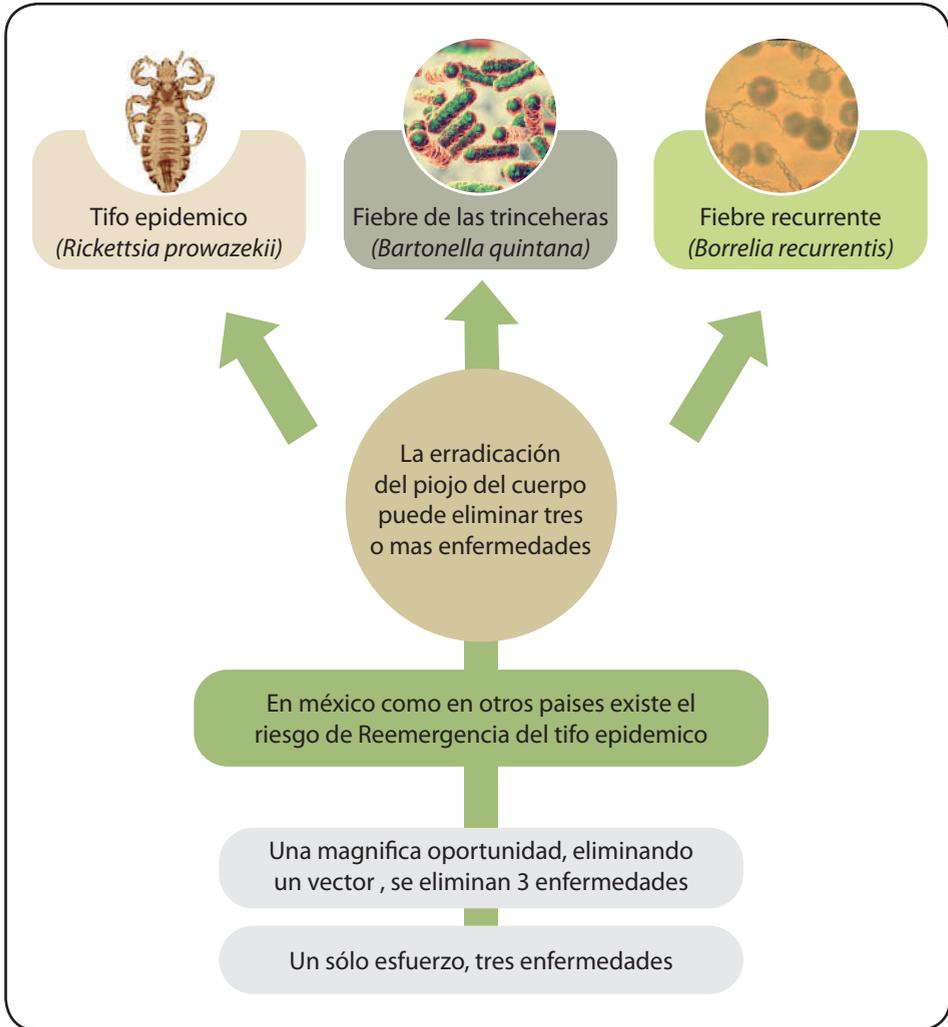


Figura 1. Síntesis de la propuesta de eliminación del tifo epidémico, la fiebre de las trincheras y la fiebre recurrente a través de la eliminación de su vector (transmisor) el piojo del cuerpo.

Fuente: elaboración propia.

ser la utilización de métodos físicos como el calor y el frío como en el caso del casco desarrollado por un grupo de investigadores de la Universidad de Querétaro que utiliza el frío para eliminar efectiva e inmediatamente los piojos de la cabeza (*Pediculus capitis*). Bajo este principio se podría desarrollar algo similar para eliminar los piojos del cuerpo.



Figura 2. Obra de técnica mixta que habla de la destrucción provocada por el tifus epidémico.

Fuente: elaboración propia.

Esta obra (figura 2), realizada con pintura acrílica y collage sobre papel, fue elaborada por su servidora Virginia E. Alcántara-Rodríguez para representar la gran devastación que ocasionó el tifus epidémico a nivel mundial y en particular en México, busca también hacer un pequeño homenaje a las grandes figuras mexicanas que fallecieron por esta causa como Sor Juana Inés de la Cruz “la décima musa”, Ignacio Zaragoza, militar mexicano héroe de la Batalla de Puebla del 5 de mayo de 1862 que derrotó al ejército francés considerado en su momento el mejor del mundo y a la gente del pueblo que también padeció o falleció por esta devastadora enfermedad, como mis tías abuelas originarias de un pequeño pueblo de Michoacán que a principios del siglo XX fallecieron el mismo día a causa del tifus. Al final, y tal como afirma el dramaturgo francés Edouard Bourdet, “La historia de la humanidad es la historia de los mártires”.

Conclusiones

La historia de esta milenaria enfermedad continuará escribiéndose ante los nuevos hallazgos como la secuenciación genómica de su principal vector *Pediculus humanus humanus*, la codependencia con su bacteria simbiote y la reciente confirmación de nuevos vectores potenciales (garrapatas) de *Rickettsia prowazekii*. Está pendiente analizar las diferencias y severidad de las manifestaciones clínicas de acuerdo al vector transmisor de esta rickettsia, considerando que en los Estados Unidos los casos de tifus epidémicos transmitidos por los ectoparásitos de la ardilla voladora no fallecen, a diferencia de lo que ocurre con el tifus transmitido por piojos que presentan alta letalidad. Es necesario considerar las diferencias que podría haber en cuanto al estado nutricional y facilidad de acceso a los servicios de salud entre los diferentes grupos poblacionales y valorar el potencial impacto benéfico del consumo de ácido fólico suplementario en poblaciones expuestas a las diversas rickettsiosis con énfasis en las más letales.

Esta capítulo de la historia no habrá concluido mientras se sigan encontrando y reportando casos o brotes de tifus epidémico. Hay que continuar con la búsqueda de otros potenciales vectores y reservorios de *R. prowazekii* y lograr finalmente la erradicación de su principal vector el piojo del cuerpo.

Referencias

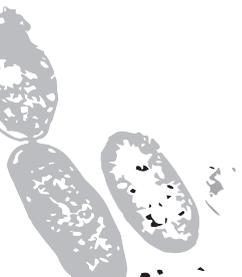
1. Alcántara V. El riesgo de reemergencia del tifus epidémico. Boletín de Epidemiología México 2006;13(23).2. Recuperado de:<http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2006/sem13/pdf/edit1306.pdf>
2. Weekly Epidemiological Record. 1997; No. 21. Recuperado de: www.who.int/media-centre/factsheets/fs162/en/
3. Raoult D., Ndiokubwayo J.B., Tissot-Dupont H., Roux V., Faugere B., Abegbinni R., et al. Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. *Lancet*. 1998; 352(9125):353-358.
4. Medina-Sánchez A., Bouyer D.H., Alcántara-Rodríguez V., et al. Detection of a Typhus Group *Rickettsia* in *Amblyomma* Ticks in the State of Nuevo Leon, Mexico. *Annals of Academy of Sciences of New York*. Marzo 29 2006. Recuperado de:<https://doi.org/10.1196/annals.1355.052>

5. Medina de la Garza C.E. Howard Taylor Ricketts y el tifus epidémico en México. *Boletín epidemiológico. Medicina Universitaria* 1999;1:149-52.
6. Mercado A.H. Tifus Transmitido por Piojos. Documento Técnico No.2 SSA. México. 1979;81-82.
7. Raoult D, Parola P. *Rickettsial diseases* New York, London; 2008; 37-38,51,97-98.
8. Raoult D., Dutour O., Houhamdi L., Jankauskas R., Fournier P.E., Ardagna Y., et al. Evidence for louse-transmitted diseases in soldiers of Napoleon's Grand Army in Vilnius. *Journal of Infectious Diseases* 2006;193(1):112-120.
9. Patterson K.D. Typhus and its control in Russia, 1870- 1940. *Medical History* 1993;37(4):361-381.
10. Nicolle C., Comte C., Conseil E. Transmission expérimentale du typhus exanthématique par le pou de corps. *Comptes Rendus Académie des Sciences* 1909;149:486-489.
11. Epónimos médicos. Charles Jules Henry Nicolle (1866-1936). Recuperado de: <https://www.historiadelamedicina.org/nicolle.html>
12. Gross L. How Charles Nicolle of the Pasteur Institute discovered that epidemic typhus is transmitted by lice: reminiscences from my years at the Pasteur Institute in Paris. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996;93:10539-10540.
13. Andersson J.O., Andersson S.G. A century of typhus, lice and *Rickettsia*. *Research in Microbiology* 2000;151(2):143-150.
14. Castañeda M. Homenaje a Howard Ricketts. *Gaceta Médica de México*. 1972;104(4).
15. Reynolds M., Krebs J.W., Corner J.A., Sumner J.W., Rushton T.C., López C.E., et al. Flying Squirrel-Associated Typhus Fever, United States. *Emerg Infect Dis*. 2003. Oct; 9(10): 1341-1343.
16. Boezman F.M. Experimental infection of ectoparasites artropodes with *R. prowazekii* and transmission to flying squirrels. *Am J Trop Med Hyg*. 1981;30:253-63.
17. Gaona S., y cols. Ampliación y Confirmación de la Distribución de la Ardilla Voladora. *Glaucomys volans goldmani*. *Vertebrata Mexicana* No 8: 9-15 Marzo 2000.
18. Morón C.C., y cols. Tifus exantemático: Enfermedad Reemergente en Perú. *Rev Med Exp* 1999; XV (1-2) 5 1.
19. Chin J. Control de las enfermedades transmisibles. *Publicación científica y técnica* 581. Organización Panamericana de la Salud. Decimoséptima edición 2001.
20. Faccini-Martínez A., Botero-García C.A., Hidalgo M. Review Contributions to Rickettsioses Research in Colombia (1917-1943) Luis B. Patiño Camargo. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 2016;58:33 <http://dx.doi.org/10.1590/s1678-9946201658033>

- 
21. Fernández de C.J., Fernández de C.H. Endemias y Epidemias de México en el Siglo xx. Capítulo 6. tifus y otras rickettsiosis. 43-48.
 22. Fernández de C.F. El tifus en México antes de Zinsser. Ensayos sobre la historia de las Epidemias en México. IMSS -Tomo I. 127-134.
 23. Martínez-Mendoza M. Boletín de Epidemiología México. 2005;42(22).
 24. Cooper D.B. Las Epidemias en la Ciudad de México 1761-1813. Colección Salud y Seguridad Social. Serie Historia. Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS. 1980; Capítulo III 71-90.
 25. Márquez-Morfín L. La Desigualdad ante la muerte en la Ciudad de México (1813-1833). El tifus y el Cólera. Siglo XXI México 1994. 215-244.
 26. Gómez-Ortiz M.E., Alvarado-Alemán F.J. Maximiliano Ruiz Castañeda 1892-1992 obra científica selecta. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. InDRE, Secretaría de Salud; 4-117.
 27. Márquez-Monter H. Anecdóticos con el Doctor Maximiliano Ruiz Castañeda; Gaceta Médica de México. 1995;131(1): 465-467.
 28. Primera Reunión Interamericana del tifus. México DF: Imprenta Nuevo Mundo; 1947. 1-453.
 29. Ricketts H.T. A micro-organism which apparently has a specific relationship to Rocky Mountain spotted fever. JAMA. 1909.
 30. Saucedo-Fuentes R. Dr. Howard Taylor Ricketts, su vida y su obra. Biblioteca del Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS. capítulo III 40-59.
 31. Martínez-Báez M. Recuerdo de Charles Nicolle del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, Salud Pública de México. Época V. Volumen IX número 2. 1967;9(2).
 32. Varela G. Contribuciones del Instituto de Higiene al estudio del tifus Exantemático. Gaceta Médica de México, Tomo LXXXVI, No. 3 217-221.
 33. Subsecretaría de Salubridad. Dirección General de Epidemiología. Tifus Transmitido por Piojos. 1979. Documento Técnico No. 2.
 34. Cabrera A. Morbi-mortalidad de las Rickettsiosis en México 2002-2011. Perspectiva a Nivel Nacional, en un Estado Endémico Sonora México. Instituto Nacional de Salud Pública. 2013. 23-31.
 35. Alcántara V.E., Gallardo E., Chao H., Walker D. Typhus Group Rickettsiae Antibodies in Rural Mexico. Emerging Infectious Diseases www.cdc.gov/eid. Vol. 10, No. 3, March 2004.
 36. Cowan G. Rickettsial diseases: the typhus group of fevers—a review. Postgrad Med J 2000; 76: 269-72. 12 Gelston AL, Jones TC. Typhus fever: report of an epidemic in New York city in 1847. J Infect Dis 1977; 136: 813.

37. Cowan G.O. Rickettsial infections. En: Manson's tropical diseases. Editorial W.S. Saunders. 21a edición, 2004. p. 891-906. 5.
38. Eremeeva M.E., Balayeva N.M., Raoult D. Serological response of patients suffering from primary and recrudescent typhus: comparison of complement fixation reaction, Weil-Felix test, microimmunofluorescence, and immunoblotting. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1994; 1: 318-24.
39. Topping NH. Experimental Rocky Mountain spotted fever and endemic typhus treated with prontosil or sulfapyridine. *Pub Health Rep.* 1939;54(26):1143-7. [PMCID:PMC1995921]
40. Alcántara V.E., Donald-Bouyer H., Valbuena G., Feng H., Walker D.H. The effect of treatment of rickettsial infection with sulfamethoxazole. International Conference on *Rickettsiae* and Rickettsial Diseases. ASR Conference 2002. Medical Faculty, Korotkova 2 Ljubljana, Slovenia.
41. García-Magallanes N., Romo-Martínez E., Luque-Ortega F., Torres-Duarte M., Arámbula-Meraz E. Panorama de la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en México. *Revista Iberoamericana de Ciencias.* Vol 1 No 2: 31-42.
42. Molina del Villar A. El tifus en la ciudad de México en tiempos de la Revolución Mexicana, 1913-1916. Ciudad de México 2015. *Hist. Mex.* Vol.64 no.3
43. Alcántara-Rodríguez V., Rodríguez-Rangel F. Reflexiones al Programa de Prevención y Control de Fiebre Manchada al norte de México. *Revista Biomédica Universidad Autónoma de Yucatán.* 2015; Volumen 26 Suplemento 1. Recuperado de: <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb1526S19.pdf>
43. Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2002. Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector. Secretaría de Salud. México.
44. Navarro-Álvarez O. Curso de Introducción a Responsables Estatales de Zoonosis de Nuevo Ingreso: Rickettsiosis. CENAPRESE 27 - 3 marzo 2017.
45. Alcántara V.E., Rolain J.M., Eduardo A.G., Raul M.J., Raoul D. Molecular detection of *Bartonella quintana* in human body lice from Mexico City. *Clinical Microbiology and Infection.* 2009; Vol 15 Issue Supplement. 93-94.
46. Pittendrigh B., Ewen F., et al. Genome Sequences of the Human Body Louse and its Primary Endosymbiont Provides Insights into the Permanent Parasitic Lifestyle. 2010. *Proceedings of the National Academy of Sciences.*
47. Propuesta de Erradicación Mundial del Piojo del Cuerpo para la Eliminación de Cuatro Enfermedades. Presentado en la Reunión de Especialistas de Rickettsiosis en las Américas convocado por la OPS-OMS y realizado del 18 y 19 de septiembre del 2004. Ouro Preto, Minas Gerais. Brasil.

- 
48. Eradication of the body louse for the elimination of three illnesses: the Mexican pilot project. Presentado en el Centenario de la Royal Sociedad de Medicina Tropical e Higiene de Londres 1907-2007 realizado del 13 al 15 de septiembre 2007 en el Queen Elizabeth II Conference Centre, London, UK.
49. Alcántara-Rodríguez V. Propuesta para la erradicación mundial del piojo del cuerpo, para la eliminación de tres enfermedades. iniciando un modelo latinoamericano. Revista Biomédica de la Universidad Autónoma de Yucatán. 2015; Vol 26 Suplemento.



12

Historia de la rickettsiosis en Colombia

Lady Mariuxi Ávila-Aguirre¹, Heidy Carolina Martínez-Díaz²,
Paola Betancourt-Ruiz³ y Marilyn Hidalgo⁴

Grupo de Enfermedades Infecciosas, Pontificia Universidad
Javeriana.

Resumen

Las rickettsiosis son enfermedades de origen zoonótico causadas por bacterias del género *Rickettsia* y *Orientia* pertenecientes a la familia Rickettsiaceae. Las rickettsias son responsables de cuadros clínicos que cursan con signos y síntomas inespecíficos y su severidad varía de acuerdo a la especie involucrada, la característica principal es el inicio súbito de fiebre superior a 38°C acompañada de cefalea intensa, malestar general, postración, y en la mayoría de los casos exantema maculo-papular. Las rickettsiosis son transmitidas por artrópodos hematófagos como garrapatas, pulgas, piojos y ácaros relacionados con enfermedades como: Fiebre manchada de las montañas rocosas, tifus murino, tifus epidémico y viruela rickettsial respectivamente. En la actualidad se cuenta con métodos diagnósticos directos e indirectos útiles para la identificación del microorganismo, entre ellos, la inmunofluorescencia indirecta (IFI) es considerada como la prueba de oro por su sensibilidad, especificidad y rapidez.

1. Licenciada en Laboratorio Clínico, Esp. Microbiología Médica.
2. Bacterióloga y Laboratorista Clínica.M.Sc Microbiología. PhD(c).
3. Microbióloga Industrial y Bacterióloga, estudiante de Maestría
4. Bacterióloga y Laboratorista Clínica., M.Sc, PhD

En Colombia el pionero del estudio de las enfermedades rickettsiales fue el Doctor Luis Patiño Camargo en 1937, al reportar el primer síndrome febril causado por *Rickettsia rickettsii* en el municipio de Tobia, Cundinamarca, llamado “fiebre de Tobia”.

Estas enfermedades han causado varios brotes letales en el noroeste y centro del país, y en la última década se han reportado varios estudios de alta prevalencia de rickettsiosis en diferentes zonas de Colombia.

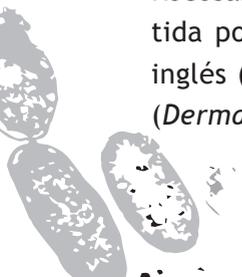
Palabras clave: rickettsiosis, zoonosis, Colombia, síndrome febril, artrópodos.

Introducción

El género *Rickettsia* está constituido por diferentes especies de bacterias Gram negativas intracelulares obligadas, de morfología variada, bacilares o cocoidales, enmarcadas dentro de la familia Rickettsiaceae que además incluye el género *Orientia* (1). Miden aproximadamente 0.8 a 2.0 µm de largo y 0.3 a 0.5 µm de ancho, con pared celular constituida por peptidoglucano y lipopolisacáridos de acuerdo a la especie, y cuentan con capacidad de reproducción tanto en el núcleo como en el citoplasma de la célula infectada (2,3).

Las rickettsiosis son enfermedades de origen zoonótico causadas por bacterias de los géneros *Rickettsia* y *Orientia* (4). Las rickettsias son transmitidas por ectoparásitos como: garrapatas, pulgas, piojos y ácaros (5) e infectan principalmente células endoteliales afectando la permeabilidad de los capilares sanguíneos, ocasionando neumonitis intersticial, miopericarditis, lesiones vasculíticas cutáneas, meningitis linfocitaria y afección renal y hepática (1,4).

Anteriormente las especies del género *Rickettsia* se encontraban clasificadas en dos grupos, en primer lugar el Grupo de las Fiebres Manchadas (GFM) conformado por *R. conorii*: agente causal de la fiebre botonosa mediterránea; *R. rickettsii*: agente causal de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR); *R. felis*: agente causal de la Fiebre manchada transmitida por pulgas; *R. slovaca*: agente causal de TIBOLA por sus siglas en inglés (tick-borne lymphadenopathy) o DEBONEL por sus siglas en inglés (*Derma-centor*-borne necrosis erythema and lymphadenopathy) y *R. akari*:





agente causal de la viruela rickettsial. El segundo es el grupo del Tifo (GT) conformado por *R. prowazekii*: agente del tifus epidémico; *R. typhi*: agente del tifus endémico y *Orientia tsutsugamushi*: agente causal de la Fiebre Tsutsugamushi o fiebre de los matorrales (2). Actualmente la clasificación más utilizada divide las especies en cuatro grupos de acuerdo con sus características genómicas: GFM conformado por: *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. parkeri* y otras especies de *Rickettsia* transmitidas por garrapatas; GT conformado por *R. prowazekii* y *R. typhi* transmitidas por piojos y pulgas respectivamente; el grupo ancestral (GA) conformado por: *R. bellii* y *R. canadensis* caracterizadas por no ser patógenas para el humano y ser transmitidas por garrapatas y finalmente, el grupo transicional (GTR) conformado por *R. akari*, *R. australis* y *R. felis* (6,7). Estos patógenos son responsables de cuadros clínicos que varían en severidad dependiendo de la especie infectante, por lo general los signos y síntomas son fiebre de comienzo súbito con cefalea intensa, malestar general, postración, y en la mayoría de los casos un exantema característico que va desde un exantema maculo-papular o papulo-vesicular leve a cuadros petequiales intensos acompañados o no de una escara de inoculación (1,2).

Los estudios paraclínicos revelan trombocitopenia, leucopenia o leucocitosis, aumento moderado en las transaminasas hepáticas y de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, entre otros, sin que exista ninguna determinación bioquímica o hematológica específica de rickettsiosis (5,6). El diagnóstico se realiza generalmente mediante la detección de anticuerpos IgM e IgG en muestras pareadas de suero en fase aguda y en fase convaleciente por inmunofluorescencia indirecta (IFI), siendo esta el estándar de oro por su sensibilidad, especificidad y rapidez. El cultivo de estas bacterias solo es posible en laboratorios especializados donde se realizan cultivos celulares, sin embargo, las técnicas moleculares como PCR y secuenciación son utilizadas como un instrumento valioso para la detección e identificación del agente etiológico de las rickettsiosis en distintos tipos de muestras (sangre, biopsias cutáneas, LCR, exudados, raspado de escaras, etc.) (2).

En Colombia el Doctor Luis Patiño Camargo fue pionero en el estudio de las Rickettsiosis aportando la descripción clínica y epidemiológica de la fiebre de Tobia en 1935 y el aislamiento de *R. rickettsii* como su agente etiológico (4).



Después de un silencio epidemiológico de 70 años, se retomó la búsqueda en la misma región y se evidenció la presencia de *R. rickettsii* en estudio *post mortem* de un paciente con síndrome febril agudo (8) y altas prevalencias de rickettsiosis, adicionalmente en la última década se suscitaron tres brotes en la región noroccidental de Antioquia y en un municipio limítrofe de Córdoba, en los municipios de Necoclí, Antioquia (9), Los Córdoba, Córdoba (10) y Turbo, Antioquia (11) identificándose *R. rickettsii* como el agente causal.

A lo largo este capítulo se presenta una revisión general de las rickettsiosis en Colombia basada en estudios de aporte científico y de seroprevalencia entre los años 2008 y 2017.

Epidemiología

Las rickettsiosis constituyen un grupo de enfermedades zoonóticas de distribución geográfica mundial encontradas en Asia, África, Europa y América. En España y Portugal han sido reportadas más de 10 especies de *Rickettsia*: *R. conorii*, *R. helvetica*, *R. monacensis*, *R. felis*, *R. slovacica*, *R. raoultii*, *R. sibirica*, *R. aeschlimannii*, *R. typhi*, *R. prowazekii*, *R. rioja* y *R. massiliae*, de las cuales solamente *R. prowazekii*, *R. typhi*, *R. felis* y *R. massiliae* han sido documentadas en Latinoamérica (12).

Entre los años de 1984 al 2005 se identificaron a nivel mundial por lo menos 11 especies de *Rickettsia* como agentes emergentes de rickettsiosis transmitidas por garrapatas (13,14). En Estados Unidos (Carolina del norte, Oklahoma, Arkansas, Tennessee y Missouri) la FMMR representa más del 60% de los casos de las enfermedades transmitidas por garrapatas (15). En 1983 la FMMR produjo 224 muertes (16), y en los años 2012 y 2013 ocurrieron más de 250 casos y 19 muertes en el estado de Arizona (15).

En Latinoamérica 8 especies han sido asociadas a enfermedades humanas: *R. rickettsii* en México, Costa Rica, Panamá, Colombia, Brasil y Argentina (8,12,17-21); *R. prowazekii* en Argentina, Bolivia, Colombia, Chile, Ecuador, Guatemala, México y Perú (12,22-27); *R. typhi* en Brasil, Colombia, Guatemala, México, Panamá y Puerto Rico (12,27-30); *R. felis* en México y Brasil (12,31,32); *R. parkeri* en Brasil, Uruguay y Argentina (12,33-35); *R. africae*



en las Antillas menores (12,36); *R. akari* en Costa Rica y México (12,23,37), y finalmente *R. massiliae* en Argentina (12,38).

En 1920 Brasil reportó la infección por *R. rickettsii* conocida como Fiebre Maculosa Brasileña (BSF: Brazilian Spotted Fever) transmitida por *Amblyomma cajennense* (14), siendo el primer país de Latinoamérica en dar cuenta de esta infección. Datos históricos revelan brotes de BSF en el estado de Minas Gerais en 1984, 1992, 1995 y 2000 (39); en el Estado de São Paulo entre los años 1988-1997 se confirmaron 25 casos en 6 municipios y 255 distribuidos en 54 municipalidades (19); en los años 1997 al 2009 se confirmaron 808 casos de BSF con una tasa de mortalidad entre 20% y 30% resaltando la tendencia de urbanización de la enfermedad (40).

En Uruguay también se reportaron varios casos de Fiebre Manchada transmitida por garrapatas en 1990, en Argentina se diagnosticaron infecciones por *Rickettsia* del GFM en 1999 (13), en Perú entre 1985-1999 se notificaron casos de infección por *Rickettsia* del GT en Ancash, Arequipa, Cuzco, Huanuco, Piura, Puno y en la sierra sur en Apurímac y Ayacucho (16), haciendo de éste el país que reporta más del 50% de los casos de tifo exantemático a nivel mundial (41).

En Colombia el Doctor Patiño describió clínica y epidemiológicamente el Tifus exantemático en Bogotá entre 1918 y 1922 (42), la fiebre de Tobia, y aisló *R. rickettsii* como su agente etiológico en 1941 (43). Después de un silencio epidemiológico aproximado de 70 años, se reanudó el interés por estas enfermedades con la descripción de múltiples brotes de alta letalidad por *R. rickettsii* durante el periodo 2003-2008 en el centro del país en el departamento de Cundinamarca(44) y el noroccidente colombiano en los departamentos de Córdoba y Antioquia (8-11,45). Hasta la fecha se han llevado a cabo diversos estudios epidemiológicos tanto en el área de las rickettsiosis transmitidas por garrapatas como las transmitidas por pulgas, se ha caracterizado molecularmente *R. belli* y la especie sugerida como *Candidatus R. colombianensi* en garrapatas del departamento de Córdoba (46,47), se ha producido el reconocimiento de las rickettsiosis como parte de la etiología del síndrome febril agudo inespecífico en el Urabá antioqueño y en el municipio de Villeta, Cundinamarca (8,48-51), y el reconocimiento del



norte del departamento de Caldas como zona endémica para las rickettsiosis transmitidas por pulgas (52-54).

Actualmente las enfermedades rickettsiales transmitidas por garrapatas no son de notificación obligatoria ni cuentan con un protocolo de vigilancia epidemiológica a pesar de haber causado varios brotes letales en el noroeste y centro del país, con una tasa de letalidad entre 26% y 75% (55). Se han reportado brotes de rickettsiosis del GFM en varios municipios del país, el primero ocurrido en 2006 en un grupo de soldados y algunos civiles de Necoclí, Antioquia, donde 5 de 14 individuos que cumplieron con la definición de caso fallecieron (9). Aproximadamente un año después, en 2007, ocurrieron seis casos fatales en pacientes con síndromes febriles de etiología desconocida de una zona rural del municipio de Los Córdoba (10, 23). Finalmente, en 2008 en el municipio de Turbo, Antioquia, se diagnosticó un síndrome febril hemorrágico con desenlace fatal en cuatro de las 15 personas que cumplieron con la definición del caso (11); todos estos brotes ocurrieron en pueblos vecinos en el noroeste de la costa caribe colombiana y en todos se confirmó *R. rickettsii* como agente causal.

En el 2013 se confirmó rickettsiosis en el 2.7% de los casos de un grupo 220 de pacientes con síndrome febril no palúdico de tres municipios del Urabá Antioqueño (48). En el 2017 se reportó el caso de una menor de 8 años que presentó fiebre con tres días de evolución, exantema de tipo macular en pies y manos con extensión al tronco, hepatomegalia, dolor abdominal y sin respuesta positiva a antipiréticos. El diagnóstico para rickettsiosis fue confirmado por el aumento en el título de anticuerpos en fase convaleciente (56).

Antecedentes históricos

Tifus epidémico

Fue descrito por primera vez en el siglo XVI en el Mediterráneo y según varios historiadores el tifus se inició en Europa durante la primera centuria llegando a la Península Ibérica en 1400 y llegando a América con los conquistadores. En las batallas napoleónicas contra el imperio ruso produjo la muerte de





aproximadamente 100.000 personas (57) y causó de más de 30 millones de casos y 3 millones de muertes en la Primera Guerra Mundial (58). Durante la primera y segunda guerra mundial el tifus se difundió por Europa, el norte de África y las Islas del Pacífico ocasionando grandes pérdidas humanas (57). Con el descubrimiento de un nuevo reservorio de las rickettsias como las ardillas voladoras (*Glaucomys volans*) se planteó una nueva hipótesis, la cual menciona que el tifus epidémico fuera introducido en Europa durante los inicios de 1500 como una infección latente en un conquistador regresando del nuevo mundo, por lo que los historiadores mencionan que los nativos americanos podrían haberse infectado por contacto con ardillas voladoras, sin embargo, esta teoría no está explícitamente definida (16,57).

En 1909 el doctor Charles Nicolle, director del instituto Pasteur en Túnez, fue el primero en demostrar que el tifus epidémico era transmitido por el piojo humano, hallazgo que le otorgaría el premio Nobel en 1928. Años más tarde Stanislaus Von Prowazek y H. Rocha-Lima descubren que el tifus es transmitido a través de las heces del piojo más que por su picadura. En 1910 de forma infortunada Ricketts y tres años más tarde el bacteriólogo Stanislaus Von Prowazek mueren a causa de tifus epidémico mientras intentaban aislar el agente etiológico durante sus investigaciones en México (16,59). En 1916 en honor a los dos investigadores (*Ricketts y Prowazek*) y a sus importantes estudios de estas enfermedades, el microbiólogo brasileño Henrique-Lima, después de aislar el microorganismo causante del tifus transmitido por piojos, le dio el nombre de *Rickettsia prowazekii* (59). Más tarde entre diciembre de 1995 y enero de 1996 se evidenciaron brotes en la cárcel de Ngozi en Burundi, África, confirmándose la presencia de anticuerpos contra *R. prowazekii* en nueve de ellos. Ese brote se destacó en África del este en campos de refugiados de Rwanda, Burundi y Zaire, también al final de la década se focalizó en lugares como Rusia en 1997 y Perú en 1998. Además de la presentación de casos esporádicos en el norte del África y Francia (16,57).

En Colombia, según los relatos históricos en el año de 1630 se presenció una devastadora epidemia llamada Peste de Santos Gil de tipo tifus también denominada tabardillo, sustituido en algunos departamentos por el Tifo negro, en Antioquia y Cauca se conoció como tabardillo dormido y tabardillo con desvarío. Esta epidemia causó una elevada mortalidad y se estima que



aproximadamente cuatro quintas partes de los indígenas de la Sabana de Bogotá y los altiplanos andinos fallecieron. Dicha epidemia duró de 1630 a 1633 y durante el periodo de las guerras civiles. Años más tarde se registran epidemias parciales entre 1860 y 1888 asociadas con la tifoidea según estudios de Boshell, Muñoz y Rodríguez de 1885 a 1889. Posteriormente se presentó la devastadora epidemia en la guerra de los mil días en 1899 que se recuerda con el nombre de tifo de la guerra (42,60).

Las enfermedades tifoideas (fiebre tifoidea y tifus epidémico) por su diagnóstico difícil han sido bastante argumentadas por los médicos colombianos desde 1630, por lo que se cree indispensable el perfeccionamiento de los métodos de investigación para resolver el problema (60). En el año de 1901 el profesor colombiano Dr. Lombana-Barreneche propuso que la fiebre tifoidea era la única en la ciudad (27) y el profesor Edmundo Rico en su lección inaugural de la cátedra de la Clínica Médica sostuvo la misma tesis del profesor Lombana. En 1902 se suprimió de las estadísticas oficiales quedando como único sostenedor de la existencia del tifus exantemático el profesor Carlos Esguerra, haciendo conocer el diagnóstico diferencial de las dos entidades Tifoidea y Tifus. Entre 1917 y 1922 el doctor Luis Benigno Patiño Camargo experimentalmente hizo evidencia de la presencia de tifus epidémico en Bogotá refutando la teoría del Dr. Lombana (60). En 1940 Patiño evidenció algunos casos de enfermedad y defunciones provocados por piojos del cuerpo y de la cabeza en pacientes que viven en condiciones precarias y algunos casos en funcionarios públicos procedentes de áreas rurales. Él aisló el “virus” del tifo con actividad en curies validando así los registros históricos (14,61). Los hallazgos de grado más relevantes del Dr. Patiño con respecto al tifus son:

- Descripción diagnóstica de 67 casos clínicos compatibles con la enfermedad tifoidea en Bogotá desde 1918 hasta 1922 (basado en hemocultivos negativos a *Salmonella typhi* y reacción febril típica en curies inoculados con sangre y/o *Pediculus vestimenta* de pacientes).
- Descripción clínica del tifus epidémico en Bogotá.
- La descripción histopatológica del hallazgo de un paciente que murió con un diagnóstico de tifus epidémico.

- Entre los años de 1940 y 1941 nuevamente se evidenciaron casos de tifus epidémico en Bogotá gracias al diagnóstico presuntivo de fiebre tifoidea y sarampión. En este periodo de tiempo se revelaron 20 casos positivos de tipo tifo epidémico, entre los que se presentaron 3 defunciones. Los casos fueron confirmados mediante aglutinaciones con cepas de bacilos *Proteus OX19* Weil-Félix títulos de 1:320 a 1:1024, por estudio de piojos e inoculaciones, inoculación de sangre del paciente a curies, inoculación intraperitoneal en curies del triturado de piojos humanos de la cabeza, del cuerpo y del cerebro del cadáver. Dichas pruebas se verificaron en la sección bacteriológica del Instituto Lleras, la dirección del Laboratorio Santiago Samper del Hospital San Juan de Dios y del Hospital de la Misericordia (60).

R. prowazekii

Agente causal del tifus epidémico, entra en la microcirculación y las células endoteliales y una vez dentro de la célula *R. prowazekii* escapa del fagosoma y se multiplica en el citoplasma, rara vez ingresa al núcleo ya que carece de la movilidad dirigida basada en actina, puede multiplicarse dentro de la célula endotelial hasta que estalla liberando los contenidos en el espacio extracelular (62).

El piojo del cuerpo humano (*Pediculus humanus*) es el vector principal de *R. prowazekii*. Este piojo suele abandonar al paciente con fiebre y buscar otro hospedero, lo que representa un factor importante en la transmisión del tifus y en la propagación de una epidemia en una población susceptible. Las rickettsias se multiplican dentro del epitelio intestinal y se liberan en gran número en las heces por lo que la infección es transmitida por contaminación en la zona de la picadura con las heces del piojo, siendo fatal también para el vector ya que muere dentro de las dos semanas de ingerir la sangre infectada (58,63).

Rickettsiosis transmitidas por pulgas

Según los historiadores el tifus murino (también llamado tifus endémico) fue descrito por primera vez en la plaga de Atenas; luego durante la conquis-

ta de Granada en el siglo XIII (bajo el nombre tabardillo); posteriormente se diseminó de Chipre a la Nueva España provocando una elevada tasa de mortalidad en 1530; siglos después durante las Guerras Napoleónicas de 1812 un brote mató a 700.000 personas y se diseminó por Europa durante la primera Guerra Mundial y a Rusia durante la Revolución Bolchevique (64). Su descripción clínica fue realizada por Paullin en Atlanta en 1913, luego Neil estudió la enfermedad en cobayos los cuales desarrollaban manifestaciones clínicas de la enfermedad después de una inyección intraperitoneal de sangre de pacientes infectados con tifus (16). Más tarde en 1920 Mooser realizó estudios que llevaron a la diferenciación entre tifo endémico y epidémico, en esa misma década el epidemiólogo Maxcy sugirió que la transmisión de tifo endémico a los humanos se daba a través de la picadura de la pulga *Xenopsylla cheopis* (16,64), esto fue corroborado después por Mooser y colaboradores quienes demostraron que el vector de la enfermedad eran las pulgas y los reservorios los roedores sinantrópicos (65). Debido a la alta prevalencia de tifus murino en algunos lugares de Estados Unidos, para la segunda mitad del siglo XX se implementaron programas de control de roedores lo que disminuyó considerablemente la incidencia de esta enfermedad, promoviendo con esto el control de vectores y hospederos de este tipo de enfermedades. En 1932 se describió en Grecia y Palestina y entre 1933 y 1936 se identificó por la reacción de Weil Félix y cultivo animal en Túnez (16).

En Colombia la primera observación sucedió en Bogotá en 1941 por el Dr. Luis Patiño Camargo en el Hospital San Juan de Dios en un paciente aserrador de una empresa maderera a quien, por sus características clínicas (signos, síntomas y algunos matices de erupción), el Dr. Patiño le confirmó la sospecha con resultados experimentales: inoculación a cobayos a partir de la sangre del paciente y de los cerebros emulsionados y triturados de especímenes de *Rattus rattus-alexandrinus* y de *Rattus norvegicus-decumanos* recolectados de la misma empresa, así como 61 pulgas (*Nosopsylla fasciatus* y *segnis*) extraídas de las ratas. Con ello, Patiño logró aislar lo que denominó virus orquíutico en el paciente, ratas y pulgas, afirmando la presencia de tifus murino orquíutico transmitido por pulgas. Más tarde en el año de 1942 se reveló el segundo caso de tifo endémico murino en un empleado de un depósito de café, cueros y maderas, los resultados experimentales de las pulgas ob-



tenidas de la cama del paciente dieron positivo para *Rickettsia*. La tercera observación se evidenció por el Dr. Patiño el 3 de abril de 1942 en un cuerpo colegiado del centro de la ciudad de Bogotá, confirmando la presencia de la enfermedad transmitida por pulgas en 7 pacientes (66).

A partir del año 2000 se desarrollaron diversos estudios que han permitido conocer la situación actual de estas enfermedades en el país. Entre mayo y octubre del 2005 en hospitales de 6 localidades al norte de Caldas (Aguadas, Aránzazu, Filadelfia, Neira, Pacora y Salamina) se confirmó el diagnóstico de tifus murino en 14 de 120 pacientes por la técnica de inmunofluorescencia indirecta (seroconversión IgG- *R. typhi*) (54). En 2013 en el área urbana del municipio de Útica, Cundinamarca, una paciente de 16 años con síndrome febril agudo presentó una diferencia de cuatro o más títulos contra *R. felis* entre la muestra de fase aguda y la de convaleciente, lo que sugirió el diagnóstico de fiebre manchada transmitida por pulgas (67). Durante ese mismo año se publicó un estudio de seroprevalencia realizado entre 2010 y 2011 en el norte de la provincia de Caldas en 682 muestras de personas voluntarias, este arrojó una seroprevalencia de 17.8% contra *R. felis*, 25.2% contra *R. typhi* y un tercer subgrupo de 196 voluntarios (28.7%) quienes tenían anticuerpos IgG con reactividad cruzada contra *R. felis* y *R. typhi*. También se estudiaron sueros en fase aguda y de convalecencia de 26 pacientes con una enfermedad febril compatible con rickettsiosis, incluido el tifus murino, de los cuales 9 se confirmaron mediante seroconversión en muestras pareadas (53). En 2013 se realizó la detección molecular de *Rickettsia felis* en diferentes especies de pulgas del departamento de Caldas, en el que un total de 1341 pulgas recolectadas en siete localidades del departamento fueron caracterizadas morfológicamente como *C. felis* (76,7%), *C. canis* (19,5%), *Pulex irritans* (2,6%) y *Xenopsylla cheopis* (1,2%). De las muestras positivas por especie de pulga y huésped mediante la amplificación de genes rickettsiales, se mostró que *C. canis* recolectada de perros fue la especie con la mayor proporción de genes positivos para *Rickettsia gltA* (73%), *ompB* (70%) y *17kD* (65%) (52). El último reporte sobre rickettsiosis transmitida por pulgas en el país informó un caso probable de tifus murino con falla ventilatoria en una adolescente de 13 años de edad del área urbana de Cali quien presentó fiebre asociada a taquipnea y exantema maculopapular generalizado en tronco y extremida-



des. Frente a la sospecha de infección por *Rickettsia* se inició tratamiento con doxiciclina. Por medio de muestras pareadas tomadas al día siguiente del inicio del antibiótico y en fase convaleciente, evidenciaron títulos de 1:256 frente al GFM en ambas muestras y de 1:512 frente al GT también para ambas muestras, constatando el diagnóstico probable de tifus murino (68).

R. typhi

Agente causal del Tifus murino, carece de la proteína de membrana externa (OmpA) que lo diferencia del grupo de las Fiebres manchadas, se multiplica en células endoteliales del intestino medio de las pulgas y en células endoteliales de los hospederos mamíferos; a pesar de ser capaz de polimerizar la actina, no lo hace en forma direccional por lo que permanece relativamente inmóvil dentro de las células y se multiplica hasta alisarlas para infectar células adyacentes (69).

El vector principal de *R. typhi* es la pulga de la rata *Xenopsylla cheopis* que involucra mamíferos silvestres como *Rattus rattus* y *Rattus norvegicus* por pasar la mayor parte de su vida adulta en ellas, se multiplica en las células epiteliales del intestino medio de la pulga y se elimina en las heces que se depositan mientras la pulga se alimenta. Los seres humanos y otros mamíferos adquieren la bacteria principalmente cuando las heces de las pulgas se inoculan en abrasiones de la piel. Las bacterias también infectan los órganos reproductivos de la pulga permitiendo la transmisión de la infección transováricamente (70); se ha sugerido también que la pulga del gato (*Ctenocephalides felis*) y las zarigüeyas podrían actuar como vectores (62,71).

Fiebres Manchadas de las Montañas Rocosas (FMMR)

Esta enfermedad fue reconocida por Edward Maxey en 1899 en Norte América (15). Inicialmente llamada fiebre manchada de Idaho, posteriormente llamada fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR) (72), los patólogos Louis Wilson y William Chowning en 1902 hicieron los primeros acercamientos a la etiología de las FMMR y concluyeron que la enfermedad no se transmitía





de persona a persona, por alimentos o por agua, sino que era transmitida por la garrapata del género *Dermacentor* (73). Cuatro años más tarde, en 1906, continuaron las investigaciones del patólogo Howard Taylor Ricketts quien identificó el agente etiológico de esta enfermedad, concluyendo que es de tipo infeccioso y así determinando el inicio del entendimiento de la patogénesis y progresión de la enfermedad. En 1919, Simeon Burt Wolbach identificó en las lesiones vasculares características la morfología de la bacteria intracelular originalmente denominada *Dermacentroxenus rickettsii*, término no aceptado universalmente por lo que más adelante fue unificado al género *Rickettsia* (en honor al doctor Howard Taylor Ricketts) (14,59). Desde aquella época hasta nuestros días se han descrito casos de FMMR transmitidas por garrapatas en varios países de Norte, Centro y Sur América (14,20,74-76).

En Colombia, las enfermedades causadas por rickettsias se hicieron evidentes cuando se presentó un brote epidémico de un síndrome febril grave en el municipio de Tobia, Cundinamarca, en 1935. Descritas por primera vez en 1937 por el doctor Luis Benigno Patiño Camargo, un estudioso de la medicina tropical, quien en 1941 aisló *R. rickettsii* como el agente etiológico causal del síndrome, llamando fiebre de Tobia (43). En aquel periodo de tiempo de 1934 y 1936 en el Valle de Tobia se documentaron 65 víctimas de la enfermedad, 62 casos fueron fatales (95% mortalidad); sobre el censo de 267 personas la morbilidad general habría sido de 19-75% y la mortalidad de 19-84% (43).

Después de 70 años de silencio de la enfermedad, el interés en esta resurgió con la aparición de casos fatales entre los años 2003 y 2004 en la región de Tobia, Cundinamarca, donde se logró confirmar *post mortem* la infección por *R. rickettsii* tanto por pruebas moleculares como histopatológicas de un paciente con síndrome febril agudo (8). Así mismo en esta área geográfica se realizaron estudios de seroprevalencia en humanos, caninos y equinos encontrando porcentajes importantes de anticuerpos contra rickettsias del GFM (44,49,50). Posteriormente, entre los años 2006 a 2008, se registraron casos nuevos en el noroccidente del país en Necoclí, Los Córdoba y Turbo con tasas de letalidad entre 26-54% (9,11,45). Diversos estudios serológicos realizados en Colombia y otros países como México, Canadá, Panamá, Costa Rica y Argentina indicaron que se trata de una enfermedad emergente y reemergente en diferentes partes de América (48).



En Colombia se han realizado diferentes estudios de seroprevalencia tanto en animales como en humanos. En el año 2008 se reportó una seroprevalencia para *Rickettsia* sp. en trabajadores de áreas rurales del departamento de Sucre del 7,8%; en el 2009 del 18.2% en perros y 16.3% en caballos del municipio de Villeta, Cundinamarca (50); en 2011 del 22 % en capibaras de zona rural de Montería, Córdoba (77); en 2015 del 16.3% en población humana de zona rural del municipio de Tolviejo, Sucre (78), y en este mismo año, se reportó una seroprevalencia del 32% en indígenas Kankuamo del departamento del Cesar, 11% en indígenas Wayuü del departamento de la Guajira (79) y 5.2% para indígenas del municipio de Tuchín, Córdoba (80). También en el 2015 se reportaron anticuerpos contra *Rickettsia* del GFM en equinos de la Orinoquía Colombiana entre 1.9% y 9.1% (81). En el año 2017 se reportó un estudio sobre seroprevalencia para *Rickettsia* del GFM en humanos en zonas endémicas del noroeste del país encontrando un 40.8% en Alto de Mulatos, 36.5% en el pueblo de Las Changas, 33.3% en el pueblo de El Mellito y 31.8% en los distritos de Contrapunto y Corea del municipio de Los Córdoba (82).

Rickettsia rickettsii

Agente causal de la fiebre de las Montañas Rocosas, posee varias características típicas que lo distinguen de otras especies: residen en vectores como garrapatas, se pueden observar en el núcleo y citoplasma de la célula hospedera a diferencia de las rickettsias del grupo del tifo que se encuentran en el citoplasma (69), se diseminan rápidamente de célula a célula por motilidad mediada por polimerización direccional de actina, presentan dos proteínas de superficie inmunodominantes de 190 kDa: proteína de membrana externa A (OmpA) presente sólo en *Rickettsias* del grupo de las fiebres manchadas, y proteína de membrana externa B (OmpB) compartida con rickettsias del GT, que junto con los epítopes antigénicos de LPS son reconocidas por la respuesta humoral del huésped (6,83).

Las garrapatas de la familia Ixodidae son el vector de la FMMR y actúan como reservorios naturales de *R. rickettsii* (84). La vía de transmisión de *R. rickettsii* a hospederos vertebrados susceptibles es a través de la saliva



de garrapatas durante el proceso de alimentación (83). Las garrapatas son ectoparásitos hematófagos obligados altamente especializados que se alimentan de mamíferos, aves, reptiles y algunos anfibios, son consideradas el segundo vector más importante después de los mosquitos en la transmisión de enfermedades infecciosas a humanos y se pueden encontrar en todas las regiones del planeta con una gran diversidad en regiones tropicales y subtropicales (7,85,86). Una vez la garrapata asciende al hospedero e inicia el proceso de alimentación requiere un periodo mínimo de 4 a 6 horas para que la transmisión de la bacteria sea efectiva, aunque para que sea realmente eficaz deberá prolongarse por 22 a 24 horas (19,65,87). Se ha descrito que la transmisión transovarial y transovárica es el mecanismo de mantenimiento natural de *Rickettsia* del GFM (88).

En Latinoamérica y el Caribe las especies de garrapatas implicadas como vectores de *Rickettsia* están incluidas dentro de los géneros *Amblyomma*, *Rhipicephalus*, *Haemaphysalis* y *Dermacentor* (12,89). Los hospederos más frecuentes para el caso de *A. cajennense* son los caballos, los capibaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) y las zarigüeyas; de *Rhipicephalus sanguineus* son los perros igualmente parasitados por *A. cajennense* (84).

Conclusiones

Las infecciones por *Rickettsia* constituyen una zoonosis de reconocimiento importante a nivel mundial, evidencia que se reconoce en los reportes publicados de esta enfermedad en diferentes partes del mundo. En Colombia el impacto no ha sido determinado, sin embargo, importantes reportes de seroprevalencia de *R. rickettsii* en las últimas décadas, especialmente en el municipio de Villeta, Cundinamarca, hacen pensar en la posibilidad de estar ante una enfermedad reemergente que representa un grave riesgo para la salud.

La similitud de los signos y síntomas que enmarca las infecciones por *Rickettsia* con otras de tipo viral, bacteriana y parasitaria como el dengue clásico, hemorrágico, leptospirosis y hepatitis entre otras, hace que se subestime el impacto de esta enfermedad en la población colombiana.



Referencias

1. Tortora G.J., Funke B.R., Case L.C. Introducción a la microbiología. 9th ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana,; 2013. 116 p.
2. Bernabeu-Wittela M., Segura-Porta F. Enfermedades producidas por *Rickettsia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(3):163-72.
3. Mollinedo-Patzi M.A., Sonco-Cortez H.P. Revista de Actualización Clínica. Volumen 44. 2014. Historia de la Microbiología. *Rev Actual Clin*. 2014;41:2304-8.
4. Hidalgo M., Faccini-Martínez Á.A., Valbuena G. Rickettsiosis transmitidas por garrapatas en las Américas: avances clínicos y epidemiológicos, y retos en el diagnóstico. *Bio-médica*. Artículo Orig Biomédica [Internet]. 2013;3333(11):161-78161. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.1466>
5. Abarca K., Oteo J.A. Clinical approach and main tick-borne rickettsiosis present in Latin America. *Rev Chil infectologíaórgano Of la Soc Chil Infectología* [Internet]. 2014; 31(5):569-76. Recuperado de:http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000500009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. Mansueto P., Vitale G., Cascio A., Seidita A., Pepe I., Carroccio A., et al. New insight into immunity and immunopathology of *Rickettsial* diseases. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012.
7. Fuxelius H.H., Darby A., Min C.K., Cho N.H., Andersson S.G.E. The genomic and metabolic diversity of *Rickettsia*. *Res Microbiol*. 2007;158(10):745-53.
8. Hidalgo M., Orejuela L., Fuya P., Carrillo P., Hernández J., Parra E., et al. Rocky Mountain Spotted Fever, Colombia. 2007;13(7):1058-60.
9. Acosta J., Urquijo L., Díaz A., Sepúlveda M., Mantilla G., Heredia D., et al. Brote de rickettsiosis en Necoclí, Antioquia, febrero-marzo de 2006. *Inf Quinc Epidemiol Nac*. 2006;11(12):177-92.
10. Hidalgo M., Lizarazo D.S., Ovalle M.V., Castañeda E., Heredia D., Zambrano P., et al. Brote de rickettsiosis en Los Córdoba, departamento de Córdoba, febrero-marzo 2007. *Inf Quinc Epidemiol Nac*. 2007;12(24):371-8.
11. Pacheco-García O.E. Giraldo M.R., Martínez-Duran M., Hidalgo M., Galeano A., Echevarría L., et al. Estudio de brote febril hemorrágico en el corregimiento de Alto de Mulatos -Distrito Especial Portuario de Turbo, Antioquia, enero de 2008. *Inf Quinc Epidemiol Nac* [Internet]. 2008;13(10):145-60. Recuperado de: <http://www.ins.gov.co/iqen/IQUEN/IQUEN vol 13 2008 num 10.pdf>
12. Labruna M.B., Mattar V.S., Nava S., Venzal J.M.J., Dolz G., Barca K., et al. Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. *Rev MVZ ...* [Internet]. 2011;16(2):2435-57. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/scielo>.

- 
- <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3764405>
13. Díaz J.S., Cataño J.C. Fiebre manchada de las montañas rocosas: ni tan manchada ni tan montañosa como pensábamos. *Infectio* [Internet]. 2010;14(4):264-76. Recuperado de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S012393921070120X>
 14. Parola P., Paddock C.D., Raoult D. Tick-Borne Rickettsioses around the World : Emerging Diseases Challenging Old Concepts. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(4):719-56.
 15. Center for Disease Control and Prevention. Tick borne Diseases of the United States: a reference manual for CDC. 2015. CDC.
 16. Quintero-Vélez J.C., Hidalgo M., Rodas-González J.D. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. *Universitas Sci*. 2012;17(1):82-99.
 17. Estripeaut D., Aramburú M.G., Sáez-llorens X., Thompson H.A., Dasch G.A., Paddock C.D., et al. Rocky Mountain Spotted Fever, Panama. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(11):1763-5.
 18. Zavala-Castro J.E., Zavala-Velázquez J.E., Walker D.H., Arcila E.E.R., Laviada-Molina H., Olano J.P., et al. Fatal human infection with *Rickettsia rickettsii*, Yucatán, México. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(4):672-4.f
 19. Labruna M.B. Ecology of *Rickettsia* in South America. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1166:156-66.
 20. Paddock C.D., Fernández S., Echenique G.A., Sumner J.W., Reeves W.K., Zaki S.R., et al. Rocky Mountain spotted fever in Argentina. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2008;78(4):687-92. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385370>
 21. Fuentes L. Primer caso de fiebre de las Montañas Rocosas en Costa Rica, América Central. *Rev Latinoam Microbiol*. 1979;21:167-72.
 22. Krauss R. La fiebre petequial (tifus exantemático) sus focos americanos y su diagnóstico. *Rev Med Chil*. 1919;47:131-8.
 23. Peacock M., Ormsbee R., Johnson K. Rickettsioses of Central America. *Am J Trop Med Hyg*. 1976;20:941-9.
 24. Macchiavelo A. El tifo exantemático en el Ecuador. *Rev Ecuat Hig Med Trop*. 1943;12:694-709.
 25. Mercado-Uribe M.C., Martínez-Arce P.A., Contreras-García H., Paredes-Casillas P. Tifo epidémico en Jalisco, presentación de un caso clínico pediátrico. *Enfermedades Infec y Microbiol*. 2006;26:64-6.
 26. Raoult D., Birtles R.J., Montoya M., Pérez E., Tissot-Dupont H., Roux V., et al. Survey of Three bacterial louse-associated diseases among rural andean communities in Peru: Prevalence of Epidemic Typhus, Trench Fever, and Relapsing Fever. *Clin Infect*
- 

- Dis [Internet]. 1999;29(2):434-6. Recuperado de: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/520229>
27. Faccini-Martínez Á.A., Botero-García C.A., Hidalgo M. Contributions to rickettsioses research in Colombia (1917-1943), Luis B. Patiño Camargo. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2016;58(2):1-8.
 28. Silva L.J., Papaioordanou P.M.O. Murine (endemic) typhus in Brazil: Case report and review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2004;46(5):283-5.
 29. Calero C. Outbreak of Typhus of Murine Type. *Am J Trop Med Hyg*. 1947;28:313-21.
 30. Acuna-Soto R., Calderón-Romero L., Romero-López D., Bravo-Lindoro A. Murine typhus in Mexico City. *Trans. Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2000;94:45.
 31. Zavala-Velázquez J., Ruiz-Sosa J., Sánchez-Elias R., Becerra-Carmona G., Walker D.H. *Rickettsia felis* rickettsiosis in Yucatán. *Lancet*. 2000;356:1079-80.
 32. Raoult D., La Scola B., Enea M., Fournier P., Roux V., Fenollar F., et al. A Flea Associated *Rickettsia* Pathogenic for Humans. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:73-81.
 33. Villalba-Apestegui P., Nava S., Brignone J., Sen C., Esposto A., Angeletti V. Caso autóctono de fiebre manchada por *Rickettsia parkeri* en Ensenada, Buenos Aires. *Med (Buenos Aires)*. 2018;78:203-6.
 34. Pacheco R., Venzal J., Richtzenhain L., Labruna M.B. *Rickettsia parkeri* in Uruguay. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1804-5.
 35. Silveira I., Pacheco R., Szabó M., Ramos H., Labruna M.B. *Rickettsia parkeri* in Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1111-3.
 36. Kelly P.J. *Rickettsia africae* in the West Indies. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(2):224-6.
 37. Zavala-Castro J.E., Zavala-Velázquez J.E., Peniche-Lara G.F., Sulú-Uicab J.E. Human *rickettsial* pox, southeastern Mexico. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(10):1665-7.
 38. Cicuttin G., De Salvo M., La Rosa I., Dohmen F. Isolation of *Rickettsia massiliae* from *Rhipicephalus sanguineus* ticks, Buenos Aires (Argentina). *J Parasitol*. 2015;101:711-2.
 39. Preto O., Gerais-Brasil M. Rickettsiosis en las Américas Informe Final. Consult Ops/Oms Expert sobre Rickettsiosis en las Américas. 2004;1-55.
 40. Araújo R.P., Navarro M.B.M., Cardoso T.A. de O. Febre maculosa no Brasil: estudo da mortalidade para a vigilância epidemiológica. *Cad Saúde Coletiva* [Internet]. 2016;24(3):339-46. Recuperado de: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2016000300339&lng=pt&tlng=pt
 41. Grupo Enfermedades Transmisibles EFZI. Protocolo de vigilancia de tifus [Internet]. 2011. Recuperado de: <http://www.centromedicolasamaritana.com/wp-content/uploads/2014/08/TIFUS.pdf>

42. Patiño C.L. Tifo Negro o exantemático en Bogotá. 1922;11-4.
43. Patiño C.L., Anzola H., Gnecco-Mozo F. Nuevas observaciones sobre un tercer foco de fiebre petequial en el Hemisferio Americano. Rev la Fac Med [Internet]. 1941;10(5):359-76. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-00112006000100005
44. Faccini-Martínez Á.A., Ramírez-Hernández A., Barreto C., Forero-Becerra E., Millán D., Valbuena E., et al. Epidemiology of spotted fever group rickettsioses and acute undifferentiated Febrile Illness in Villeta, Colombia. Am J Trop Med Hyg. 2017;97(3):782-8.
45. Hidalgo M., Miranda J., Heredia D., Zambrano P., Vesga J.F., Lizarazo D., et al. Outbreak of Rocky Mountain spotted fever in Córdoba, Colombia. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2011;106(1):117-8.
46. Miranda J., Mattar S.. Molecular detection of *Rickettsia bellii* and *Rickettsia* sp. strain *colombianensi* in ticks from Córdoba, Colombia. Ticks Tick Borne Dis [Internet]. 2014;5(2):208-12. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ttbdis.2013.10.008>
47. Miranda J., Portillo A., Oteo J., Mattar S. *Rickettsia* sp. strain *colombianensi* (*Rickettsiales*: *Rickettsiaceae*): a new proposed *Rickettsia* detected in *Amblyomma dissimile* (*Acari*: *Ixodidae*) from iguanas and free-living larvae ticks from vegetation. J Med Entomol. 2012;49(4):960-5.
48. Arroyave E., Londoño A.F., Quintero-Vélez J.C., Agudelo-Florez P., Arboleda M., Díaz F.J., et al. Etiología y caracterización epidemiológica del síndrome febril no malarístico en tres municipios del Urabá antioqueño, Colombia. Biomédica [Internet]. 2012;33(0):99-107. Recuperado de: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/734>
49. Hidalgo M., Sánchez R., Orejuela L., Hernández J., Walker D.H., Valbuena G. Prevalence of Antibodies Against Spotted Fever Group Rickettsiae in a Rural Area of Colombia. 2007;77(2):378-80.
50. Hidalgo M., Vesga J., Lizarazo D., Valbuena G. A survey of antibodies against *Rickettsia rickettsii* and *Ehrlichia chaffeensis* in domestic animals from a rural area of Colombia. Am J Trop Med Hyg. 2009;80(6):1029-30.
51. Faccini-Martínez Á.A., Costa F.B., Hayama-Ueno T.E., Ramírez-Hernández A., Cortés-Vecino J.A., Labruna M.B., et al. *Rickettsia rickettsii* in *Amblyomma patinoi* ticks, Colombia. 2015;21(3):2010-2.
52. Ramírez-Hernández A., Montoya V., Martínez A., Pérez J.E., Mercado M., De La Ossa A., et al. Molecular detection of *Rickettsia felis* in different flea species from Caldas, Colombia. Am J Trop Med Hyg. 2013;89(3):453-9.
53. Hidalgo M., Montoya V., Martínez A., Mercado M., De la Ossa A., Vélez C., et al. Flea-borne Rickettsioses in the North of Caldas Province, Colombia. Vector-Borne

- Zoonotic Dis [Internet]. 2013;13(5):289-94. Recuperado de: <http://online.liebert-pub.com/doi/abs/10.1089/vbz.2012.1173>
54. Hidalgo M., Salguero E., De La Ossa A., Sánchez R., Vesga J.F., Orejuela L., et al. Short report: Murine typhus in Caldas, Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78(2):321-2.
 55. Quintero-Vélez J.C., Osorio L., Uribe A., Muskus C., Rojas C. Eco-epidemiological analysis of *Rickettsia* infection in rural areas from Colombia: A multilevel approach. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2016;53:62-3. Recuperado de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971216313765>
 56. Sánchez L., Mattar S., Contreras V. Primer caso del síndrome hemofagocítico asociado con posible infección con *Rickettsia* sp. del grupo de las fiebres manchadas. 2017;21(3):192-4.
 57. Morón C., Ochoa M.L.V. Tifus exantemático, Lima: Ministerio de Salud, OGE, INS,. 2001.
 58. Azad A.F., Radulovic S. *Pathogenic rickettsiae as bioterrorism agents*. *Ann N Y Acad Sci.* 2003;990(July):734-8.
 59. Groß D., Schäfer G. 100th Anniversary of the death of Ricketts: Howard Taylor Ricketts (1871-1910). *The namesake of the Rickettsiaceae family*. *Microbes Infect.* 2011;13(1):10-3.
 60. Patiño C.L., Anzola H., Gnecco-Mozo F. Brote epidemiológico de Tifo negro o exantemático en Bogotá. *Rev la Fac Med* [Internet]. 1941;X(6):426-41. Recuperado de: http://ccuc.cbuc.cat/record=b4902407-523*cat
 61. Troyo A., Moreira-Soto R.D., Calderon-Arguedas Ó., Mata-Somarribas C., Ortiz-Tello J., Barbieri A.R.M., et al. *Detection of rickettsiae in fleas and ticks from areas of Costa Rica with history of spotted fever group rickettsioses*. *Ticks Tick Borne Dis.* 2016;7(6):1128-34.
 62. Pratt H.D., Wiseman J.S. Fleas of public health importance and their control. Training Guide C-Insect Control Series. Department of Health, Education, and Welfare P health service, editor. Atlanta, Georgia; 1962. 40 p.
 63. Akram S.P.V. *Rickettsia prowazekii* (Epidemic Typhus). In: StatPearls Publishing LLC. 2017. p. 1-8.
 64. García-Acosta J., Aguilar-García C.R. Tifus murino o endémico. *Med Interna Mex.* 2015;31(4):485-90.
 65. Mooser H., Castaneda M.R., Zinsser H. Mexican typhus from rat to rat by *Polyplax spinulosus*. *J Exp Med.* 1931;54:567-575.
 66. Patiño C.L., Bejarano J., Triana S. Tifo murino en Bogotá. *Rev la Fac Med* [Internet]. 1943;11(9):503-14. Recuperado de: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/22051>

67. Faccini-Martínez Á.A., Forero-Becerra E.G., Cortés-Vecino J.A., Polo-Teran L.J., Jacome J.H., Vargas J.J., et al. Caso probable de fiebre manchada (*Rickettsia felis*) transmitida por pulgas. Biomédica [Internet]. 2012;33(0):9-13. Recuperado de: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/723>
68. Patiño-Niño J.A., Pérez-Camacho P.M., Aguirre-Recalde J.A., Faccini-Martínez Á.A., Montenegro-Herrera C.A., Hidalgo M. Caso probable de tifus murino con falla ventilatoria en una adolescente del área urbana de Cali, Colombia. Infectio. 2016;20(2):97-100.
69. Raoult D., Parola P. *Rickettsial* diseases. New York, London; 2008. 37-38,51,97-98 p.
70. Azad A.F. Epidemiology of Murine Typhus. Annu Rev Entomol. 1990;35:553-69.
71. Civen R., Ngo V. Murine Typhus: An unrecognized suburban vector borne disease. Clin Infect Dis [Internet]. 2008;46(6):913-8. Recuperado de: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/527443>
72. Rucker W.C. Rocky Mountain Spotted Fever. 1911;29(6):1465-82.
73. Quintal D. Historical aspects of the rickettsioses. Clin Dermatol. 1996;14(3):237-42.
74. Patiño-Camargo L. A spotted fever in Tobia, Colombia. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 1937;17(5):639-53. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v26n2/v26n2a02.pdf>
75. Rodaniche E.C., Rodaniche A. Spotted Fever in Panama; Isolation of the etiologic agent from a fatal case. Am J Trop Med Hyg. 1950;30(4):511-7.
76. McFee R.B. Tick borne illness - Rocky mountain spotted fever. Disease-a-Month [Internet]. 2018;64(5):185-94. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2018.01.006>
77. Miranda J., Contreras V., Negrete Y., Labruna M.B., Máttar S. Vigilancia de la infección por *Rickettsia* sp. en capibaras (*Hydrochoerus hydrochaeris*) un modelo potencial de alerta epidemiológica en zonas endémicas. Biomédica [Internet]. 2011;31(2):216-21. Recuperado de: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22159538%5Cnhttp://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572011000200009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
78. Arrieta-Hernández N., Salgado-Mercado A., Paternina L.E., Martínez L., Vertel-Morinson M., Paternina-Gómez M., et al. Seroprevalencia a *Rickettsia* del grupo de las fiebres manchadas, en población humana de zona rural del municipio de Tolúviejo, Colombia. Rev Investig en Med Trop. 2015;1:8-13.
79. Ortiz J, Miranda J, Ortiz L, Navarro Y, Mattar S. Seroprevalencia de *Rickettsia* sp. en indígenas Wayuü de la Guajira y Kankuamos del Cesar, Colombia. Infectio [Internet]. 2015;19(1):18-23. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2014.11.003>

80. Barrera S., Martínez S., Tique-Salleg V., Miranda J., Guzmán C., Mattar S. Seroprevalencia de Hantavirus, *Rickettsia* y Chikungunya en población indígena del municipio de Tuchín, Córdoba. Infectio [Internet]. 2015;19(2):75-82. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2015.02.001>
81. Riveros-Pinilla D.A., Londoño A.F., et al. Antibodies against spotted fever group *Rickettsia* sp., in horses of the colombian Orinoquia Anticuerpos contra *Rickettsia* sp., del grupo de las fiebres. Rev MVZ Córdoba. 2015;20(0):5004-13.
82. Londoño A.F., Acevedo-Gutiérrez L.Y., Marín D., Contreras V., Díaz F.J., Valbuena G., et al. Human prevalence of the spotted fever group (SFG) rickettsiae in endemic zones of Northwestern Colombia. Ticks Tick Borne Dis. 2017;8(4):477-82.
83. Dantas-Torres F. Rocky Mountain spotted fever. Lancet Infect Dis. 2007;7(11):724-32.
84. Álvarez-Hernández G., Candia-Plata M. del C., Bolado-Martínez E., Delgado-de la Mora J., Soto-Guzmán A., López-Soto L.F. Fiebre manchada por *Rickettsia rickettsii* en las Américas: un problema creciente de salud pública TT- *Rickettsia rickettsii* spotted fever in the Americas: a growing public health problem. Rev la Univ Ind Santander Salud [Internet]. 2015;47(3):243-59. Recuperado de: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072015000300002&lang=es%0A <http://www.scielo.org.co/pdf/suis/v47n3/v47n3a02.pdf>
85. Parola P., Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. Clin Infect Dis [Internet]. 2001;32(6):897-928. Recuperado de: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/319347>
86. Pfäffle M., Littwin N., Muders S.V., Petney T.N. The ecology of tick-borne diseases. Int J Parasitol [Internet]. 2013;43(12-13):1059-77. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2013.06.009>
87. Moore J.J. Time relationships of the wood-tick in the transmission of rocky mountain spotted fever. J Infect Dis. 1911;8(3):339-347.
88. Horta M.C., Pinter A., Schumaker T.T.S., Labruna M.B. Natural infection, transovarial transmission, and transstadial survival of *Rickettsia bellii* in the tick *Ixodes loricatus* (Acari: Ixodidae) from Brazil. Ann N Y Acad Sci. 2006;1078:285-90.
89. Oteo J.A., Nava S., de Sousa R., Mattar S., Venzal J.M., Abarca K., et al. Latinamerican guidelines of RIICER for diagnosis of tick-borne rickettsioses. Rev Chil infectologíaórgano Of la Soc Chil Infectología [Internet]. 2014;31(1):54-65. Recuperado de: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es

13

Fiebre Maculosa en Brasil: contexto histórico y actual

Liliane Silva Durães¹, Karla Bitencourth²,
Stefan Vilges de Oliveira³ y Gilberto Salles Gazêta⁴

Resumen

La Fiebre Maculosa (FM) es la principal enfermedad humana asociada a garrapatas en Brasil. Su reconocimiento data de 1929 en el Estado de São Paulo, sin embargo, hasta hoy presenta alta tasa de mortalidad, por ello y frente a la dinámica de los escenarios de la FM, son necesarias investigaciones constantes sobre la patología, bioagentes y factores ecoepidemiológicos. Por lo tanto, el objetivo de este documento es realizar un abordaje histórico y presentar el contexto actual de la FM en Brasil.

Estudios iniciales señalaban a la bacteria *Rickettsia rickettsii* como bioagente y como potenciales vectores a las garrapatas *Amblyomma sculptum* y *Amblyomma aureolatum*. En la actualidad hay ca-

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Zoologia): Comportamento e Biologia Animal da Universidade Federal de Juiz de Fora; Laboratório de Referência Nacional para Vetores das Riquetsioses, Rio de Janeiro, Brasil.
2. Laboratório de Referência Nacional para Vetores das Riquetsioses, Rio de Janeiro, Brasil.
3. Laboratório de Referência Nacional para Vetores das Riquetsioses, Rio de Janeiro, Brasil. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, Brasil.
4. Laboratório de Referência Nacional para Vetores das Riquetsioses, Rio de Janeiro, Brasil.

sos de FM comprobados en todas las regiones del país, con una concentración de muertes en la región Sureste. Es una enfermedad de ocurrencia focal y esporádica con tres escenarios de transmisión reconocidos: 1- *A. sculptum* como vector de *R. rickettsii* en la región Sureste y parte del Sur; 2- *A. aureolatum* y *R. rickettsii* en la región metropolitana de São Paulo; 3- involucrando el *Amblyomma ovale* y la *Rickettsia parkeri* cepa Mata Atlántica en la región Sur, parte de la zona costera de Sureste y en el Nordeste. La sintomatología inespecífica, el diagnóstico tardío, el conocimiento incipiente de la FM por los médicos, la alta rotación de profesionales de la salud y el desafío para la estructuración de equipos capacitados son factores que pueden contribuir para la letalidad que aún es alta. Así, las acciones de vigilancia deben tener carácter permanente en la tentativa de reducir la morbimortalidad.

Palabras clave: Epidemiología, Fiebre de Tobia, Enfermedades transmitidas por garrapatas, Salud Pública, Zoonosis.

Introducción

Las enfermedades originadas por bacterias del género *Rickettsia* presentan distribución mundial y están dentro las que históricamente ocasionaron mayor devastación a la humanidad, causando padecimiento y muertes incluso en los quienes fueron precursores en el diagnóstico y la investigación sobre tales enfermedades (1,2,3). Varios géneros y especímenes de la familia Rickettsiaceae mantienen ciclos zoonóticos en la naturaleza (4) caracterizando la enfermedad de manera epidémica y relacionándola intrínsecamente a factores ecoepidemiológicos (5).

Es probable que la primera epidemia relatada en el mundo causada por *Rickettsia*, más específicamente *Rickettsia typhi*, agente del Tifo Murino, se registró en el siglo 5 a.C. y fue nombrada “plaga de Atenas”. Solamente 21 siglos después, en 16 d.C, fue comprobada en Europa la epidemia de Tifo Murino, y desde entonces incontables relatos han surgido por todo el mundo (6).

En los Estados Unidos de América (EUA) el primer relato de la enfermedad se presentó en 1896 por Marshall Wood, médico del ejército estadounidense en



Idaho (7). Sin embargo, la descripción de la patología Rocky Mountain Spotted Fever (Fiebre de las Montañas Rocosas - RMSF) no se dio sino hasta 1899 cuando Edward E. Maxey hizo la primera publicación científica en el Valle del Snake River en el mismo estado de este país. En dicha publicación Maxey definió la afección como una enfermedad febril endémica, no contagiosa e infecciosa, caracterizada clínicamente por la fiebre alta, dolores musculares, artritis y erupciones petequiales o purpúreas profusas en la piel de inicio en los tobillos, muñecas y frente que se difunden rápidamente y desde las afueras hasta el centro del cuerpo (7), por esta razón fue nombrado como black measles (sarampión negro) (8).

En 1902, Wilson y Chowning (9) estudiaron casos de RMSF y encontraron que garrapatas del género *Dermacentor* eran responsables de la transmisión del bioagente causante de la enfermedad. Posteriormente, entre 1906 y 1909, Howard Taylor Ricketts obtuvo éxito en sus experimentos con el aislamiento y la transmisión del bioagente de la RMSF para conejillo de India, notando la presencia de la bacteria en preparados sanguíneos obtenidos a partir de los tejidos de garrapatas, identificando así el agente etiológico de la RMSF y designando la función del mismo en la transmisibilidad de la patología, incriminándolo como vector y demostrando que las garrapatas infectadas podrían hacerla transmisión transovarial de este bioagente a su prole (10,3,11).

Durante los años de 1916 a 1919, cuando describió el bioagente de la RMSF, Wolbach lo llamó *Dermacentroxenus rickettsii* en homenaje al investigador Howard Taylor Ricketts (12,11) y basando el género de bacteria en el nombre de su garrapata vector. Sin embargo, la designación genérica de *Dermacentroxenus* no fue ampliamente reconocida por la comunidad científica, siendo el microorganismo causante de la RMSF transferido para el género *Rickettsia* que ya incluía el bioagente de Tifo Epidémico *Rickettsia prowazekii*. De eso, la designación como *Rickettsia rickettsii* utilizada actualmente fue propuesta por Brumpt en 1922 (13).

En octubre de 1929, la “Febre Maculosa Brasileira” (FMB) fue reconocida por primera vez en Brasil por José Toledo Piza en el estado de São Paulo, en zonas circunscritas a las regiones limítrofes con estas de la capital consideradas como de expansión urbana, donde actualmente se ubican los barrios



de Sumaré y Perdizes. En el mismo año y estado, José Toledo Piza inició la diferenciación de FMB de otras enfermedades exantemáticas en Brasil, y presentó su similitud con la entidad nosológica denominada por los estadounidenses como Rock Mountain Spotted Fever (RMSF) (14,15,16,17,18).

De octubre de 1929 hasta septiembre de 1933 fueron descritos 88 casos positivos de la “nueva” enfermedad en Brasil (19). Cerca de nueve décadas después la descripción de la primera detección de la FMB aún es causante de muertes. Es incipiente su reconocimiento por profesionales de la salud y el entendimiento relativo al agravio, bioagentes y factores ecoepidemiológicos necesitan de estudios constantes frente a la dinámica de los escenarios de la enfermedad. De esta manera, el objetivo es realizar un abordaje histórico y presentar el contexto actual de la Fiebre Maculosa (FM) en Brasil.

Historia de la Fiebre Maculosa en Brasil

Hace más de un siglo, cerca de 1890, ya se ponía en relieve el conocimiento de la FMB por la población en las afueras del país (20,21) siendo registrada como “sarampão”, “sarampo preto”, “febre tifóide hemorrágica”, “pintada”, “febre chitada” y “febre tifóide das montanhas”, bastante conocida en los Estados de Minas Gerais, Rio de Janeiro y São Paulo (16).

Buscando definir el vector de la patología en Brasil, Lemos-Monteiro y Fonseca (22) realizaron a principio de la década de los 30 experimentos de laboratorio, y lograron comprobar por primera vez que las garrapatas de la especie *Amblyomma cajennense*, actualmente clasificadas como *Amblyomma sculptum* (23), podían infectarse con *R. rickettsii* al alimentarse de cobayas experimentalmente infectadas. Probaron también la competencia vectorial de especímenes de los géneros *Argas* y *Ornithodoros*, presentándose positivamente solamente en el segundo género, en especial para la especie *Ornithodoros rostratus* que se infectó y transmitió la infección a las cobayas.

Durante el mismo periodo, otras investigaciones conseguirán aislar *R. rickettsii* de la garrapata *Amblyomma aureolatum* (anteriormente conocida como *Amblyomma striatum*) colectada en perros de zonas con registro de caso de “Tifo Exantemático” en el Estado de São Paulo (24,25). Esto permite inferir que





esa especie podría ser vector natural de la enfermedad a los animales sensibles, incluyendo los humanos. Investigaciones posteriores demostraron la capacidad de transmisión transovarial de *R. rickettsii* a través de hembras de *A. Aureolatum* (26). Esos resultados ya apuntaban la diversidad de potenciales vectores y la complejidad del escenario epidemiológico de *R. rickettsii* en el país.

Todavía, a través de estudios epidemiológicos acerca de la incidencia de la patología, los autores involucrados en el proceso han afirmado la posible existencia de otros vectores implicados en la transmisión de la enfermedad en condiciones naturales. Posteriormente, apoyaron que el nombre de la enfermedad en humanos, hasta entonces conocida como “Tifo Endêmico de São Paulo”, cambiara por “Tifo Exantemático de São Paulo” (TESP), nombrando como agente etiológico a *Rickettsia brasiliensis*. En esa investigación, los autores examinaron la competencia vectorial de diversos ectoparásitos (pulgas, piojos, ácaros y garrapatas) presentes en las casas y sus cercanías de las zonas donde hubo casos de TESP, en la búsqueda de la determinación del probable vector. Todas las especies probadas fueron negativas sugiriendo que el agente etiológico de la TESP debería ocurrir en una proporción demasiado baja en la población de vectores (22).

En el mismo periodo los investigadores demostraron la transmisión transstadial de la *R. brasiliensis* por la garrapata *A. sculptum*, además de verificar la transmisión transovarial del agente por especímenes de esta garrapata, reconociendo la bacteria al investigar en tejidos internos de los artrópodos (22). Meyer y colaboradores (27) obtuvieron éxito al reproducir la enfermedad a través de la inoculación de emulsión de piojos retirados de un cadáver humano con TESP en el peritoneo de las cobayas.

Aún en la década de los 30, por medio de estudios y experimentos realizados en asociación con el Rocky Mountain Laboratory en EUA, Lemos-Monteiro verificó en cobayas la inmunidad cruzada entre muestras de soros de animales inmunes al TESP, frente a soros de animales inmunes a RMSF; experimento que se consolidó como la primera prueba de que la patología en Brasil era causada por *R. Rickettsii* (28).

En la misma década, Regendaz y Muniz realizaron una nueva contribución respecto de la epidemiología de la FMB en el Estado brasileño de Río de



Janeiro. Los investigadores obtuvieron éxito al demostrar que la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato era capaz de mantener la infección transestadial cuando se alimentaban en cobayas infectadas, a pesar de no haber podido comprobar el parasitismo de esa garrapata en humanos (29).

Mientras tanto, en Minas Gerais, Moreira y Magalhães fueron los primeros en realizar un estudio epidemiológico de la enfermedad pues estaban intrigados con que presentaba una letalidad próxima al 100% y no exhibía correlación con las demás enfermedades de aquella época, a pesar de la posibilidad de la participación de animales silvestres en la epidemiología de la FMB, hecho ya sugerido por Ricketts en 1909 (30).. Moreira y Magalhães aislaron por primera vez el bioagente de la enfermedad en Brasil a partir de un animal silvestre, y detectaron *A. sculptum* naturalmente infectado parasitando un perro doméstico (*Canis familiaris* Linnaeus, 1766), probando así que el perro es susceptible a la enfermedad (30).

Como resultado de sus investigaciones, dichos autores publicaron el trabajo titulado “Trabalho Definitivo” en el que expusieron sus descubrimientos acerca de la epidemiología de la enfermedad y concluyeron que se trataba de una patología infecciosa, febril, aguda, por regla general exantemática, de amplio espectro clínico y comúnmente de elevada letalidad, predominantemente de carácter rural y registrada hace más de 30 años en todo el Estado; a su vez, documentaron con bastante claridad el desempeño del *A. sculptum* como principal vector de la enfermedad al humano (30).

De igual manera, y valiéndose de técnicas indirectas de diagnóstico tales como Weil-Felix, estos autores registraron un listado de animales silvestres y domésticos portadores de rickettsiosis del Grupo de la Fiebre Maculosa (GFM) como el perro doméstico, la zari güeya (*Didelphis marsupiaa is.*), el “zorro-perro” (*Dusicyon sp.*), el “conejo de monte” (*Sylvilagus brasiliensis*), el “conejillo de India” (*Cavia aperea*) y “agotues” (*Dasyprocta spp.*) como posibles reservorios del bioagente (30), haciendo énfasis en el perro doméstico cuya importancia en la epidemiología de la enfermedad fue reconocida por primera vez en 1933 (31).

Moreira y Magalhães continuaron clasificando la enfermedad que se presentaba en el estado como una variedad de RMSF, aunque resaltaban que se



trataba de una enfermedad autóctona de América del Sur. Debido a la coincidencia entre los aspectos clínicos del TESP y el Tifo Exantemático de Minas Gerais, fue propuesto que ambas enfermedades fueran conocidas como “Tifo Exantemático do Brasil”, aunque no reconocieran *R. brasiliensis*, descrita por los investigadores paulistas, como el posible bioagente de la patología (30).

En los años 40, Travassos y Vallejo investigaron la posibilidad de que otros animales fueran reservorios para el agente de la enfermedad y comprobaron que el “conejiillo de India” era susceptible pues desarrolla la enfermedad de manera similar a las cobayas inoculadas experimentalmente. El capibara (*Hydrochoerus hydrochaeris*), sin embargo, no presentaba sintomatología clínica al ser inoculado experimentalmente a pesar de la posibilidad de aislar el agente a partir de su sangre y órganos internos entre el quinto y décimo primer día post inoculación. Aunque no hubieran obtenido éxito en los intentos de aislamiento del agente del “Tifo Exantemático do Brasil” a partir de capibaras y “conejiillos de India” capturados en zonas de ocurrencia de la enfermedad, se comprobó que algunos animales buscados en la naturaleza eran refractarios a la infección experimental del agente. Con esto, concluyeron que tales animales ya habían tenido contacto con el bioagente en su ambiente natural y sobrevivieron (32).

En su segunda publicación, Travassos y Vallejo hallaron especímenes adultos de *A. sculptum* contagiados después de alimentarse de capibaras experimentalmente infectadas por el agente, sin embargo no se aseguraron de que los ectoparásitos utilizados estaban previamente libres del agente etiológico pues fueron colectados en condiciones naturales de parasitismo (33).

También en los años 40, los mismos investigadores publicaron un trabajo sobre el mantenimiento de garrapatas en laboratorio para la producción de una vacuna (34) que ya había intentado producir Charles Nicolle en 1909 (35), pero la falta de éxito hizo que otros investigadores intentaran métodos más dinámicos en la cura de los enfermos (36).

Durante y después de la Segunda Guerra Mundial, con los avances tecnológicos en la microbiología, la terapia con antibióticos (37) fue ampliamente utilizada y considerada la principal arma de los investigadores en el combate



contra las enfermedades de aquel período, en particular la tetraciclina y el cloranfenicol (36). Esto hizo que se cuestionara la existencia de la Fiebre Maculosa en Brasil y EUA, sin embargo, la enfermedad resurge con mayor fuerza a partir de la década de los 70 (38,39,40,41,42).

Después de este período de innumerables búsquedas, publicaciones e investigaciones de casos, se instaló una etapa de silencio epidemiológico en el que no hubo descripción en la literatura médica respecto de la enfermedad. Ese silencio procede del uso indistinto de las nuevas drogas (43), pues los antimicrobianos utilizados en los enfermos con reducidas manifestaciones clínicas, como cuadro febril a aclarar, frustraba las señales y síntomas más contundentes conduciendo la enfermedad al olvido, en particular el exantema. Pero esto no evitó que la enfermedad continuara haciendo daño, sea en la transformación del ambiente como también por la antropización de focos naturales de la enfermedad (1).

No obstante, a través de un relato personal, Jayme Neves expuso que durante los años de 1957 hasta 1979 el Hospital Carlos Chagas, antigua “Clínica de Doenças Infecciosas” de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal de Minas Gerais, atendió distintos casos de la enfermedad puesto que era el centro de referencia de todo el estado. Sin embargo, con su cierre en el año de 1979 se perdieron los registros de la FMB y con eso toda su memoria (43).

A pesar de que Lemos-Monteiro y su equipo propusieran la *R. brasiliensis* como el posible agente de la enfermedad, la nomenclatura no fue adoptada por los demás investigadores (30). La sospecha sobre la especie se caía sobre la falta de diagnóstico específico y caracterización del agente, puesto que el resultado obtenido a partir de la serología tanto de animal como de humano positiva para *R. rickettsii* no era ilustrativo en función de las reacciones cruzadas entre las demás especies de *Rickettsia* del GFM, es decir, la titulación presentada podría haber sido inducida por una *Rickettsia* no patogénica o una *Rickettsia* de baja virulencia del GFM (44).

Inicialmente *R. rickettsii* fue considerada como un virus, aunque Buxton y Fraser (45) la clasificaron como bacterias que desarrollaron una manera de vida largamente parasitaria. Solo hasta 1978 se pudo confirmar que el





agente causante de la FMB era *R. rickettsii*, esto, a través de la técnica de serotipificación por microinmunofluorescencia de una muestra del agente causante del TESP enviada por el Doctor Lemos-Monteiro al Doctor Parker en el Rocky Mountain Laboratory en la década de los 30 (46).

En 1979 fue reportada por primera vez la presencia de la FMB en la capital del estado brasileño de Bahía, Salvador. Sugiriendo una distribución geográfica aún más extensa de la enfermedad de la que se reconocía, pues antes de este caso la incidencia se restringía a los Estados de São Paulo, Rio de Janeiro y Minas Gerais (47).

A inicios de los 80 Gonçalves y colaboradores (48), exhibieron casos diagnosticados de la FMB en el estado de Rio de Janeiro basados en aspectos clinicoepidemiológicos y de laboratorio. Llamaron la atención sobre las manifestaciones clínicas de la patología, en lo que respecta al diagnóstico diferencial de la FMB con otras enfermedades frecuentes en la práctica clínica.

Pocos años después, en 1983, Galvão en conjunto con otros investigadores (49) expusieron un brote epidémico de la FMB ocurrido en el norte del estado de Minas Gerais, basado en criterios clinicoepidemiológicos, de laboratorio y en la investigación serológica para rickettsiosis en perros procedentes de la misma región. Al fin de esta década Galvão investigó la ocurrencia de la enfermedad en el mismo Estado y sus determinantes a través de la investigación seroepidemiológica, utilizando la reacción de la inmunofluorescencia indirecta (RIFI) (43).

En 1988, por medio de biopsias de piel humana, es realizado el aislamiento del género *Rickettsia* en humanos (50). Posteriormente, en 1996, Lemos en conjunto con otros investigadores lograron el primer aislamiento de ese género de bacteria a partir de *Amblyomma dubitatum* obtenido del capibara (51). En los dos estudios las identificaciones del bioagente fueron limitadas hasta el género.

Galvão (1) ha publicado su investigación de casos sospechados y confirmados de la FMB en los años 80 y 90, concentrándose en las características epidemiológicas de un foco periurbano presentado en el Vale do Rio Doce, Estado



de Minas Gerais, citando diversas ciudades de este estado que presentaron tales relatos.

Durante los años 90 e inicio de los años 2000 fueron caracterizados casos de la FMB mediante la realización de múltiples investigaciones seroepidemiológicos en la población humana y animal de los estados de Minas Gerais (3,52), Rio de Janeiro, São Paulo (5,53) y Espírito Santo (54), en estas investigaciones Minas Gerais fue el estado con mayor prevalencia de la FMB (1,55,56), seguido por São Paulo (5,50,57).

En las últimas cuatro décadas la FMB sigue siendo diagnosticada en la región sureste de Brasil. Desde 1997 el estado de Rio de Janeiro sigue confirmando casos en las regiones de la Baixada y Médio Paraíbuna (38,39,40,41,42).

Debido al aumento del número de casos y muertes por FM en humanos, se ha puesto en marcha la notificación obligatoria de la enfermedad en Brasil de acuerdo con la orden del Ministerio de Salud (MS) número 1.943 del 18 de octubre de 2001 (58). Aunque solo ha pasado a integrar el Sistema de Información del Agravios de Notificación (SINAN) en el 2007.

Para la década del 2010, el Ministerio de Salud de Brasil divulgó una nueva orden, la número 1.271 del 6 de junio de 2014 (59), en la que redefinía la clasificación de la enfermedad para notificación obligatoria inmediata. Esto aumentó la sensibilidad del sistema de salud para la captación de casos (60) y permitió su investigación en diferentes ambientes, ampliando el conocimiento sobre la circulación de *Rickettsia* spp. en los diversos espacios geopolíticos a través de un sistema de vigilancia epidemiológica y de una red de laboratorios de referencia que dan soporte al diagnóstico de la enfermedad.

Contexto actual de la Fiebre Maculosa en Brasil

En Brasil la FM es la principal afección en humanos en la que las garrapatas actúan como vectores (61). Se trata de una enfermedad infecciosa febril aguda cuyos agentes etiológicos son bacterias Gram-negativas intracelulares obligatorias del género *Rickettsia*. La presentación clínica de la FM puede





variar desde presentaciones leves hasta formas severas y posee una tasa de letalidad media superior a un 30% (62, 63).

En los últimos años, gracias a los avances en las investigaciones en el área de rickettsiología, diferentes especímenes de *Rickettsias* están siendo identificados, muchos de ellos con patogenicidades aún desconocidas. El diagnóstico para la comprobación de los casos humanos (padrón oro) es el serológico y este no posibilita identificar el agente causador de la infección, por lo que se opta por llamarla enfermedad de FM cuando no es posible establecer que la infección fue por *R. rickettsii*.

Actualmente, la FM es considerada como una enfermedad emergente en Brasil por el aumento de casos diagnosticados y la expansión de su zona de ocurrencia. Todavía es poco conocida por los profesionales de la salud y por el público en general (64, 65). Dada la notificación de casos sospechosos y/o confirmados de FM al SINAN se hace pertinente desarrollar un conjunto de acciones de vigilancia epidemiológica en el que todos los casos deban ser notificados en un plazo de 24 horas, de igual forma, ese proceso implicará la colecta de los datos del paciente incluyendo su caracterización demográfica, el levantamiento de datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio hasta la conclusión del caso (63).

Para comprobación de la FM se utilizan pruebas de laboratorio que tienen por objetivo la identificación directa (molecular) o indirecta (serológica) del agente etiológico. En ocasiones en donde no existe material biológico para análisis de laboratorio y haya el vínculo del caso/muerte sospechosa con otro caso ya comprobado por laboratorio, el caso puede concluirse por criterio clínico-epidemiológico (63).

La investigación epidemiológica deberá incluir un análisis detallado de los sitios frecuentados por el caso en estudio, logrando así la determinación del sitio probable de infección. Esa acción se hace necesaria para la adopción de medidas preventivas y control de las enfermedades (63).

El Ministerio de Salud de Brasil incorporó al programa de vigilancia de ambiente el proceso de investigación de casos de la FM y durante ese proceso, entre los años de 2011 a 2015, se implementaron una serie de capacitaciones



y materiales de instrucción que han fortalecido el sistema de vigilancia de la enfermedad. Esa iniciativa ha producido mayor sensibilidad por parte del sistema de vigilancia, y así, en una mayor capacidad diagnóstica para la FM (66,65).

A pesar de la creciente importancia de la FM su incidencia aún es subestimada, incluso cuando más casos son comprobados en todas a las regiones del país por criterios establecidos por el MS (Figura 1) con ocurrencia focal y esporádica (66,67).

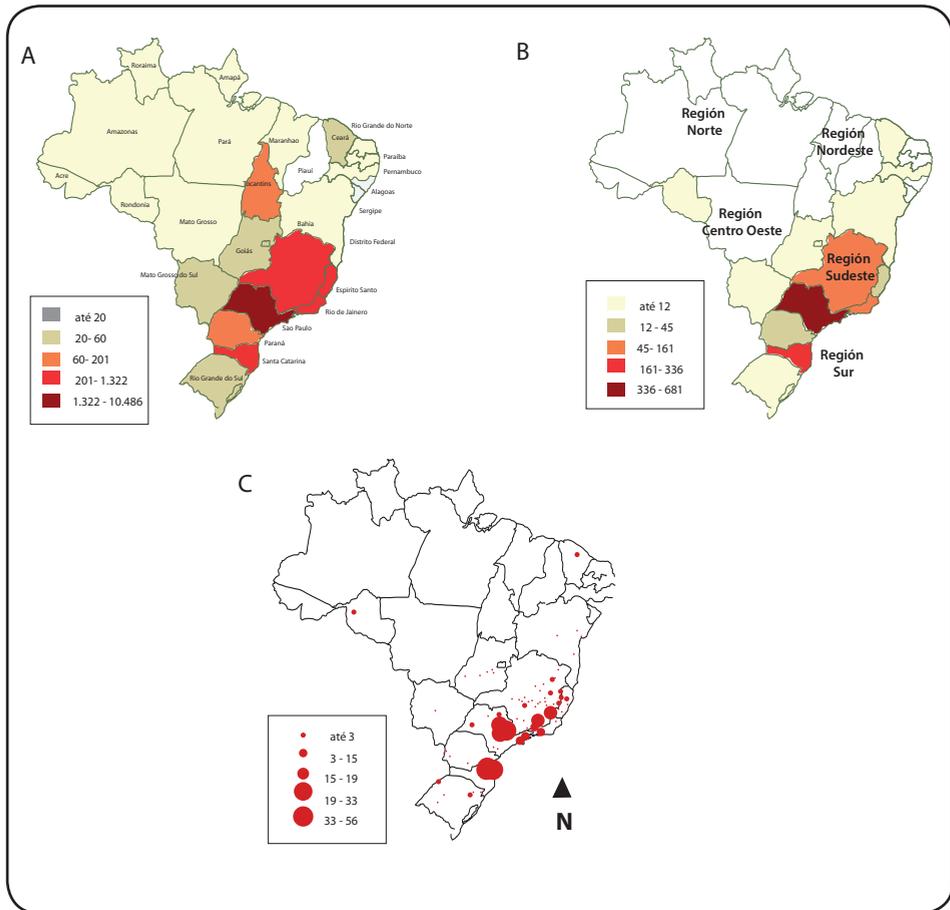


Figura 1. A - Casos sospechosos de la Fiebre Maculosa de acuerdo con el Estado de notificación. B - Casos comprobados de la Fiebre Maculosa de acuerdo con el Estado de notificación. C. Casos comprobados de la Fiebre Maculosa de acuerdo con la ciudad probable de infección. Brasil, 2007 a junio de 2018.

Fuente: archivo personal, 2018.



Los últimos Estados brasileños en que se comprobaron casos de la enfermedad fueron el Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso, Ceará, Pernambuco y Rondônia (68,69,70).

Rickettsia rickettsii es una de las especies del género *Rickettsia* más patógenas pues los casos de FM provocados por esta especie son severos y provocan enfermedad aguda con rápida evolución (64), sin tratamiento adecuado los casos clínicos pueden desarrollar formas severas de la molestia e incluso conducir a la muerte.

Durante el siglo XX, *R. rickettsii* era considerada la única *Rickettsia* asociada a la enfermedad humana cuyo bioagente es transmitido por garrapatas en las Américas (71). En Brasil, está comprobado que la FM está vinculada con *R. rickettsii*, y es considerada la enfermedad cuyo agente etiológico transmitido por garrapatas con mayor incidencia (61). Los casos de la FM que tienen *R. rickettsii* como bioagente son atribuidos a la región sureste de Brasil y a parte de la región sur (norte do Paraná) (65,72). Con el avance de los estudios de biología molecular, otras especies, asociadas o no con casos clínicos, fueron encontradas en zonas con casos comprobados de la FM en Brasil en diferentes especies de vectores. Entre ellas se encuentran por ejemplo: *Candidatus Rickettsia andeanae*, *Rickettsia aseboensis*, *Rickettsia amblyommatis* sp. (también denominada *Candidatus Rickettsia amblyommii*) (73), *Rickettsia bellii*, *Rickettsia parkeri* cepa Mata Atlántica, *Rickettsia felis*, *Rickettsia rhipicephali* y *R. Parkeri* (74-87). En este escenario es posible dimensionar la complejidad del ciclo enzoótico y epidémico de la FM en Brasil, así como la diversidad de potenciales vectores involucrados y la función de la variedad de escenarios ecoepidemiológicos.

Por otro lado, *R. parkeri* cepa Mata Atlántica está presente en diversas regiones del país (al sur, sureste y noreste), generando un modo menos severo de la FM y con signos característicos como escaras de inoculación, linfadenopatía y evolución benigna (65, 79, 88-91). En la mayor parte de la región sur de Brasil, la enfermedad es más leve y la mayoría de los casos no requieren hospitalización, por lo que puede asociarse a infecciones causadas por *R. parkeri* cepa Mata Atlántica, mientras que en la región norte del Estado de Paraná casos fatales de la FM relacionados a *R. rickettsii* ya han sido reportados (65).



El conocimiento reciente de la enfermedad en el país muestra que por lo menos tres ciclos de transmisión de la FM ya han sido caracterizados en Brasil y sus distinciones están relacionadas a las especies de vectores, hospedadores, bioagentes y ambientes involucrados de la siguiente manera:

1º ciclo de transmisión: la garrapata *A. sculptum* y los capibaras son responsables por la manutención de la FMB causada por la *R. rickettsii* en la región sur y sureste de Brasil (72, 92-95).

Los ambientes de transmisión que involucran esas especies son generalmente márgenes de ríos, lagos y parques públicos que propician la manutención de las poblaciones de capibaras, densidad de vectores (ocasionalmente infectados) y parasitismo frecuente al humano (Figura 2) (93,96).

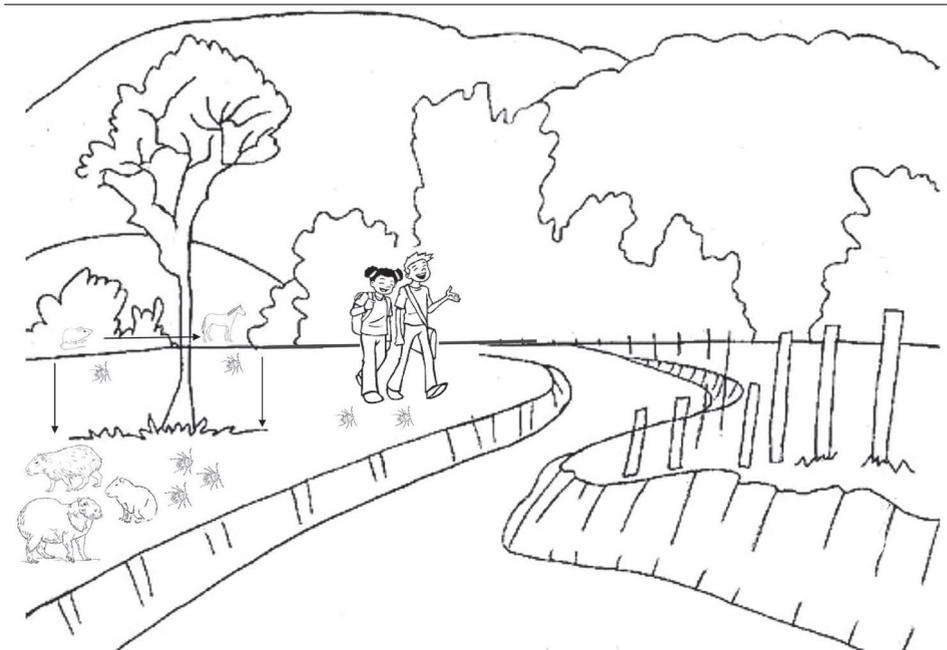


Figura 2. Ciclo de transmisión de la Fiebre Maculosa involucrando densidad de *Amblyomma sculptum*, capibaras como hospedadores amplificadores y/o parasitismo humano frecuente (97).

Fuente: Oliveira, 2017.

2° ciclo de transmisión: este involucra a *R. rickettsii*, *A. aureolatum* y perros domésticos. Ha propiciado la ocurrencia de la FM en remanecientes de la floresta fluvial atlántica de montaña (en la región metropolitana del estado de São Paulo). En esas zonas de ocurrencia de la enfermedad se ha observado la presencia humana frecuente en aglomeraciones subnormales que permean los ambientes de mata (Figura 3) (98,99). Los perros vienen actuando en el desplazamiento de las garrapatas infectadas desde los bosques hasta el contacto con la población humana en sus domicilios. Como características distintivas de ese ciclo se puede observar la alta frecuencia de niños y mujeres infectadas (en domicilios y peridomicilios) y la elevada tasa de letalidad próxima a un 100% (72).

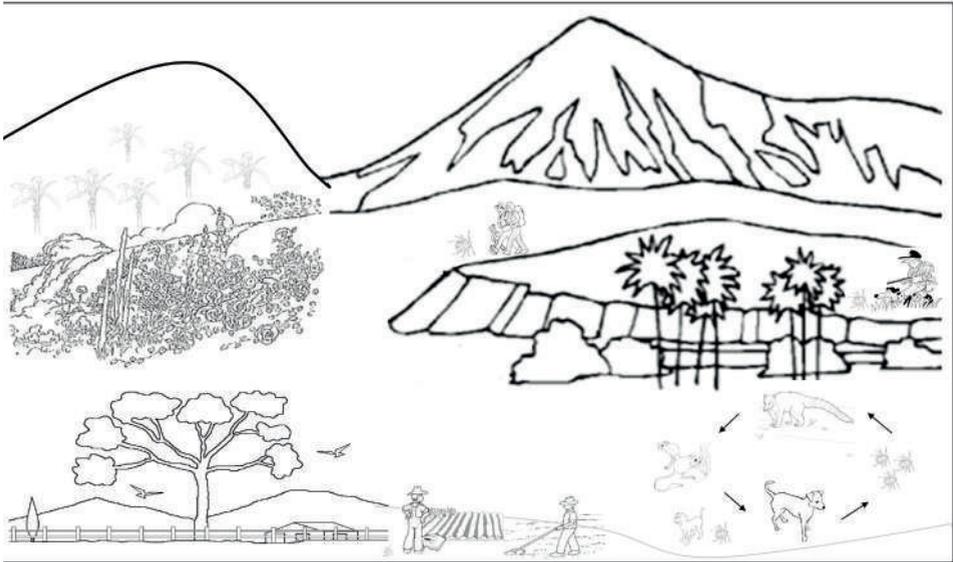


Figura 3. Ciclo de transmisión de la Fiebre Maculosa involucrando *Amblyomma aureolatum*, perros domésticos como hospedadores amplificadores y el parasitismo humano ocasional (97).

Fuente: Oliveira, 2017

3o ciclo de transmisión: ha sido descrito hace poco e implica a la garrapata *Amblyomma ovale* y al perro doméstico (65,72,83,100,101).

Este vector se encuentra en ambientes de Mata Atlántica con elevaciones superiores a 600 metros (100) y es parásito de animales carnívoros. Se

presenta en zonas de transición donde se observa ocupación humana y el perro actúa como un amplificador de la zona de la garrapata trayendo los vectores al domicilio y sectores próximos a este propiciando el contacto con el humano. En esas zonas no es raro el parasitismo en personas que adentran a la floresta para actividades de caza, ocio u otros (Figura 4) (66). En ese escenario la especie de la Rickettsia involucrada en los casos de la FM es la *R. parkeri* cepa Mata Atlántica (83,91,100,102).

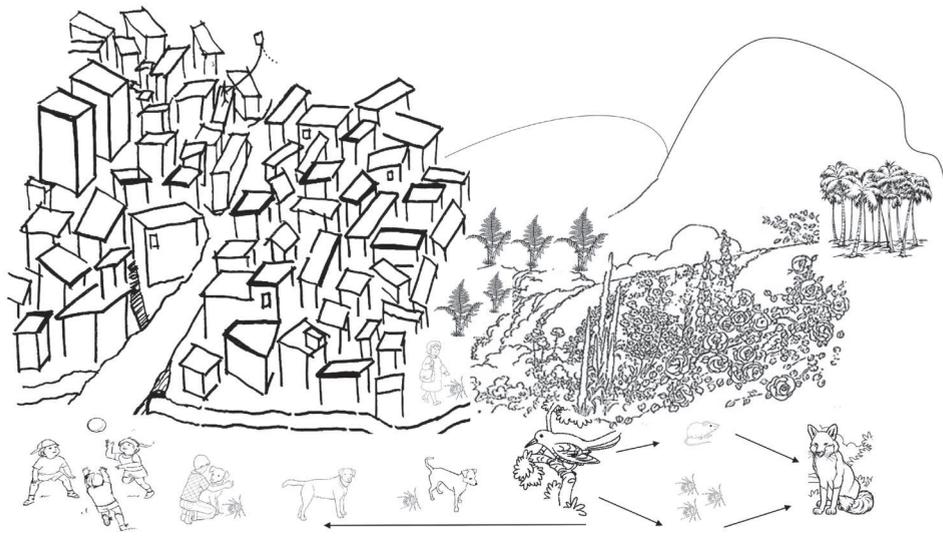


Figura 4. Ciclo de transmisión de la Fiebre Maculosa involucrando *Amblyomma ovale* y perros domésticos como hospedadores amplificadores y/o parasitismo humano ocasional (97).

Fuente: Oliveira, 2017

Cuando analizamos la casuística epidemiológica reciente de la FM verificamos el aumento del número de casos sospechosos y un alza en la tasa de letalidad registrada en especial en la región sureste del país (65).

Conclusiones y recomendaciones

Diferentes factores parecen contribuir con el elevado coeficiente de letalidad asociado a la FM en Brasil. Entre ellos, la sospecha tardía en la mayoría de los casos debida a la ocurrencia concomitante a otros agravios más incidentes y clínicamente similares como dengue y leptospirosis. Lo anterior hace que el tratamiento pertinente no se inicie de manera oportuna (101).

Nuevas zonas de ocurrencia se han incluido sistemáticamente al mapa de distribución de la enfermedad en el país. Casos fatales siguen siendo identificados en nuevas zonas indicando la ocurrencia de *R. Rickettsii*, elevando el potencial de riesgo para el empeoramiento de casos y la necesidad continua del proceso de promoción de la salud y la sensibilización de la clase médica (65).

La alta rotación de profesionales de los servicios de salud, con el consecuente desafío en la estructuración de equipos capacitados, también ha sido mencionada como factor de influencia sobre la letalidad de la FM. Esto puede ocasionar un manejo clínico inadecuado, la ocurrencia de muertes y además compromete la obtención de datos fiables por el sistema de vigilancia limitando la comprensión del real escenario epidemiológico del agravio, incluyéndose incidencia, letalidad y factores relacionados al riesgo de infección y de muerte (65).

Puesto que la FM es una enfermedad de ocurrencia esporádica y en tanto presenta una sintomatología inespecífica, las acciones de vigilancia en salud deben ser de carácter permanente para reducir la morbimortalidad por la enfermedad.

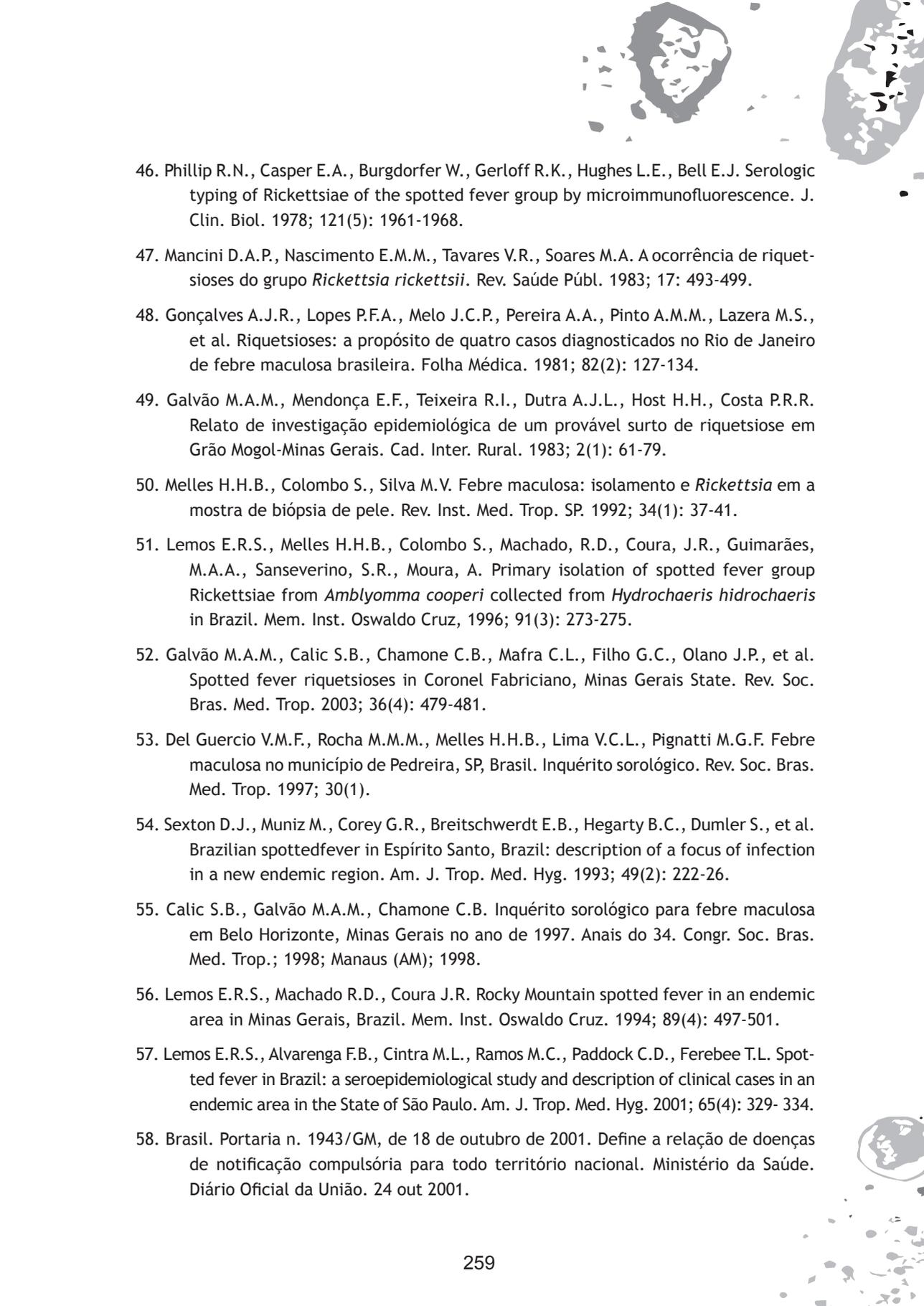
Referencias

1. Galvão M.A.M. Febre maculosa em Minas Gerais: um estudo sobre a distribuição da doença no Estado e seu comportamento em área de foco peri-urbano. Tese. Belo Horizonte: Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. 1996.
2. Birchard S.J., Sherding R.G. Clínica de Pequenos Animais. São Paulo: Roca. 1998.

3. Galvão M.A.M., Lamounier J.A., Bonomo E., Tropia M.S., Rezende E.G., Calic S.B. et al. Rickettsioses emergentes e reemergentes numa região endêmica do Estado de Minas Gerais, Brasil. Cad. Saúde Públ. [online]. 2002; 18(6): 1593-1597.
4. Acha P.N., Szyfres B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 2nd ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 1986. p.502-526.
5. Lemos E.R.S., Alvarenga F.B.F., Cintra M.L., Ramos M.C., Paddock C.D., Ferebee T.L., et al. Spotted fever in Brazil: a seroepidemiological study and description of clinical cases in an endemic area the state of São Paulo. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1996; 65(4): 329-334.
6. Silveira I. Investigação de infecção pela bactéria *Rickettsia parkeri* em carrapatos *Amblyomma triste* no Estado de São Paulo: isolamento e caracterização molecular da bactéria. Dissertação. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, 2006.
7. Harden V.A. Rocky Mountain spotted fever. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1990.
8. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Vigilância Epidemiológica Nacional da Febre Maculosa Brasileira e Outras Rickettsioses. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
9. Wilson L.B., Chowning W.M. Studies in *Pyroplasmosis hominis* ('spotted fever' or 'tick fever' of the Rocky Mountains). Jour. Infect. Dis. 1904; 1: 31.
10. Cox H.R. The Spotted Fever Group. TM Rivers Viral and rickettsial infections of man. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1952. 611-737.
11. Weiss E., Strauss B. The life and career of Howard Taylor Ricketts. Rev. Infect. Dis. 1991; 13: 1241-1242.
12. Wolbach S.B. Studies on Rocky Mountain spotted fever. J. Med. Res. 1919; 41(1).
13. Bengtson I.A. Classification of the Rickettsiae of Rocky Mountain Spotted Fever and of Endemic (Murine) Typhus. J. Bacteriol. 1947; 53(3): 325-327.
14. Piza J.T., Meyer J.R., Gomes L.S. Typho Exanthematico de São Paulo. São Paulo: Soc. Impres. Paulista; 1932. p.11-119.
15. Dias E., Martins A.V. Spotted fever in Brazil. Am. J. Trop. Med. 1939; 19: 103-108.
16. Magalhães O. Contribuição ao conhecimento das doenças do grupo do tifo exantemático. Rio de Janeiro, Imprensa Nacional, Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 1952; 6.
17. Tiriba A.C. Geografia médica das riquetsioses. Lacaz C.S., Baruzzi R.G., Siqueira Jr. W. (ed). Introdução à geografia médica do Brasil. São Paulo: Edgard Blücher/ Edusp; 1972. p. 388-397.

18. Silva L.J., Galvão M.A.M. Epidemiologia das riquetsioses do gênero *Rickettsia* no Brasil. Rev. Bras. Parasitol. Vet. 2004; 13(supl.1).
19. Lemos-Monteiro J. Comportamento experimental do coelho ao vírus do Typho exanтемático de São Paulo e da febre maculosa das Montanhas Rochosas. Mem. Inst. Butantã. 1933; 8: 3-9.
20. Pascale H. Assistência Médica às populações rurais. Arq. Hig. Saúde Pública. 1946; 11(27): 9-94.
21. Lemos E.R.S, Rozental T., Villela C.L. Brazilian spotted fever: description of a fatal clinical case in the State of Rio de Janeiro. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2002; 35: 523-525.
22. Lemos-Monteiro J.E., Fonseca F. Typho exanthematico de São Paulo. Novas experiências sobre transmissão experimental por carrapatos (*Boophilus microplus* e *Amblyomma cajennense*). Mem. Inst. Butantã, 1932; 7: 33-40.
23. Nava S., Beati L., Labruna M.B., Cáceres A.G., Mangold A.J., Guglielmono A.A. Reassessment of the taxonomic status of *Amblyomma cajennense* (Fabricius, 1787) with the description of three new species, *Amblyomma tonelliae* n. sp., *Amblyomma interandinum* n. sp. and *Amblyomma patinori* n. sp. and resurrection of *Amblyomma mixtum* Koch, 1844 and *Amblyomma sculptum* Berlese, 1888 (Ixodida: Ixodidae). Ticks and Tick-borne Dis. 2014; 5(3): 252-276.
24. Gomes L.S. Typho exanthematico de São Paulo. Brasil-Medico. 1933; 17(52): 919-921.
25. Travassos J. Le chien, réservoir de virus possible du typhus exanthématique de São Paulo. Comptes rendus des séances de la Société de Biologie et de Ses Filiales. 1938; 129: 24- 26.
26. Vallejo-Freire A. Transmissão do vírus da febre maculosa mexicana por *Amblyomma striatum* Koch, 1944. Mem. Inst. Butantan. 1947; 20: 107-112.
27. Meyer J.R., Saborido J., Prado A. Typho exanthematico. Brasil Médico. 1932; 17(10): 167.
28. Lemos-Monteiro J. O “Typho exantematico” de São Paulo e suas relações com a febre maculosa das Montanhas Rochosas, à luz das provas de imunidade cruzada. Mem. Inst. Butantã. 1933; 8: 209-220.
29. Regendaz P., Muniz J. Pesquisa sobre transmissão do typho exantematico de São Paulo por ixodídeos. Brasil Médico. 1936; 50(3): 45-48.
30. Moreira J.A., Magalhães O. Typho exanthematico em Minas Gerais. Brasil Médico. 1937; 51(21): 20-21.
31. Magalhães O., Rocha A. Contribuição para o conhecimento do tifo exantemático neotrópico no Brasil Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 1944; 40(1): 1-8.

32. Travassos J, Vallejo A. Comportamento de alguns cavídeos (*Cavia aperea* e *Hydrochoerus capybara*) às inoculações experimentais do vírus da febre maculosa. Mem. Inst. Butantã. 1942. 16: 73-86.
33. Travassos J., Vallejo A. Possibilidade de *Amblyomma cajennense* se infectar em *Hydrochoerus capybara* experimentalmente inoculado com o vírus da febre maculosa. Mem. Inst. Butantã. 1942; 16: 87-90.
34. Travassos J., Vallejo-Freire A. Criação artificial de *Amblyomma* para preparo vacina contra febre maculosa Mem. Inst. Butantã. 1944-1945; 18: 145-235.
35. Falcão E.C. Henrique da Rocha Lima e a Descoberta da *Rickettsia prowazekii*. Rev. Inst. Med. Trop. SP. 1966; 8(2): 52-59.
36. Tiriba A.C., Godoy C.V., Brito T., Fordão F.M., Penna D.O., Souza A.R. Febre maculosa em São Paulo. Resultados terapêuticos em alguns casos com laurilsulfato de tetraciclina. Rev. Inst Med. Tropical SP. 1968; 10(4): 256-261.
37. Silva L.J. Organização do espaço e doença. Carvalheiro, JR, organizador. Textos de Apoio. Epidemiologia I. Rio de Janeiro: Programa de Educação Continuada/Escola Nacional de Saúde Pública/Abrasco; 1985. p.159-85.
38. Burgdorfer, W. A review of Rocky Mountain spotted fever (tickborne typhus), its agent, and its tick vectors in the United States. J. Med. Entomol. 1975; 12(3): 269-272.
39. Reháček J., Zupancicová M., Ác P., Brezina R., Úrvölgyi J., Kováková E., et al. Rickettsioses studies. 2. Natural foci of rickettsioses in east Slovakia. Bull. Wld. Hlth. Org. 1976; 53: 31-38.
40. Reháček J., Vosta J., Tarasevic I.V., Brezina R., Jablonskaja V.A., Plotnikova L.F., et al. Rickettsioses studies. 3. Natural foci of rickettsioses in south Bohemia. Bull. Wld. Hlth. Org. 1977; 55: 455-461.
41. Rozental T., Bustamante M.C., Amorin M., Serra-Freire N.M., Lemos E.R.S. Evidence of spotted fever group Rickettsiae in state of Rio de Janeiro, Brazil. Rev. Inst. Med. Trop. 2002; 44(3): 155-158, 2002.
42. Rozental T. Circulação de Rickettsia do grupo da febre maculosa no município de Barra do Piraí, Rio de Janeiro. Dissertação. Rio de Janeiro: Inst. Oswaldo Cruz, 2003.
43. Galvão M.A.M. A febre maculosa brasileira em Minas Gerais e seus determinantes. Dissertação. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 1988.
44. Mcdade J.E., Newhouse V.F. Natural history of *Rickettsia rickettsii*. Ann. Rev. Microbiol. 1986; 40: 287-309.
45. Buxton A., Fraser G. The *Rickettsias* (Chapter 36). Animal Microbiology. Vol. 2. Oxford: Blackwell Scientific Publication Ltd; 1977. p.359-390.

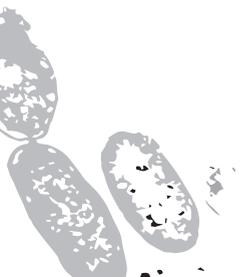
- 
46. Phillip R.N., Casper E.A., Burgdorfer W., Gerloff R.K., Hughes L.E., Bell E.J. Serologic typing of *Rickettsiae* of the spotted fever group by microimmunofluorescence. *J. Clin. Biol.* 1978; 121(5): 1961-1968.
47. Mancini D.A.P., Nascimento E.M.M., Tavares V.R., Soares M.A. A ocorrência de rickettsioses do grupo *Rickettsia rickettsii*. *Rev. Saúde Públ.* 1983; 17: 493-499.
48. Gonçalves A.J.R., Lopes P.F.A., Melo J.C.P., Pereira A.A., Pinto A.M.M., Lazera M.S., et al. Riquetsioses: a propósito de quatro casos diagnosticados no Rio de Janeiro de febre maculosa brasileira. *Folha Médica.* 1981; 82(2): 127-134.
49. Galvão M.A.M., Mendonça E.F., Teixeira R.I., Dutra A.J.L., Host H.H., Costa P.R.R. Relato de investigação epidemiológica de um provável surto de riquetsiose em Grão Mogol-Minas Gerais. *Cad. Inter. Rural.* 1983; 2(1): 61-79.
50. Melles H.H.B., Colombo S., Silva M.V. Febre maculosa: isolamento e *Rickettsia* em a mostra de biópsia de pele. *Rev. Inst. Med. Trop. SP.* 1992; 34(1): 37-41.
51. Lemos E.R.S., Melles H.H.B., Colombo S., Machado, R.D., Coura, J.R., Guimarães, M.A.A., Sanseverino, S.R., Moura, A. Primary isolation of spotted fever group *Rickettsiae* from *Amblyomma cooperi* collected from *Hydrochaeris hydrochaeris* in Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz,* 1996; 91(3): 273-275.
52. Galvão M.A.M., Calic S.B., Chamone C.B., Mafra C.L., Filho G.C., Olano J.P., et al. Spotted fever rickettsioses in Coronel Fabriciano, Minas Gerais State. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2003; 36(4): 479-481.
53. Del Guercio V.M.F., Rocha M.M.M., Melles H.H.B., Lima V.C.L., Pignatti M.G.F. Febre maculosa no município de Pedreira, SP, Brasil. Inquérito sorológico. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1997; 30(1).
54. Sexton D.J., Muniz M., Corey G.R., Breitschwerdt E.B., Hegarty B.C., Dumler S., et al. Brazilian spotted fever in Espírito Santo, Brazil: description of a focus of infection in a new endemic region. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1993; 49(2): 222-26.
55. Calic S.B., Galvão M.A.M., Chamone C.B. Inquérito sorológico para febre maculosa em Belo Horizonte, Minas Gerais no ano de 1997. *Anais do 34. Congr. Soc. Bras. Med. Trop.*; 1998; Manaus (AM); 1998.
56. Lemos E.R.S., Machado R.D., Coura J.R. Rocky Mountain spotted fever in an endemic area in Minas Gerais, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 1994; 89(4): 497-501.
57. Lemos E.R.S., Alvarenga F.B., Cintra M.L., Ramos M.C., Paddock C.D., Ferebee T.L. Spotted fever in Brazil: a seroepidemiological study and description of clinical cases in an endemic area in the State of São Paulo. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2001; 65(4): 329-334.
58. Brasil. Portaria n. 1943/GM, de 18 de outubro de 2001. Define a relação de doenças de notificação compulsória para todo território nacional. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União. 24 out 2001.

59. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
60. De Oliveira S.V., Angerami R.N. Timeliness in the notification of spotted fever in Brazil: Evaluating compulsory reporting strategies and digital disease detection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018; 72: 16-18.
61. Santos F.C.P., Nascimento E.M.M., Katz G., Angerami R.N., Colombo S., Souza E.R., et al. Brazilian spotted fever: Real-time PCR for diagnosis of fatal cases. *Ticks Tick Borne Dis*. 2012; 3: 311-313.
62. De Oliveira S.V. Tick-borne spotted fever in the northeast of Brazil: the series of cases a new endemic area. *Revista de Medicina da UFC*. 2016; 56(2): 8-9.
63. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/outubro/06/Volume-Unico-2017>.
64. Parola P., Paddock C.D., Socolovschi C., Labruna M.B., Mediannikov O., Kernif T., et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin Microbiol Rev*. 2013; 4: 657-702.
65. De Oliveira S.V., Guimarães J.N., Reckziegel G.C., Da Costa Neves B.M., De Araújo-Vilges K.M., Fonseca L.X., et al. An update on the epidemiological situation of spotted fever in Brazil. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*. 2016; 22(1): 22.
66. De Oliveira S.V.D., Pereira S.V.C., Silva P.M.R.B., Pereira J.M., Gomes V., Amorim M., et al. Vigilância de ambientes da febre maculosa brasileira e outras riquetsioses: a etapa inicial de uma proposta para a formação de rede. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*. 2015; 6(3): 67-71.
67. Barros-Silva P.M.R., Pereira S.V.C., Fonseca L.X., Maniglia F.V.P., De Oliveira S.V., De Caldas E.P. Febre maculosa: uma análise epidemiológica dos registros do sistema de vigilância do Brasil. *Scientia Plena*. 2014; 10(4 (A)).
68. Oliveira S.V.D., Pereira S.V.C., Pinna F.V., Fonseca L.X., Freire N.M.D.S., Cardoso K.M., et al. Vigilância de ambientes da febre maculosa: explorando as áreas silenciosas do Brasil. *Rev. Pan-Amaz. Saude*. 2016; 7(3): 65-72.
69. Oliveira S.V., Caldas E.P., Colombo S., Gazeta G.S., Labruna M.B., Santos F.C.P., et al. A fatal case of Brazilian spotted fever in a non-endemic area in Brazil: the importance of having health professionals who understand the disease and its areas of transmission. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 2016; 49(5): 653-655.
70. Oliveira S.V.D., Costa R.M.F., Ferreira G., Pereira S.V.C., Amorim M., Monteiro M.F.M., et al. Fatal case of spotted fever in a patient from Northeastern Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2018; 60.

71. Parola P., Labruna M.B., Raoult D. Tick-Borne Rickettsioses in America: Unanswered Questions and Emerging Diseases. *Cur. Infec. Dis. Rep.* 2009; 11: 40-50.
72. Szabó M.P.J., Pinter A., Labruna M.B. Ecology, biology and distribution of spotted-fever tick vectors in Brazil. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2013; 3: 27.
73. Karpathy S.E., Slater K.S., Goldsmith C.S., Nicholson W.L., Paddock C.D. *Rickettsia amblyommatis* sp. nov., a spotted fever group *Rickettsia* associated with multiple species of *Amblyomma* ticks in North, Central and South America. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2016; 66: 5236-5243.
74. Horta M.C., Labruna M.B., Pinter A., Linardi P.M., Schumaker T.T.S. *Rickettsia* infection in five areas of the state of São Paulo. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2007; 102(7): 793-801.
75. Labruna M.B., Pacheco R.C., Richtzenhain L.J., Szabo M.P. Isolation of *Rickettsia rhipicephali* and *Rickettsia bellii* from ticks *Haemaphysalis juxtakochi* in the state of Sao Paulo, Brazil. *Appl. Environm. Microbiol.* 2007; 73(3): 869-873.
76. Gehrke F.S., Gazeta G.S., Souza E.R., Ribeiro A., Marrelli M.T., Schumaker T.T.S. *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia felis* and *Rickettsia* sp. TwKM03 infecting *Rhipicephalus sanguineus* and *Ctenocephalides felis* collected from dogs in a Brazilian Spotted Fever focus in the state of Rio de Janeiro/Brazil. *Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2009; 15(2): 267-268.
77. Moraes-Filho J., Pinter A., Pacheco R.C., Gutmann T.B., Barbosa S.O., Gonzáles M.A.R.M., et al. New epidemiological data on brazilian spotted fever in an endemic area of the State of São Paulo, Brazil. *Vector-Borne and Zoon Dis.* 2009; 9(1): 73-78.
78. Sabatini G.S., Pinter A., Nieri-Bastos F.A., Marcili A., Labruna M.B. Survey of ticks (*Acari*: Ixodidae) and their *Rickettsia* in an Atlantic Rain Forest reserve in the State of São Paulo, Brazil. *Journal of Medical Entomology.* 2010; 47: 913-916.
79. Labruna M.B., Mattar V.S., Nava S., Bermudez S., Venzal J.M., Dolz G., et al. Rickettsioses in Latin America, Caribbean, Spain and Portugal. *Rev. MVZ Córdoba.* 2011; 16: 2435-2457.
80. Medeiros A.P., Souza A.P., Moura A.B., Lavina M.S., Bellato V., Sartor A.A., et al. Spotted fever group *Rickettsia* infecting ticks (*Acari*: Ixodidae) in the state of Santa Catarina, Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2011; 106: 926-930.
81. Nunes E.D.C., Vizzoni V.F., Navarro D.L., De Melo Iani F.C., Durães L.S., Daemon E., et al. *Rickettsia amblyommii* infecting *Amblyomma sculptum* in endemic spotted fever area from southeastern Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2015; 110: 1058-1061.
82. Moerbeck L.V.F., Vizzoni E., Machado-Ferreira R.C., Cavalcante S.V., Oliveira C.A.G., Soares M.A., et al. *Rickettsia* (Rickettsiales: Rickettsiaceae) vector biodiversity in high altitude atlantic forest fragments within a semiarid climate: A new endemic area of spotted-fever in Brazil. *J. Med. Entomol.* 2016; 53: 1458-1466.

83. Vizzoni V.F., Silva A.B., Cardoso K.M., Dos Santos F.B., Stenzel B., Amorim M., et al. Genetic identification of *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest in an endemic area of a mild spotted fever in Rio Grande do Sul state, Southern Brazil. *Acta tropica*. 2016; 162: 142-145.
84. Weck B., Dall'agnol B., Souza U., et al. Spotted fever group *Rickettsia* in the Pampa Biome, Brazil, 2015-2016. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(11): 2014-2016.
85. Bitencourth K.G., Amorim M., Oliveira S.V., Caetano R.L., Voloch C.M., Gazêta G.S. *Amblyomma sculptum*: genetic diversity and rickettsias in the Brazilian Cerrado biome. *Medical and Veterinary Entomology*. 2017; 31: 427-437.
86. Dall'agnol B., Souza U., Webster A., Weck B., Stenzel B., Labruna M., et al. "*Candidatus Rickettsia asemboensis*" in *Rhipicephalus sanguineus* ticks, Brazil. *Acta Trop.* 2017; 167: 18-20.
87. Zeringóta V., Maturano R., Luz H.R., Senra T.O., Daemon E., Faccini J.L., et al. Molecular detection of *Rickettsia rhipicephali* and other spotted fever group *Rickettsia* species in *Amblyomma* ticks infesting wild birds in the state of Minas Gerais, Brazil. *Ticks Tick-borne Dis.* 2017; 8(1): 81-89.
88. Angerami R.N., Da Silva A.M., Nascimento E.M., Colombo S., Wada M.Y., Dos Santos F.C., et al. Brazilian spotted fever: two faces of a same disease? A comparative study of clinical aspects between an old and a new endemic area in Brazil. *Clin. Microbiol. Infect.* 2009; 15(2): 207-208.
89. Spolidorio M.G., Labruna M.B., Mantovani E., Brandão P.E., Richtzenhain L.J., Yoshinari N.H. Novel spotted fever group rickettsiosis, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(3): 521-523.
90. Silva N., Eremeeva M.E., Rozental T., Ribeiro G.S., Paddock C.D., Ramos E.A., et al. Eschar-associated spotted fever rickettsiosis, Bahia, Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17: 275-278.
91. Krawczak F.S., Muñoz-Leal S., Guztzazky A.C., Oliveira S.V., Santos F.C., Angerami R.N., et al. *Rickettsia* sp. strain Atlantic rainforest infection in a patient from a spotted fever-endemic area in southern Brazil. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2016; 95(3): 551-553.
92. Labruna M.B. Ecology of rickettsia in South America. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009; 1166(1): 156-166.
93. Nasser J.T., Lana R.C., Silva C.M.D.S., Lourenço R.W., Silva D.C.D.C., Donalísio M.R. Urbanization of Brazilian spotted fever in a municipality of the southeastern region: epidemiology and spatial distribution. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2015. 18: 299-312.

- 
94. Souza C.E., Pinter A., Donalizio M.R. Risk factors associated with the transmission of Brazilian spotted fever in the Piracicaba river basin, State of São Paulo, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2015; 48: 11-17.
 95. Brites-Neto J., Brasil J., Duarte K.M.R. Epidemiological surveillance of capybaras and ticks on warning area for Brazilian spotted fever. *Vet. World.* 2015; 8: 1143-1149.
 96. Guglielmo A.A., Beati L., Barros-Battesti D.M., Labruna M.B., Nava S., Venzal J.M., et al. Ticks (Ixodidae) on humans in South America. *Exp. Appl. Acarol.* 2006; 40(2): 83-100.
 97. Oliveira S.V. Febre Maculosa no Brasil: situação epidemiológica atual e a distribuição geográfica de carrapatos em cenários de mudanças climáticas. 2017;178f.,il. Tese (Doutorado em Medicina Tropical)-Universidade de Brasília, 2017.
 98. Pinter A., Dias R.A., Gennari S.M., Labruna M.B. Study of the seasonal dynamics, life cycle, and host specificity of *Amblyomma aureolatum* (Acarí: Ixodidae). *Journal of medical entomology.* 2004; 41(3): 324-332.
 99. Ogrzewalska M., Saraiva D.G., Moraes-Filho J., Martins T.F., Costa F.B., Pinter A., et al. Epidemiology of Brazilian spotted fever in the Atlantic Forest, state of São Paulo, Brazil. *Parasitology.* 2012; 139(10): 1283-1300.
 100. Barbieri A.R., Jonas Filho M., Nieri-Bastos F.A., Souza Jr. J.C., Szabó M.P., Labruna M.B. Epidemiology Of *Rickettsia* sp. Strain Atlantic rainforest in a spotted fever-endemic area of southern Brazil. *Ticks and tick-borne dis.* 2014; 5(6), 848-853.
 101. Oliveira S.V., Willemann M.C., Gazeta G.S., Angerami R.N., Gurgel-Gonçalves R. Predictive Factors for Fatal Tick-Borne Spotted Fever in Brazil. *Zoonoses Public Health.* 2017; 64(7): e44-e50.
 102. Faccini-Martínez Á.A., De Oliveira S.V., Junior C.C., Labruna M.B. Febre Maculosa por *Rickettsia parkeri* no Brasil: condutas de vigilância epidemiológica, diagnóstico e tratamento. *Journal of Health & Biological Sciences.* 2018; 6(3): 299-312.



A nivel mundial, las enfermedades infecciosas que se transmiten al ser humano a través de otros animales simbolizan una amenaza para la salud y el bienestar de las poblaciones urbanas y rurales. Entre las zoonosis, el grupo de las rickettsiosis requiere gran atención pues cuenta con una amplia variedad de géneros y especies, y además, posee una alta capacidad de adaptabilidad y distribución de vectores. Es así que este orden representa los microorganismos emergentes para las poblaciones animales y humanas.

El orden Rickettsiales comprende un grupo de microorganismos intracelulares obligados de eucariotas, de los cuales muchos son transmitidos por vectores como garrapatas, ácaros, pulgas o piojos. Dos de sus familias más representativas son: Anaplasmataceae y Rickettsiaceae, cuyos miembros viven en estrecha asociación con los huéspedes artrópodos. Aunque su incidencia global es baja, la amplia distribución del vector y la adaptabilidad a hospederos vertebrados e invertebrados apremia un interés por parte de la sanidad animal y la salud pública.

En Rickettsiales se realiza un ejercicio de recopilación de experiencias interdisciplinarias de investigadores y académicos latinoamericanos. Este libro contiene escritos que van desde recorridos por la historia y el estado del arte, las dinámicas epidemiológicas vector-hospedero, la circulación en vida silvestre y en animales domésticos, hasta llegar a los panoramas, avances y tratamiento terapéutico que se han desarrollado hasta el momento.



COLCIENCIAS