

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS COMERCIALES
SEDE CENTRAL MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS
LICENCIATURA EN MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA.



TRABAJO DE GRADUACIÓN

Para Optar al Título de Licenciatura en Medicina Veterinaria y Zootecnia

Efectividad de dos Coadyuvantes en el Tratamiento de la Trombocitopenia en Caninos Seroreactivos a Ehrlichiosis, Centro Veterinario El Colono Agropecuario Guácimo, mayo-junio del 2023, provincia de Limón, Costa Rica.

Sustentante

Br. Fabiola Salazar Gentilini

Asesora

MSc. Deleana Vanegas MV

Managua, Nicaragua
Noviembre, 2023

TABLA DE CONTENIDO

SECCIÓN	PÁGINA
DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	iii
ÍNDICE DE TABLAS	iv
ÍNDICE DE ANEXOS.....	v
RESUMEN.....	vi
ABSTRACT	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS.....	3
2.1 Objetivo General	3
2.2 Objetivos Específicos	3
III. MARCO DE REFERENCIA.....	4
3.1 Ehrlichiosis canina	4
3.1.1 Definición de Ehrlichia canina.....	4
3.1.2 Transmisión	5
3.1.3 Signos Clínicos.....	5
3.1.4 Diagnóstico de Ehrlichia canis	6
3.1.5 Tratamiento para Ehrlichiosis canina	8
3.2 Trombocitopenia en Perros Diagnosticados con Ehrlichiosis canina	12
3.2.1 Definición de Trombocitopenia.....	13
3.2.2 Mecanismos de producción de la Trombocitopenia	13
3.2.3 Sinología	14
3.2.4 Análisis Clínico	14
3.2.5 Tratamiento para la Trombocitopenia por Ehrlichia canis.....	15
IV. HIPÓTESIS.....	23
4.1 Hipótesis de Investigación.....	23
4.2 Hipótesis Nula.....	23
4.3 Hipótesis Alternativa.....	23
V. METODOLOGÍA	24

5.1	Ubicación del Área de Estudio	24
5.1.1	Macrolocalización	24
5.1.2	Microlocalización	24
5.2.	Descripción del Área de Estudio	25
5.3.	Diseño Metodológico.....	25
5.3.1	Criterios de inclusión y exclusión	25
5.3.2	Fase de Campo/Clínica	26
5.3.3	Fase de Laboratorio	28
5.4	Variables a Evaluar	29
5.5	Recolección de datos	31
5.6	Análisis de datos	31
5.7	Materiales y equipos	31
VI.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
6.1	Prevalencia de <i>Ehrlichia</i> en pacientes diagnosticados por medio de inmunocromatografía en el Centro Veterinario El Colono.	32
6.2	Describir las principales alteraciones cuantitativas hematológicas presentes en el BHC de pacientes con Ehrlichiosis.	33
6.2.1.	Alteraciones cuantitativas en la serie blanca.....	33
6.2.2.	Alteraciones en la serie roja.....	38
6.2.3.	Alteraciones en las plaquetas	42
6.3	Asociar los signos clínicos con los hallazgos cuantitativos del BHC en los pacientes con Ehrlichiosis.	46
6.4	Eficacia del uso de la hidroxiclороquina frente a la prednisolona, en pacientes diagnosticados con Ehrlichiosis y trombocitopenia	48
6.4.1	Resultados del uso de la Hidroxiclороquina y la Prednisolona	48
6.4.2	Evaluación de Eficacia.....	51
VII.	CONCLUSIONES.....	57
VIII.	RECOMENDACIONES	60
VIII.	LITERATURA CITADA.....	61
IX.	ANEXOS.....	73

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a Dios que me permitió culminar este proceso a pesar de las adversidades, dándome salud, paciencia, persistencia y sobre todo confianza en mis capacidades.

A las personas más importantes en mi vida, mi madre Gina Gentilini Vega y a mi padre Manuel Salazar Rivera, a quienes les debo la persona que soy hoy, porque no han dejado de acompañarme en cada paso que he dado, brindándome su amor, apoyo y consejo en todo momento. Los amo con todo mi corazón.

A mi perrita, Zoe, quién fue mi compañía durante mi estadía en Nicaragua y quien me recargó las energías cuando mis fuerzas flaquearon, y a mi príncipe, Oddie, quien sigue llenando mis días de luz y sonrisas. Ellos son la muestra real de que el amor más puro si existe.

Dios supo darme los ejemplos perfectos de amor y compañía, no puedo estar más agradecida con él, por ponerme en los lugares y a las personas correctas. Les agradezco de corazón, todo lo que hacen por mí.

Fabiola Salazar Gentilini

AGRADECIMIENTOS

Expreso un profundo agradecimiento a la Universidad de Ciencias Comerciales, por ser mi casa de enseñanza y brindarme la oportunidad de llamarme hoy profesional, brindándome los recursos necesarios para alcanzar una formación académica integral.

A la facultad de Ciencias Agrarias, por brindarme el conocimiento y la guía para culminar este proceso con éxito.

A mi asesora, MSc. Deleana del Carmen Vanegas, que sin ella este proceso no hubiera significado lo mismo, gracias por guiarme y apoyarme siempre que lo necesité.

A la Clínica Veterinaria El Colono Agropecuaria, por abrir sus puertas y permitir realizar mi investigación en sus instalaciones y recursos necesarios, en especial, a la Dra. Rocío Caamaño Avendaño, por brindarme su ayuda y ser un pilar en mi formación como profesional.

En mis momentos más felices, mi familia y amigos han estado a mi lado compartiendo mi felicidad; en los momentos difíciles, me han acompañado brindándome su más grande apoyo.

Fabiola Salazar Gentilini

ÍNDICE DE FIGURAS

SECCIÓN	PÁGINA
Figura 1. Ubicación de la Clínica Veterinaria El Colono, Guácimo, Costa Rica.....	24
Figura 2. Test de cromatografía para E. canis Ab.	27
Figura 3. Resultados prednisolona	49
Figura 4. Resultados Hidroxicloroquina	50
Figura 5. Resultados de dos coadyuvantes	51

ÍNDICE DE TABLAS

SECCIÓN	PÁGINA
Tabla 1. Información general de la doxicilina.....	10
Tabla 2. Interacciones de doxicilina con otros medicamentos.	12
Tabla 3. Información general de la prednisolona.	16
Tabla 4. Interacciones de la prednisolona con otros medicamentos.....	17
Tabla 5. <i>Información general de la hidroxiclороquina.</i>	20
Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión en la investigación.....	26
Tabla 7. Variables a evaluar dentro del estudio.	29
Tabla 8. Materiales y equipos requeridos.....	31
Tabla 9. Alteraciones cuantitativas de la serie blanca.	33
Tabla 10. Hallazgo cuantitativo de serie blanca.	36
Tabla 11. Alteraciones cuantitativas de la serie roja, hemoglobina y hematocrito.....	38
Tabla 12. Hallazgo cuantitativo de serie roja.	41
Tabla 13. Alteraciones cuantitativas de Plaquetas.	42
Tabla 14. Recuento de plaquetas y plaquetocrito.....	45
Tabla 15. Signos clínicos	46
Tabla 16. Medias de los dos grupos de pacientes tratados con dos coadyuvantes...52	
Tabla 17. Medidas de diferencias de Medias (IC 95%) para los dos grupos de pacientes.	52
Tabla 18. Determinación de variables Binarias cualitativas (Riesgos relativos y Absolutos).....	53
Tabla 19. Comparación 2 coadyuvantes	55

ÍNDICE DE ANEXOS

SECCIÓN	PÁGINA
Anexo a. Ficha clínica para evaluación al paciente	73
Anexo b. Receta de fármacos para los pacientes.....	74
Anexo c. Rangos de referencia.	75

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar la efectividad de dos coadyuvantes en el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes caninos seroreactivos a Ehrlichiosis, en el Centro Veterinario El Colono Guácimo, mayo-julio del 2023, provincia de Limón, Costa Rica. Determinándose la prevalencia de pacientes reactivos al test E. canis AB, biometría hemática completa (BHC) y plaquetas, describiéndose las principales alteraciones hematológicas, asociándose los valores del hemograma con los signos, según los criterios de inclusión se aplicó el tratamiento y el coadyuvante para la trombocitopenia, administrándose de manera aleatoria según la frecuencia de llegada de los pacientes, iniciando con prednisolona y después se alternó con la Hidroxicloroquina. Se comparó la eficacia de la Hidroxicloroquina frente a la prednisolona. La investigación es experimental, cuantitativo y lineal en el tiempo. De 119 caninos; 26 tenían signos compatibles con hematoinvasores, 19 salieron seroreactivos y 7 seronegativos, prevalencia general del 73,07%. 15 presentaron trombocitopenia. Al primer muestreo el recuento leucocitario el 33.3 % presentaron leucopenia, con \bar{X} de $11,09 \cdot 10^9/L$ y una σ del $9,5 \cdot 10^9/L$, los granulocitos un 41.6% presentaron neutropenia, \bar{X} de $7,07 \cdot 10^9/L$ y σ del $5,71 \cdot 10^9/L$, los linfocitos \bar{X} de $2,54 \cdot 10^9/L$ y σ del $2,45 \cdot 10^9/L$. El 50% presentaron glóbulos rojos (GR), hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) por debajo de los valores fisiológicos, los GR una \bar{X} de $4,67 \cdot 10^{12}/L$ y una σ del $1,16 \cdot 10^{12}/L$, Hto una \bar{X} de $0,32 \cdot 10^{12}/L$ y una σ del $0,09 \cdot 10^{12}/L$ y la Hb una \bar{X} de $101,33g/L$ y una σ del $29,26 g/L$. De los 6 pacientes con glóbulos rojos por debajo de los parámetros fisiológicos, evaluando el VCM y la CHCM se clasificó que el 50% presenta anemia normocítica y normocrómica, el 33% presenta anemia normocítica e hipocrómica y el 17% anemia microcítica y normocrómica. los principales signos clínicos que se presentan con mayor frecuencia: la letargia, fiebre y palidez. $P < 0.05$ los resultados estadísticamente son significativos, los dos tratamientos no son iguales de eficaces y la potencia de contraste entre el tratamiento de la Hidroxicloroquina y el de prednisolona es del 65.5% indicando que también hay significación clínica relevante, el 100% de pacientes con Hidroxicloroquina aumentaron las plaquetas llegando a su rango fisiológico y los de prednisolona el 50%.

Palabras claves: Hidroxicloroquina, Prednisolona, Ehrlichia, coadyuvante, plaquetas.

ABSTRACT

With the objective of evaluating the effectiveness of two adjuvants in the treatment of thrombocytopenia in canine patients seroreactive to Ehrlichiosis, in the Veterinary Center El Colono Guácimo, May-July 2023, province of Limón, Costa Rica. Determining the prevalence of patients reacting to E. canis AB test, complete blood count (BHC) and platelets, describing the main hematological alterations, associating the values of the hemogram with the signs, according to the inclusion criteria, the treatment and the adjuvant for thrombocytopenia were applied, administered randomly according to the frequency of arrival of the patients, starting with prednisolone and then alternating with Hydroxychloroquine. The efficacy of hydroxychloroquine was compared with prednisolone. The research is experimental, quantitative and linear in time. Out of 119 canines; 26 had symptoms compatible with hematoinvasors, 19 were seroreactors and 7 were seronegative, overall prevalence of 73.07%. Fifteen had thrombocytopenia. At the first sampling the leukocyte count 33.3% presented leukopenia, with \bar{X} of $11.09 \cdot 10^9/L$ and a σ of $9.5 \cdot 10^9/L$, the granulocytes 41.6% presented neutrophenia, \bar{X} de $11,09 \cdot 10^9/L$ and σ del $9,5 \cdot 10^9/L$, the lymphocytes \bar{X} de $2,54 \cdot 10^9/L$ y σ del $2,45 \cdot 10^9/L$. 50% had red blood cells (RBC), hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hto) below physiological values, RBC an \bar{X} of $4.67 \cdot 10^{12}/L$ and a σ of $1.16 \cdot 10^{12}/L$, Hto an \bar{X} of $0.32 \cdot 10^{12}/L$ and a σ of $0.09 \cdot 10^{12}/L$ and Hb an \bar{X} of $101.33g/L$ and a σ of $29.26 g/L$. Of the 6 patients with red blood cells below physiological parameters, evaluating MCV and MCHC, it was classified that 50% present normocytic and normochromic anemia, 33% present normocytic and hypochromic anemia and 17% present microcytic and normochromic anemia. the main clinical signs most frequently presented: lethargy, fever and pallor. $P < 0.05$ the results are statistically significant, the two treatments are not equally effective and the contrast power between the treatment of hydroxychloroquine and prednisolone is 65.5% indicating that there is also relevant clinical significance, 100% of patients with hydroxychloroquine increased platelets reaching their physiological range and those with prednisolone 50%.

Key words: Hydroxychloroquine, Prednisolone, Ehrlichia, adjuvant, platelets.

I. INTRODUCCIÓN

La Ehrlichiosis canina es una de las enfermedades más comunes a nivel mundial; “este padecimiento es provocado por la picadura de una garrapata infectada por una bacteria del género *Ehrlichia*” (Román, 2020, p. 37). La *Ehrlichia* se ha ido extendiendo por el mundo, y, Costa Rica no se escapa de esa realidad y dicha enfermedad en los últimos años ha tomado bastante relevancia debido al incremento del número de pacientes, inclusive en zonas donde no se registraban casos. Un diagnóstico temprano de la enfermedad, permite controlar los posibles efectos que trae consigo, mejorando la calidad de vida de los pacientes infectados. (Perez, 2017)

Pérez, Wiedner, Zúñiga, Guevara, Soto, y Sánchez (2010), señalan que la *E. canis* “posee una distribución que abarca el trópico y subtrópico de todo el mundo. En América existe evidencia serológica en: Costa Rica, Estados Unidos de América (EEUU), Chile y México” (p. 27)

La hematología juega un papel muy importante a la hora de diagnosticar a los pacientes, ya que generalmente la *Ehrlichia* durante su fase crónica suele presentar ciertas alteraciones en el nivel de plaquetas en sangre en los perros diagnosticados con dicha enfermedad. (Román, 2020) Debido a que las plaquetas tienen la labor de vigilar cualquier pérdida de sangre, es importante recordar que cuando no se cuenta con un buen nivel de plaquetas en el cuerpo, no existe un control real para las hemorragias, por lo que cualquier sangrado leve puede convertirse en un riesgo para el animal. (Román, 2020)

El objetivo principal de la presente propuesta de investigación, es realizar un estudio comparativo de dos protocolos de tratamiento coadyuvante en pacientes caninos diagnosticados con trombocitopenia inmunomediada derivado de la Ehrlichiosis, donde se pueda analizar los fármacos más reconocidos y, por ende, recomendados, para tratar dichos padecimientos.

Generalmente, “el tratamiento más recomendado por médicos veterinarios para atacar la *Ehrlichia* y la trombocitopenia, ha sido la doxiciclina y la prednisolona, pero con el pasar del tiempo, muchos caninos han demostrado cierta resistencia a los medicamentos mencionados” (Gómez y Parra, 2021, p. 17), razón por la cual, probar un tratamiento alternativo es sumamente necesario para contar con diversas opciones y determinar cuál protocolo puede ser más eficaz en el tratamiento de la enfermedad.

Entre del tratamiento coadyuvante alternativo que se desea comparar, se encuentran el uso de la hidroxicloroquina, el cual se tiende a usar en el tratamiento de la trombocitopenia, debido a su acción antiinflamatoria.

Finalmente, el trabajo de investigación se orienta a evidenciar y comparar el uso de la hidroxicloroquina en el tratamiento de la trombocitopenia como coadyuvante en pacientes con Ehrlichiosis, en oposición al uso de la prednisolona, con la finalidad de demostrar el de mayor efectividad.

II. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Evaluar la efectividad de dos coadyuvantes en el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes caninos seroreactivos a Ehrlichiosis, atendidos en el Centro Veterinario El Colono Guácimo, Periodo de Mayo-Julio del 2023, en la provincia de Limón, Costa Rica.

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar la prevalencia de *Ehrlichia* en pacientes compatibles a hematoinvasores diagnosticados por medio de inmunocromatografía en el Centro Veterinario El Colono.
- Describir las principales alteraciones cuantitativas hematológicas presentes en el BHC de pacientes con Ehrlichiosis.
- Asociar los signos clínicos con los hallazgos cuantitativos del BHC en los pacientes con Ehrlichiosis.
- Comparar la efectividad del uso de la hidroxiclороquina con respecto a la prednisolona, en pacientes diagnosticados con Ehrlichiosis y trombocitopenia inmunomediada.

III. MARCO DE REFERENCIA

3.1 Ehrlichiosis canina

Hoy en día se conoce que una de las causas infecciosas más comunes en perros, que alteran la producción plaquetaria a nivel de médula ósea es la *E. canis*, produciéndose una trombocitopenia, la cual se entiende como una anomalía hematológica asociada, que puede presentarse en cualquier fase de la enfermedad. Román (2021) menciona que esta “disminución en la producción plaquetaria, se produce principalmente en una etapa crónica de la enfermedad a consecuencia de una médula ósea hipoplásica de carácter reversible o irreversible” (p. 37). Para comprender las implicaciones que trae consigo la trombocitopenia en los pacientes enfermos, es necesario definir qué se entiende por *Ehrlichia canina*.

3.1.1 Definición de Ehrlichia canina

Guerrero (2016) menciona que la Ehrlichiosis monocítica canina (CME, por sus siglas en inglés) “es una enfermedad grave y a veces fatal transmitida por garrapatas del género *Rhipicephalus sanguineus*” (p.4), tal como lo especifica a continuación:

El agente etiológico es *Ehrlichia canis*, una bacteria Gram negativa, intracelular obligada perteneciente a la familia *Anaplasmataceae*, orden *Rickettsiales* que invade y se desarrolla en los monocitos caninos y los macrófagos. (Guerrero, 2016, p. 4)

Baneth (2006, citado por González, 2017) señala que la “Ehrlichiosis canina se destaca por tener presencia a nivel mundial y suele prevalecer durante todo el año, sin embargo, se registra más casos durante los meses calurosos” (p. 1); por su parte, Guerrero (2016) establece que:

Según varios estudios que se han realizado alrededor del tema de la *Ehrlichia* en caninos, esta es reconocida como una enfermedad infecciosa y con potencial para convertirse en mortal para los cánidos y otros miembros de la familia *canidae*, dicha enfermedad viaja por medio de la sangre y se va extendiendo por los distintos órganos del perro produciendo inflamaciones en los mismos. (p. 5)

3.1.2 Transmisión

Según Mairena y Cano (2014), la *Ehrlichia canis* se transmite por la picadura de un “único vector conocido como *Rhipicephalus sanguineus*, la garrapata marrón, está al alimentarse de un perro con ehrlichiosis puede ingerir glóbulos blancos con *Ehrlichia* en su citoplasma” (p. 27).

Valarezo (2013) menciona que:

Cuando las garrapatas se están alimentando en su hospedero, inyectan una secreción de las glándulas salivales, la cual está contaminada con *Ehrlichia canis*. La transmisión en la garrapata *R. sanguineus* ocurre entre estados de desarrollo (larva, ninfa, adulto), y no trans ováricamente. (p. 21)

De acuerdo a lo que describe el autor, las *Ehrlichias* son diseminadas por los hemocitos, las cuales van desde el intestino de la garrapata hacia sus glándulas salivales (constituyendo la principal fuente de transmisión para el perro).

3.1.3 Signos Clínicos

Según González (2017), “los signos clínicos presentes en pacientes con *Ehrlichia* puede variar según la fase de la enfermedad en la que se encuentre” (p. 7)

1. **Fase aguda:** Frisby (2004, citado por Valarezo, 2013) “indica que los signos se presentan desde la semana uno hasta la semana tres, posterior a la infección de la garrapata al huésped” (p. 25), por lo general, esta fase dura entre dos a cuatro semanas. González (2017) señala que los principales signos que se desarrollan en esta fase se encuentran: “pirexia, linfadenopatía generalizada, esplenomegalia, hepatomegalia, disnea o intolerancia al ejercicio debido a neumonitis, signos neurológicos causados por meningoencefalitis, petequias y equimosis por trombocitopenia”. (p. 8)
2. **Fase subclínica:** Frisby (2004) menciona que durante esta fase el paciente puede parecer normal o presentar sólo una leve anemia, “lo cual puede durar hasta cinco años, ocasionando la eliminación de la enfermedad en su totalidad o un progreso de la misma a la fase crónica”. (citado por Valarezo, 2013, p. 26)

Según Valarezo (2013) “durante esta fase pueden identificarse cambios hematológicos y bioquímicos leves en los pacientes” (p. 26).

3. **Fase crónica:** González (2017) describe que los signos clínicos presentes durante esta etapa pueden ser leves o intensos, y que se desarrollan en uno a cuatro meses después de la inoculación del microorganismo, “presentando algunos signos como pérdida de peso, pirexia, sangrado espontáneo, palidez debida a la anemia, linfadenopatía generalizada, hepatosplenomegalia, uveítis anterior o posterior, o ambas, signos neurológicos causados por meningoencefalomielitis y edema intermitente de los miembros posteriores” (p. 8) Además, es importante resaltar que pueden aparecer algunas manifestaciones oculares causadas por la Ehrlichiosis como “uveítis anterior, queratoconjuntivitis, hipema, glaucoma” (Román, 2017, p. 36), entre otras.

3.1.4 Diagnóstico de *Ehrlichia canis*

El diagnóstico de la ehrlichiosis canina, generalmente se establece en base en “la anamnesis e historia de exposición previa a garrapatas vectores, una combinación de signos clínicos, anormalidades hematológicas, trombocitopatías, alteraciones bioquímicas hemáticas y datos serológicos” (Harrus *et al*, 2007, citado por Morán, 2016).

Existen diferentes pruebas para diagnosticar la enfermedad en los pacientes, como lo es la prueba de Inmunoabsorbancia ligada a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés). Tal y como menciona, Morán (2016) estas pruebas se hicieron muy populares entre los médicos veterinarios, debido a que ofrece resultados cualitativos y semicuantitativos; mismos que se pueden obtener rápidamente en el entorno clínico.

“Las pruebas utilizadas son sensibles y específicas, especialmente cuando los títulos de la fluorescencia son mayores que 320. Los kits tienen la ventaja de un bajo costo relativo y proporcionan evidencia de la exposición a *E. canis*, que luego se asisten con un diagnóstico precoz con un mínimo de equipo y personal”. (Harrus, Waner y Neer, 2007, citado por Morán, 2016, p. 28)

Morán (2016) menciona que la técnica indirecta de ELISA es muy utilizada para detectar anticuerpos contra *E. canis*, la cual, ha sido utilizada en muchas investigaciones alrededor del mundo; esta idea es apoyada “por un estudio que se realizó para calcular la seroprevalencia de *E. canis* en la ciudad de Yucatán (México), donde se utilizó esta técnica y se demostró que la prueba posee un 71% de sensibilidad y un 100% de especificidad”. (Rodríguez-Vivas, Albornoz, y Bolio, 2004, citado por Morán, 2016).

“Los títulos elevados de anticuerpos se pueden observar tras la exposición al agente, durante la fase aguda, subclínica y crónica de la infección e incluso después de un tratamiento efectivo”. (Neer, 2000; Cohn, 2003, citado por Paulino, 2011, p. 33).

A partir del séptimo día postinfección, se pueden identificar en el suero anticuerpos anti Ehrlichia del tipo inmunoglobulina G (IgG), según Neer (2000, citado por Paulino, 2011). Durante los primeros siete días después de la inoculación, los niveles de anticuerpos son principalmente de los tipos IgA e IgM. Hacia el día 20, la mayoría de los anticuerpos detectados corresponden a IgG. En animales no tratados, las concentraciones de anticuerpos alcanzan su punto máximo aproximadamente a los 80 días desde la infección (Neer, 2000, citado por Paulino, 2011)

Se ha señalado la existencia de reacciones cruzadas entre diferentes especies de la familia Ehrlichia, siendo éstas más intensas entre las especies del mismo género, aunque los títulos son siempre más elevados para el agente que está causando la infección (Woody y Hoskins, 1991). (Paulino, 2011, p.33)

En el caso del presente estudio, se utilizó el Test *E. canis* AB, una técnica ELISA, para la detección del anticuerpo de Ehrlichia canis mediante inmunocromatografía, el cual está diseñado para detectar anticuerpos contra *E. canis* en su totalidad, es decir, sangre, suero o plasma.

Después de ser absorbido por la almohadilla de celulosa, los anticuerpos de *E. canis*, se mueven y se unen con el complejo oro-coloide de *E. canis* antígeno de la almohadilla conjugada, formando complejo Ag-Ab. Este complejo, entonces, forma Ag-Ab-Ag directo unión sándwich con antígeno (Ag) de *Ehrlichia canis* en la membrana de nitrocelulosa. (VetAll Laboratories, 2023)

Composición

El pozo de muestra (S: para dejar caer), la línea de prueba (T) y la línea de control (C) están marcados en el dispositivo. Dentro de ella, la tira está compuesta de almohadilla de muestra, almohadilla conjugada, nitrocelulosa membrana (papel de ensayo) y almohadilla absorbente.

La interpretación de los resultados en esta prueba, se definen por una banda púrpura, la cual, debe aparecer en la línea de control independientemente del resultado de la prueba, la presencia de otra banda en la línea de prueba determina el resultado. (VetAll Laboratories, 2023)

- Línea de control (C): La línea siempre debe aparecer independientemente de la presencia de anticuerpos contra *Ehrlichia canis*. Si esta línea no aparece, la prueba debe considerarse no válida. Esto podría deberse a un tampón impuro o a la falta de muestra. Debe probarse nuevamente con otro kit.
- Línea de prueba (T): La presencia de anticuerpos contra *Ehrlichia canis* determina la línea de prueba.

3.1.5 Tratamiento para Ehrlichiosis canina

Según varios estudios que se han hecho alrededor de la Ehrlichiosis canina y su tratamiento, muchos médicos han utilizado diversos fármacos para contrarrestar la enfermedad en los pacientes diagnósticos, entre los cuales se incluyen las tetraciclinas (clortetraciclina, oxitetraciclina, minociclina y doxiciclina), macrólidos (azitromicina), fluoroquinolonas (enrofloxacin), cloranfenicol, rifampicina y dipropionato de imidocarb, las cuales son conocidos como agentes quimioterapéuticos contra *E. canis*. (Gutiérrez y Ybarra, 2016)

Sin embargo, Gutiérrez y Ybarra (2016) indican que, a “excepción de las tetraciclinas y el cloranfenicol, los demás agentes han dado resultados desfavorables, debido a algunos efectos secundarios provocados por los fármacos anteriores” (p. 653), además, se inclinan por el uso de la doxiciclina como el antibiótico de elección para las infecciones rickettsiales.

Generalmente, el tratamiento de elección por médicos veterinarios y científicos, para la Ehrlichiosis está basado en antibióticos del grupo de las tetraciclinas, que según experiencias responde muy bien en la mayoría de los casos, no obstante, Gómez y Parra (2021), manifiestan que este grupo “en el caso de fase crónica la respuesta al tratamiento es débil y se presentan casos de resistencia” (p. 17), además, de que debe tenerse en cuenta los efectos adversos de las tetraciclinas.

De acuerdo con lo planteado anteriormente por los autores, la doxiciclina es el fármaco más utilizado para tratar a pacientes diagnosticados con *E. canis*, por lo cual, a continuación, se detalla toda la información referente a este medicamento con la finalidad de mostrar sus principales características.

Doxiciclina. La doxiciclina es un antibiótico de amplio espectro muy efectivo para la eliminación de microorganismos gram positivos y gram negativos y para tratar múltiples infecciones. La doxiciclina es un “antibiótico bacteriostático miembro de la familia de las tetraciclinas que se ha utilizado por vías sistémicas en medicina humana y animales domésticos desde hace más de 40 años” (Monsalve *et al*, 2017, p. 6063) A continuación se muestra en la tabla 1 toda la información referente con el fármaco en estudio.

Tabla 1.

Información general de la doxicilina.

Información general	Descripción
Usos / indicaciones.	<p>Se considera que este fármaco cuenta con “parámetros farmacocinéticos favorables (vida media más prolongada, mayor penetración en el SNC) en comparación con el clorhidrato de tetraciclina o el clorhidrato de oxitetraciclina” (p. 388), la cual la hacen una elección razonable para su uso en los pequeños animales cuando está indicada una tetraciclina.</p>
Farmacología / Acciones	<p>Describe a las tetraciclinas como “antibióticos bacteriostáticos que inhiben la síntesis proteica por medio de la unión reversible a las subunidades ribosómicas 30S de los microorganismos susceptibles, lo cual impide la unión de esos ribosomas con el aminoacil ARN-transferencia” (p. 388)</p>
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none">• La doxicilina es absorbida de forma correcta después de la administración oral.• La doxicilina es más liposoluble y penetra los tejidos corporales y los líquidos mejor que el clorhidrato de tetraciclina y la oxitetraciclina, incluyendo el líquido cefalorraquídeo, la próstata y el globo ocular.• La eliminación de la doxicilina del cuerpo es relativamente única. La droga se excreta principalmente por heces, por vías no biliares, en una forma inactiva.• La vida media sérica de la doxicilina en perros es, aproximadamente, de 10-12 horas y la depuración es 1,7 ml/kg/ minuto.• Esta droga no se acumula en los pacientes con disfunción renal.
Contraindicaciones / Precauciones / Advertencias.	<p>Clasifica a la doxicilina dentro del grupo D, es decir, está contraindicada en pacientes preñadas, debido a que “estas drogas han mostrado causar malformaciones congénitas o embriotoxicidad” (p. 388). Además, se recomienda suspender la lactancia en madres que estén bajo tratamiento con doxicilina.</p> <ul style="list-style-type: none">• Náuseas y vómitos

Efectos adversos

- El tratamiento con tetraciclinas (en especial el que se hace a largo plazo) puede producir el sobre desarrollo de bacterias u hongos no susceptibles (superinfección).

Toxicidad

La doxicilina suele ser bastante segura en casos de sobredosis leve, tal y como lo señala Plumb (2020), sin embargo, “la sobredosis oral se asocia con mayor frecuencia con alteraciones gastrointestinales, como lo son vómitos, anorexia y diarrea”. (p. 389)

Para infecciones susceptibles:

Posología

- Uso general para infecciones: 3-5 mg/kg oral cada 12 horas durante 7 -14 días.
- Para la infección aguda por E. canis: 5 mg/kg oral cada 12 horas o 10 mg/kg oral cada 24 horas durante 14-16 días.
- Para la infección crónica por E. canis: 10 mg/kg oral cada 24 horas durante 30-42 días
- Para la Ehrlichiosis (anaplasmosis) canina: 5-10 mg/kg oral cada 12 horas durante 7- 10 días

Nota: se evidencia que la información relaciona con la farmacocinética y farmacodinamia de la doxicilina. Fuente: Plumb (2017)

Interacciones Con Otros Medicamentos. Las siguientes interacciones con medicamentos han sido documentadas por Plumb (2017) como parte de su manual de farmacología veterinaria, las cuales son posibles en animales que están recibiendo doxicilina, y pueden ser importantes en los pacientes veterinarios. Dichas interacciones se describen en la tabla 2 a continuación:

Tabla 2.*Interacciones de doxiciclina con otros medicamentos.*

Fármaco	Descripción
Antiácidos orales	Cuando se administran por vía oral, las tetraciclinas pueden quelar los cationes di o trivalentes, lo que puede disminuir la absorción de las primeras o de la droga que contenga tales cationes. La doxiciclina tiene una afinidad relativamente baja para los iones de calcio, pero se recomienda que todas las tetraciclinas orales se administren 1- 2 horas antes o después del producto que contiene los cationes.
Bubsalicilato de bismuto, Caolín pectina	Pueden reducir la absorción.
Hierro por vía oral	Los productos con hierro administrados por vía oral se asocian con disminución de la absorción de las tetraciclinas; las sales de hierro deben administrarse, preferiblemente, 3 horas antes o 2 horas después de 1a dosis de tetraciclinas.
Penicilinas	Las drogas bacteriostáticas, como las tetraciclinas, pueden interferir con la actividad bactericida de las penicilinas, las cefalosporinas y los aminoglucósidos. Sin embargo, hay cierta controversia en consideración a la importancia clínica real de esta interacción.
Fenobarbital	Puede disminuir la vida media de la doxiciclina y reducir los niveles
Warfarina	Las tetraciclinas pueden disminuir la actividad de la protrombina plasmática y los pacientes bajo tratamiento anticoagulante pueden necesitar ajuste de la dosis.

Nota: descripción de la acción y efecto de la interacción de la doxiciclina con otros fármacos. Fuente: Plumb (2017)

3.2 Trombocitopenia en Perros Diagnosticados con Ehrlichiosis canina

La trombocitopenia es una de las principales alteraciones hematológicas que presentan los caninos diagnosticados con la enfermedad de *E. canis*; “esta normalmente, puede ser causada por diversas razones como la formación de inmunocomplejos, producción de anticuerpos antiplaquetarios” (Román, 2017, p. 37), entre muchas otras, por lo cual, es de suma importancia conocer a profundidad de que trata esta condición y que tratamientos pueden ser aplicados para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Para comprender las implicaciones que trae consigo la trombocitopenia en los pacientes, es necesario definir primero qué se entiende por *Ehrlichia canina*.

3.2.1 Definición de Trombocitopenia

Gómez y Gutiérrez (2019) definen la trombocitopenia canina como “un descenso del número de plaquetas circulantes por debajo de los valores de referencia” (p. 35) Román (2021) establece que el número de plaquetas circulantes varía de 200 a 500 x10³/μl en caninos, además, menciona que “este trastorno, es una causa muy habitual de hemorragia en animales de compañía y pertenece a los trastornos cuantitativos plaquetarios, es decir que alteran el número o cantidad de estas células” (p. 28).

Según Miranda, Pineda y López (2019), la trombocitopenia “puede ser clasificada en primaria o secundaria en función de su etiología, pero siempre se caracteriza por conteos plaquetarios bajos y por heterogeneidad en el fenotipo de sangrado entre los individuos afectados”. (p. 62)

3.2.2 Mecanismos de producción de la Trombocitopenia

Ignacio Mesa (2020) describe que “la trombocitopenia puede ocurrir por diferentes mecanismos, los cuales en ocasiones pueden ocurrir de manera simultánea dentro de una misma enfermedad” (p. 18), como:

1. Disminución de la producción: este puede ocurrir por fármacos, agentes infecciosos, mieloptisis o destrucción inmunomediada de megacariocitos. Román (2021) menciona que “la causa infecciosa más reconocida en estos momentos y una de las más frecuentes, que alteran la producción plaquetaria a nivel de médula ósea, es la Ehrlichiosis canina” (p. 35).
2. Consumo: este suele ocurrir en casos de coagulación intravascular diseminada por daño vascular masivo, septicemia, endotoxemia, necrosis tisular, fármacos procoagulantes, neoplasia o enfermedad infecciosa.
3. Destrucción: es de naturaleza inmune y puede ser primaria (cuando no hay ninguna otra etiología que lo justifique), o secundaria a neoplasia, infección, inflamación, fármacos o toxinas.

4. Secuestro: ocurre por esplenomegalia, hepatomegalia, neoplasia o endotoxemia.
5. Pérdida excesiva: puede ocurrir en hemorragias.

3.2.3 Sinología

Luciana Román (2021), señala que:

La trombocitopenia en perros puede causar algunos tipos de hemorragias como petequias, equimosis, púrpura, melena, hematoquecia, epistaxis, hipema, además, no sólo presentará este tipo de lesiones sino también otros signos clínicos sistémicos que por lo general son letargo, debilidad, intolerancia al ejercicio y anorexia. (p. 33)

Además, es posible observar otras lesiones como “mucosas pálidas producto de la anemia producida por la pérdida de sangre constante, signos neurológicos y ceguera como consecuencia de hemorragias a nivel de sistema nervioso, taquipnea, taquicardia y soplo cardíaco” (Román, 2021, p. 33).

3.2.4 Análisis Clínico

El estudio inicial de un paciente que presenta sangrado espontáneo, debe contemplar la realización de hemograma completo, perfil hemostático básico y bioquímica sanguínea.

El hemograma completo es un análisis de sangre que mide las células sanguíneas. El estudio incluye los siguientes parámetros: hematocrito, recuento de glóbulos rojos, recuento de glóbulos blancos, dosaje de la concentración de hemoglobina, índices hematimétricos y frotis sanguíneo. (Román, 2021, p. 53)

Román (2021), “define tres datos importantes para el diagnóstico de la trombocitopenia, que se analizan dentro del hemograma” (p. 54), tales como:

- Volumen plaquetario medio (VPM): estima el tamaño de las plaquetas y es inversamente proporcional al número de las mismas. La disminución en el volumen está frecuentemente asociada a insuficiencia de la médula ósea o a trombocitopenias inmunomediadas.
- Ancho de distribución de plaquetas: representa un índice de variación en el tamaño de las plaquetas.
- Trombocrito: se utiliza para evaluar la masa total de plaquetas circulantes y es el porcentaje de volumen de sangre que se compone de plaquetas. El valor esperado es menor al 1%

3.2.5 Tratamiento para la Trombocitopenia por *Ehrlichia canis*

Román (2021) menciona que el “tratamiento de la trombocitopenia puede variar según la causa que provoque dicha condición” (p. 79), razón por la cual, es importante establecer de forma prioritaria la causa inicial de la trombocitopenia. En casos de que la sospecha gire en torno a una enfermedad infecciosa como *E. canis*, Day (2012, citado por Román, 2021) indica que “el tratamiento se basa en la administración de un antimicrobiano adecuado y muchas veces la doxiciclina es implementada empíricamente hasta obtener el resultado de las pruebas diagnósticas o como uso definitivo hasta observar mejoras en el paciente” (p. 80).

3.2.5.1 Protocolo para el Tratamiento de la Trombocitopenia en Caninos.

Primeramente, se muestra el protocolo base utilizado para el tratamiento de la trombocitopenia en caninos, basado en el uso de la doxicilina y la prednisolona; tomando en cuenta características de ambos fármacos, indicaciones, farmacología, efectos adversos, entre otros aspectos a considerar para su administración a los pacientes. Toda información referente a los fármacos pertenecientes al protocolo base está basada en el Manual de Farmacología Veterinaria (sexta edición), escrito por Donald Plumb en el año 2010.

Prednisolona. “La prednisolona es un corticosteroide sintético que se utiliza como terapia antiinflamatoria e inmunosupresora”. (IQB, 2011)

A continuación, se muestra un cuadro con las características más importantes del fármaco:

Tabla 3.

Información general de la prednisolona.

Información general	Descripción
Usos / indicaciones.	<p>La prednisolona forma parte del grupo de los glucocorticoides, los cuales han sido usados en un intento por tratar prácticamente todas las enfermedades que afligen al hombre o a los animales, sin embargo, describe tres amplios usos y rangos de dosificación para este tipo de fármacos, como lo son:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reemplazo de la actividad glucocorticoide en pacientes con insuficiencia adrenal 2. Agente anti inflamatorio. 3. Agente inmunosupresor.
Farmacocinética	<p>Donald Plumb describe la farmacocinética de la prednisolona y la prednisona como "corticosteroides de acción intermedia, con una "vida media" biológica de 12-36 horas".</p>
Contraindicaciones / Precauciones / Advertencias.	<p>Dosis altas o la administración prolongada a las madres podrían inhibir el crecimiento, interferir con la producción de corticosteroides endógenos o causar efectos no deseados en las crías lactantes</p>
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Signos como hiperadrenocorticismos. • Cuando se administran en animales jóvenes en crecimiento, los glucocorticoides pueden retardar su desarrollo. • PíEn los perros, en asociación con la administración a corto plazo de dosis altas se pueden observar polidipsia, polifagia y poliuria, lo que también puede ocurrir con los esquemas de mantenimiento en días alternos (en los días que se administra la droga). • Otros efectos observados en perros pueden incluir pelaje opaco y seco, aumento del peso corporal, jadeo, vómitos, diarrea, elevación de las enzimas hepáticas, pancreatitis, ulceración gastrointestinal, lipidemias, activación o intensificación de la diabetes mellitus, pérdida de masa muscular y cambios en el comportamiento (depresión, letargia, actitudes viciosas).

Toxicidad

Cuando se administra prednisolona a corto plazo, es poco probable que este tipo de glucocorticoide cause efectos perjudiciales, incluso en dosis masivas. El empleo a largo plazo de glucocorticoides puede conducir a efectos adversos serios. (p. 891)

Posología

- Para la anemia hemolítica autoinmune: prednisolona: 1-4 mg/kg oral por día divididos en 2 tomas diarias. Agregar agentes inmunosupresoras (por ej., ciclofosfamida, azatioprina) si el volumen celular aglomerado no se estabiliza dentro de 48-72 horas. Puede llevar varios meses hasta poder suspender la administración de la droga (MaggioPrice, 1988, citado por Plumb, 2010).
- Para la trombocitopenia inmunomediada: prednisolona a 1-3 mg/kg oral divididos en 2-3 tomas diarias. No dar inyecciones IM. Si el recuento plaquetario aumenta, la dosis de la prednisolona puede ser disminuida en un 50% cada 1-2 semanas. La reducción de la dosis debe ser llevada a cabo lentamente durante el transcurso de varios meses (Johnessee y Hurvitz, 1983, citado por Plumb, 2017)

Nota: Se describe la información pertinente a la farmacocinética y farmacodinamia de la prednisolona. Fuente: Plumb (2017)

Interacciones con otros medicamentos

Las siguientes interacciones han sido documentadas por Plumb (2017), donde describe detalladamente los efectos que trae consigo, el uso en conjunto con la prednisolona. Dichas interacciones se muestran en la tabla a continuación:

Tabla 4.

Interacciones de la prednisolona con otros medicamentos.

Fármaco	Interacción con prednisona/prednisolona
Anfotericina B	Su uso concomitante con glucocorticoides puede causar hipopotasemia
Ciclofosfamida	Los glucocorticoides pueden también inhibir el metabolismo hepático de la ciclofosfamida; se puede requerir un ajuste de la dosis.
Aspirina	Los glucocorticoides pueden disminuir los niveles sanguíneos de salicilato

Ciclosporina	Su administración en conjunto con los glucocorticoides puede aumentar los niveles de sangre en cada una de estas drogas.
Digoxina	Puede provocar aumento en las arritmias.
Diuréticos perdedores de potasio	Su administración en conjunto con los glucocorticoides puede provocar la hipopotasemia.
Estrógenos	Puede potenciar los efectos de los glucocorticoides.
Insulina	Los requerimientos de insulina podrían aumentar en pacientes que reciben glucocorticoides.
Ketoconazol	Puede disminuir el metabolismo de los glucocorticoides.
Aines	El uso de drogas ulcero génicas como esta en unión con los glucocorticoides puede provocar ulceraciones gastrointestinales.
Fenobarbital/ Fenitoína	Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides.
Rifampina	Puede aumentar el metabolismo de los glucocorticoides.
Vacunas	Los pacientes que están recibiendo corticosteroides a dosis inmunosupresoras no deberían recibir vacunas para virus vivos atenuados, ya que podrían provocar la replicación del virus.

Nota: descripción de la acción y efecto de la interacción de la prednisolona con otros fármacos. Fuente: Plumb (2017)

3.2.5.2 Coadyuvante alternativo para el tratamiento de la trombocitopenia en caninos.

3.2.5.2.1 Hidroxicloroquina. Hasdeu, Montero, Tortosa, Sanguine, et. al (2020), mencionan que “la hidroxicloroquina es un es un fármaco del grupo de las 4-Aminoquinolinas que se utiliza en el tratamiento o prevención de la malaria, así como en el de determinadas enfermedades autoinmunitarias” (p. 2). La hidroxicloroquina ha demostrado en estudios de investigación básica tener una amplia gama de efectos antiinflamatorios, por lo que podría ser una alternativa de tratamiento en estos pacientes. (Hasdeu, Montero, et. al, 2020)

Posee “acción inmunosupresora inhibiendo la quimiotaxis de eosinófilos, la migración de neutrófilos y disminuye las reacciones antígeno-anticuerpo dependientes del complemento” (Herrera-Lasso, Dordal y Lleonart, 2020, párr. 11).

Su eficacia en enfermedades autoinmunitarias parece depender de su capacidad para interferir con las funciones celulares en compartimentos ácidos como los lisosomas, en donde incrementa el pH intralisosomal y altera la degradación de los antígenos; dificultando así la unión de los péptidos resultantes al complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) de clase II. De esta manera, disminuye la formación de los complejos (antígeno-HLA) necesarios para estimular a los linfocitos T y bloquea el sistema inmune. (Alfaro y León, 2020)

Alfaro y León (2020) señalan que:

La hidroxiclороquina concentra muy bien en los lisosomas, por tener un pH bajo, y capta gran cantidad de iones de H⁺, por lo cual los lisosomas pierden su acidez usual, lo que conduce a disminución en la fagocitosis efectiva y menor producción de péptidos que, eventualmente, se convierten en antígenos. Por lo tanto, disminuye la síntesis de mediadores inflamatorios y de autoanticuerpos producidos por el estímulo de las distintas interleucinas, resultado final de la activación de los TLR mencionados. (Párr. 9)

Rodríguez (2015) menciona que la hidroxiclороquina disminuye la producción de citocinas inflamatorias mediada por macrófagos, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-1 y la interleucina-6; así como a las prostaglandinas, por inhibición de la fosfolipasa A2. (párr. 1)

A continuación, se muestra un cuadro con las características más importantes del fármaco:

Tabla 5.

Información general de la hidroxiclороquina.

Información general	Descripción
Usos / indicaciones.	<p>La hidroxiclороquina ejerce unos efectos antiinflamatorios antagonizando la histamina y la serotonina e inhibiendo la síntesis de prostaglandinas. (Alfaro y León, 2020)</p>
Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none">• Después de una dosis oral, la biodisponibilidad de la hidroxiclороquina es del 89%, aunque existe una considerable variación interindividual.• Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a la 1-2 horas.• La hidroxiclороquina se distribuye ampliamente por todos los órganos y tejidos del cuerpo, encontrándose las concentraciones más altas en el hígado, riñones, bazo, pulmones, corazón y cerebro.• Las células que contienen melanina en los ojos y en piel fijan fuertemente la hidroxiclороquina. El fármaco también se concentra en los eritrocitos y se fija a las plaquetas y granulocitos.• La hidroxiclороquina atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna. Se une en un 50-65% a las proteínas del plasma.• La hidroxiclороquina es parcialmente metabolizada en el hígado: el metabolito más importante, la desetilhidroxiclороquina tiene una ligera actividad antiplasmodio. Aproximadamente el 70% de la dosis se excreta como hidroxiclороquina si alterar.
Contraindicaciones / Precauciones / Advertencias.	<p>Algunas de las contraindicaciones en el uso de la hidroxiclороquina, son descritas por Nogué y Ferrer (2020), como:</p> <ul style="list-style-type: none">• La hidroxiclороquina no debe ser utilizada en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o alergia conocida a las 4aminoquinolonas. Los pacientes con hipersensibilidad a la hidroxiclороquina presentan igualmente hipersensibilidad a la hidroxiclороquina.• El uso de la hidroxiclороquina puede producir discrasias sanguíneas y anemias, en particular en los pacientes con enfermedades hematológicas preexistentes. En los tratamientos prolongados se recomiendan frecuentes

análisis de sangre discontinuando el fármaco en caso de observarse alguna anormalidad

- Este fármaco puede producir una mielosupresión con lo que aumenta el riesgo de infecciones. Se aconseja no realizar ninguna intervención dental hasta finalizar el tratamiento. Además, los pacientes deben ser instruidos para que mantengan una higiene dental adecuada.
- La hidroxicloroquina se debe usar con precaución en pacientes con enfermedades neurológicas debido a que puede desarrollarse polineuritis, ototoxicidad, neuromiopatía y convulsiones.
- En los tratamientos prolongados con hidroxicloroquina pueden producirse alteraciones visuales caracterizadas por visión borrosa, dificultad en enfocar, depósitos corneales, manchas pigmentadas en la retina que pueden ocasionar ceguera, atrofia del nervio óptico y lesiones maculares.
- Se han observado varias dermatosis que pueden ser agravadas por exposición a la luz ultravioleta. Se desconoce si estas reacciones son realmente una expresión de una fotosensibilidad.
- Las reacciones adversas gastrointestinales incluyen náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea y anorexia. Estos efectos se observan cuando la hidroxicloroquina se administra por vía oral y pueden ser minimizados si el fármaco se administra con las comidas.

Efectos adversos

Nogué y Ferrer (2020) señalan:

La intoxicación por hidroxicloroquina es potencialmente mortal, por cardiotoxicidad y la parada cardiorrespiratoria podría darse en menos de 1 hora tras la sobre ingesta, por el efecto ionotrópico negativo y arritmogénico ligado al bloqueo de las bombas de sodio y de potasio. (p. 3)

Toxicidad

- Se recomienda el uso de la doxiciclina, debido a que es el antibiótico de elección para las infecciones Rickettsiales a dosis de 10 mg/kg cada 12 horas vía oral, en conjunto con la Hidroxicloroquina, en dosis de 2,5 mg/kg vía oral por 28 días. Muchos estudios han comprobado la efectividad de dicha combinación porque disminuye los signos clínicos y los parámetros hematológicos vuelven a sus valores normales, ya que la Hidroxicloroquina tiene acción antiinflamatoria. (Medina, 2022, p. 18)

Posología

Nota: descripción de la farmacocinética y farmacodinamia de la hidroxicloroquina.

Fuente: Hasdeu, Montero, Tortosa, Sanguine, et. al (2020)

Interacciones con otros medicamentos

Entre algunas de las interacciones documentadas de la hidroxicloroquina con otros medicamentos, Nogué y Ferrer (2020) puntualiza una, la cual hace referencia “a la vacuna de la rabia, ya que el uso de la hidroxicloroquina interfiere con la respuesta inmunológica de dicha vacuna, esta reacción solo tiene lugar cuando la vacuna se administra intradérmicamente, por lo que se recomienda la vacunación intramuscular” (p. 2)

Se encuentran otras interacciones documentadas, las cuales se resumen en:

- La administración concomitante de mefloquina e hidroxicloroquina puede aumentar el riesgo de convulsiones.
- La hidroxicloroquina aumenta las concentraciones de penicilamina en plasma pudiendo ocasionar serias reacciones hematológicas, renales o dermatológicas.
- La absorción gastrointestinal de la hidroxicloroquina es afectada por la administración de trisilicato de magnesio o productos que contengan caolín.
- La hidroxicloroquina aumenta las concentraciones plasmáticas de la digoxina. Aunque esta interacción no está documentada en el caso de la hidroxicloroquina, se deberán tomar precauciones cuando se prescriba este fármaco a pacientes tratados con digitálicos.

IV. HIPÓTESIS

4.1 Hipótesis de Investigación

El protocolo alternativo para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con Ehrlichiosis presenta mayor eficacia en comparación con el protocolo base.

4.2 Hipótesis Nula

El protocolo alternativo para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con Ehrlichiosis presenta menor eficacia en comparación con el protocolo base.

4.3 Hipótesis Alternativa

El protocolo alternativo para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes con Ehrlichiosis presenta igual eficacia en comparación con el protocolo base.

V. METODOLOGÍA

5.1 Ubicación del Área de Estudio

La investigación se realizó en la Clínica Veterinaria El Colono, ubicada en el cantón de Guácimo, en la provincia de Limón, Costa Rica.

5.1.1 Macrolocalización

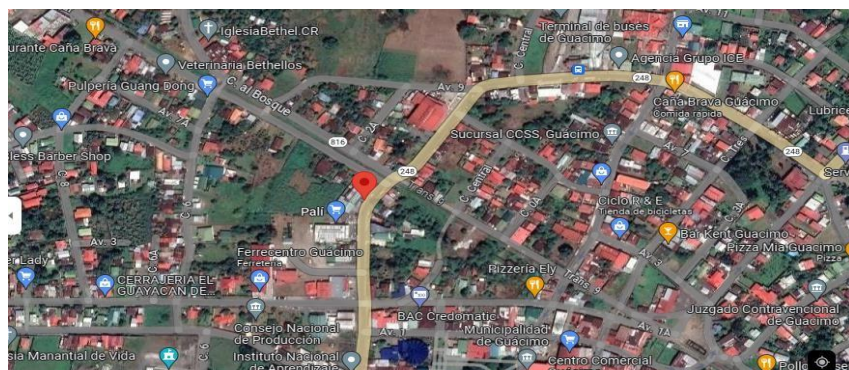
El cantón de Guácimo es el sexto cantón de la provincia de Limón, el cual, presenta una superficie de 576.48 km², y fue creado mediante la ley N° 4753, el 03 de mayo de 1971. Se divide en 5 distritos, que son Guácimo con una superficie de 222 km², Río Jiménez con 110.68 km², Mercedes con 89.24 km², Duacaré con 82.41 km² y finalmente, Pocora con 72.15 km². Además, sus límites territoriales corresponden al norte y al oeste con Pococí, al sur limita con Turrialba y al este con Siquirres, y se encuentra posicionado en las coordenadas geográficas longitud 10°12'45"N y latitud 83°41'11"O. (MSP, 2019)

5.1.2 Microlocalización

La Clínica Veterinaria El Colono, ubicada en el cantón de Guácimo, en la provincia Limón, Costa Rica, se encuentra en las siguientes coordenadas geográficas, longitud 10°12'40.7" Norte y latitud 83°41'01.1" Oeste. Este punto de venta se encuentra específicamente 400 metros de la entrada principal de Guácimo, contiguo al supermercado Pali, sobre la ruta nacional 248, tal y como se muestra en la figura 1.

Figura 1.

Ubicación de la Clínica Veterinaria El Colono, Guácimo, Costa Rica.



Fuente: Google Maps (2023)

5.2. Descripción del Área de Estudio

La Clínica Veterinaria El Colono forma parte de una sociedad anónima llamada Colono Agropecuario, la cual se divide en un área agropecuaria, que se dedica principalmente a vender maquinaria y productos para procesos agropecuarios y de cultivo, así como también ofrecer apoyo a fincas y productores. Además, cuenta con un área de asistencia veterinaria especializada en atención a especies menores, en la cual se ofrecen los servicios de consulta, castración, limpieza dental, exámenes de sangre y vacunación.

5.3. Diseño Metodológico

El presente estudio se contempla como un proyecto de investigación de tipo experimental, cuantitativo y lineal en el tiempo, el cual, se llevó a cabo en pacientes con diagnósticos seroreactivos a Erlichiosis y que presentaron trombocitopenia.

A los pacientes participantes en el estudio se les aplicó el test de *Ehrlichia* para verificar su reactividad y toma de muestra sanguínea para la realización de la biometría hemática completa (BHC). De acuerdo a los resultados obtenidos y los criterios de inclusión se decidió la aplicación de tratamiento para la Erlichiosis y el coadyuvante para la trombocitopenia, se administró de manera aleatoria según la frecuencia de llegada de los pacientes dividiéndose en 2 grupos. Se inició con la aplicación del coadyuvante convencional (prednisolona) al grupo 1, seguido por el grupo 2, al cual se le administró Hidroxicloroquina, así se continuó alternando los 2 tratamientos entre los 2 grupos.

5.3.1 Criterios de inclusión y exclusión

A continuación, en la tabla 6, se describen los criterios de inclusión y exclusión de la investigación:

Tabla 6.

Criterios de inclusión y exclusión en la investigación.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Todos los pacientes seroreactivos a Ehrlichia y trombocitopenia.	Todos los pacientes seroreactivos a Ehrlichia, pero no trombocitopenia.

Fuente: Elaboración propia.

5.3.2 Fase de Campo/Clínica

Para la fase de campo se tomaron en cuenta a todos los pacientes que se presentaron en la clínica para su atención médica, se levantó la anamnesis e historia clínica de cada uno de ellos, luego a aquellos pacientes que llegaron con signos compatible a hematoinvasores se les realizó la toma de muestra para el test de *Ehrlichia*, BHC.

Como parte del estudio se excluyeron a aquellos pacientes que dieron seronegativos al test de *Ehrlichia*, *E. canis Ab SENSpert*, *Bionote*.

La toma de muestra se realizó según los procedimientos que se lleva a cabo en la clínica:

1. Con alcohol se limpió el área para la extracción de sangre (vena cefálica o vena yugular)
2. Se colocó un torniquete para hacer presión en la vena y que fuera posible tomar la muestra de sangre.
3. Se introdujo la aguja tomando con fijación la vena, y luego se halo del embolo de la jeringa.
4. Se extrajeron 3ml de sangre para el tubo recolector.
5. Se retiró la aguja de la jeringa para depositar la muestra de sangre en el tubo con EDTA.
6. Se extrajo del tubo morado con EDTA, 1 gota de sangre y se realizó el test *E. canis Ab SENSpert*, *Bionote*.
7. Inmediatamente se enviaron las muestras al laboratorio del Colono Guápiles para su análisis de biometría hemática completa.

El test E. canis Ab, Senspert, Bionote para la detección del anticuerpo de *Ehrlichia* mediante inmunocromatografía; cuenta con características especiales, se destaca que es un procedimiento rápido y preciso, con alta sensibilidad y especificidad, siendo la sensibilidad de un 97.7 % y su especificidad es de 100 %. (BIONOTE, 2015)

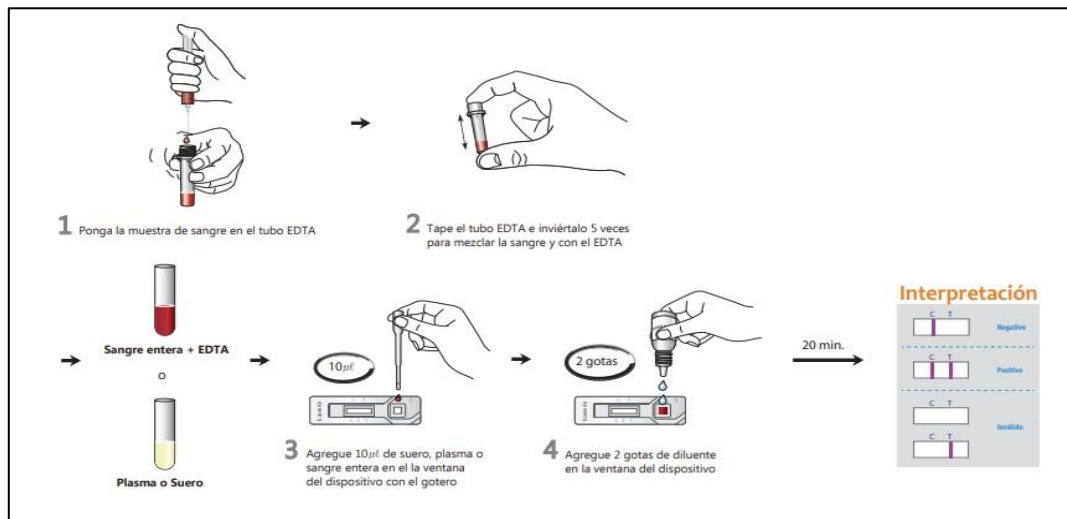
Vallejo (2022) señala que “las pruebas serológicas actuales fundamentadas en antígenos dominantes de otras cepas de E. canis presentan dificultad para discriminar entre anticuerpos de animales infectados con *E. canis*, *E. ewingii*, *E. chaffeensis*” (p. 14)

La familia de bacterias *erlichia canis* puede compartir proteínas que expresan epítomos inmunogénicos similares, razón que comúnmente provoca reacciones cruzadas cuando se emplean antígenos comunes que pueden reconocer anticuerpos inducidos por las bacterias de este genogrupo en pruebas serológicas (Breitschwert *et al*, 1998; Mavromatis *et al*, 2006; Rodríguez-Vivas *et al*, 2015). (Vallejo, 2020, p.15)

En la figura 2 se muestra el procedimiento que se realizó mediante la aplicación del test:

Figura 2.

Test de cromatografía para *E. canis* Ab.



Nota: Procedimiento para la realización de la prueba serológica SENSpert, Bionote para el diagnóstico de *E. canis*. Fuente: Garnique y Saavedra (2022, p. 34)

Después de recibir los resultados del laboratorio, se procedió a la aplicación de los coadyuvantes a utilizar en el protocolo de tratamiento. Iniciado el tratamiento, se repitió la toma de muestra a los 15 y 30 días para el control del BHC.

5.3.3 Fase de Laboratorio

Las muestras requeridas para llevar a cabo la investigación se obtuvieron en el Colono Agropecuario de Guácimo y se remitieron al laboratorio del mismo establecimiento, situado en Guápiles, para su análisis posterior. Los resultados se comunicaban inmediatamente tras su envío.

El equipo que utiliza el laboratorio es un Analizador Automatizado de Hematología para Uso Veterinario Modelo, o DH36VET, el cual fue fabricado por la empresa de origen chino, Dymind Biotech, que utiliza para la medición de células un método de impedancia eléctrica. (Shenzhen Dymind Biotech. Manual Operador)

Los WBC, RBC y las PLT se cuentan y miden a través del método de impedancia eléctrica, dicho método se basa en la medición de los cambios en la resistencia eléctrica producidos por una partícula, que, en este caso, es una célula sanguínea suspendida en un diluyente conductor al pasar por una abertura de dimensiones conocidas. (Shenzhen Dymind Biotech. Manual Operador)

5.4 Variables a Evaluar

Tabla 7.

Variables a evaluar dentro del estudio.

Objetivo	Variable	Indicador	Instrumento
1) Determinar la prevalencia de <i>Ehrlichia</i> en pacientes compatibles a hematoinvasores diagnosticados por medio de inmunocromatografía en el Centro Veterinario El Colono.	Prevalencia	Animales seroreactivos a Ehrlichia.	Test E. canis Ab, Bionote SENspert
	$P\pm$ <i>Animales positivos por E. canis</i> <i>Población con sintomatología compatible a hematoinvasores</i>		
2) Describir las principales alteraciones cuantitativas hematológicas presentes en el BHC de pacientes con Ehrlichiosis	Alteraciones cuantitativas de serie roja.	Valores de referencia de serie roja según unidades de medidas del sistema internacional.	Analizador Modelo: DH36 fabricado por Dymind Biotech
	Alteraciones cuantitativas de serie blanca.	Valores de referencia de serie blanca según unidades de medidas del sistema internacional.	
	Alteraciones cuantitativas de plaquetas	Valores de referencia de serie plaquetaria según unidades de medidas del sistema internacional.	

<p>3) Asociar los signos clínicos con los hallazgos cuantitativos del BHC en los pacientes con Ehrlichiosis.</p>	<p>Alteraciones cuantitativas de BHC. Signología de los pacientes.</p>	<p>Hallazgos cuantitativos con respecto a signos clínicos.</p>	<p>Analizador Modelo: DH36 fabricado por Dymind Biotech</p>
<p>4) Comparar la efectividad del uso de la hidroxicloroquina frente a la prednisolona, en pacientes diagnosticados con Ehrlichiosis y trombocitopenia.</p>	<p>Eficacia de prednisolona e hidroxicloroquina Variables cualitativas Binarias: RAR= Reducción Absoluta del Riesgo RRR= Reducción Relativa del Riesgo Variables cuantitativas: Expresadas en Medias</p>	<p>Aumento de plaquetas a los 15 o 31 días</p>	<p>Examen físico Resultados en %</p>

Fuente: Elaboración propia.

5.5 Recolección de datos

Los datos se recolectaron en la hoja clínica y posteriormente, se procesaron en una hoja de trabajo Excel para su respectivo análisis estadístico.

5.6 Análisis de datos

Para analizar los datos de acuerdo a los objetivos planteados en la investigación, se empleó estadística descriptiva, en el cual se utilizó el programa estadístico Excel para cálculo de medias, desviación estándar. Para comparar la eficacia se utilizó la calculadora EVALMED para determinar las variables, Medidas de diferencias de medias, reducción del riesgo (relativo y absoluto) y el número necesario a tratar.

5.7 Materiales y equipos

Tabla 8.

Materiales y equipos requeridos

N/P/O	Insumo	Presentación	Cantidad
1	Jeringas desechables 3ml	Caja x 100 unidades	1
	Jeringas desechables 5ml	Caja x 100 unidades	1
2	Agujas desechables calibre 21	Caja 100 unidades	Media
3	Tubos de ensayo 3ml con EDTA	Unidad	30
4	Alcohol 70%	1L	1
5	Algodón.	300g	2
6	Guantes de látex.	Caja	1
7	Máquina de rasurar		1
8	Banda elástica de torniquete	Unidad	1
9	Papel toalla	Unidad	2
10	Agua oxigenada	1L	1
11	Test <i>E. canis</i> ab, SENSpert, Bionote	Caja de 10	3
12	Lapicero	Unidad	1
13	Hoja de remisión	Unidad	30
14	Ficha clínica	Unidad	120

Fuente: Elaboración propia.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Prevalencia de *Ehrlichia* en pacientes diagnosticados por medio de inmunocromatografía en el Centro Veterinario El Colono.

En el periodo mayo-junio del 2023 en el Centro Veterinario El Colono en Costa Rica, se atendió un total de 119 caninos; de esos, 26 pacientes tenían signos compatibles con hematoinvasores, siendo estos a los que se les realizó la prueba diagnóstica para *Ehrlichia canis*, donde 19 caninos salieron seroreactivos y 7 caninos seronegativos, para una prevalencia general del 73,07%.

Una investigación realizada en la Universidad Nacional determinó un 70,0% de casos seropositivos en perros sospechosos de sufrir *ehrlichia canis* (Rímolo, 2006). Recientemente, Romero *et al.* (2011) reportaron el primer diagnóstico molecular, aislamiento y caracterización molecular de *E. canis* en Costa Rica

Estos resultados son similares a los obtenidos por Contreras (2022) en su estudio realizado en Perú sobre “factores de riesgo y prevalencia de *ehrlichia canis* en perros del distrito de Ate, donde obtuvieron una prevalencia del 70%. Sin embargo, no se concuerda con Cortez y Tenorio (2020) quienes obtuvieron una prevalencia de 6,6% en su investigación en Estelí, Nicaragua.

El presente trabajo difiere con Castillo (2017), quien, indicó una “prevalencia de *Ehrlichia canis* de 43%, en San José, Costa Rica”, siendo menor a la prevalencia obtenida en este estudio con un 73,07%.

De igual manera Waner *et al* (2000) y Baneth (2006) (citados por González, 2017), refieren que la distribución y prevalencia de la Ehrlichiosis canina está relacionada con la distribución del vector y se ha descrito en cuatro continentes que incluyen: Asia, África, Europa y América.

Rojas (2001), citado por Castillo (2017) expone que existe relación con el vector *Rhipicephalus sanguineus* que es una de las garrapatas más distribuidas en el mundo. Quiroz (2000) citado por Agurto (2022) señala que los climas tropicales – húmedos como el que representa a nuestra región favorece así la reproducción tanto del vector como del patógeno.

Por lo que se puede concluir que la prevalencia de esta enfermedad depende de la presencia del vector (*Rhipicephalus sanguineus*), que, por ser de distribución mundial, sumado a que el país presenta las condiciones que favorecen su reproducción, es recurrente ver en la clínica a pacientes con signos compatibles a hematoinvasores.

6.2 Describir las principales alteraciones cuantitativas hematológicas presentes en el BHC de pacientes con Ehrlichiosis.

De los 19 caninos seroreactores a *Ehrlichia spp*, solo 15 presentaron trombocitopenia siendo este uno de los criterios de inclusión. En la tabla siguiente se muestran las principales alteraciones hematológicas, resultados de 12 de los 15 pacientes incluidos en el estudio, esto debido a que tres de ellos fallecieron.

6.2.1. Alteraciones cuantitativas en la serie blanca

Tabla 9.

Alteraciones cuantitativas de la serie blanca.

N/P	Glóbulos blancos (6,00-17,00 x10 ⁹ /L)	Linfocitos# (0,80-5,10 x10 ⁹ /L)	Granulocitos# (2,00-12,00 x10 ⁹ /L)	Mid# (0,10-1,80 x10 ⁹ /L)
1	↓ 1,28	↓ 0,47	↓ 0,55	0,26
2	8,04	2,16	5,11	0,77
3	11,50	↓ 0,59	8,68	1,78
4	7,25	2,27	4,14	0,84
5	↓ 4,89	1,73	2,45	0,71
6	34,71	↑ 9,87	↑ 17,99	4,01
7	↓ 4,25	1,96	↓ 1,73	0,56
8	12,02	1,90	8,53	1,59
9	6,01	0,97	4,04	1,00
10	↓ 5,89	1,67	3,33	0,89
11	12,92	2,08	9,76	1,08
12	↑ 24,27	4,80	↑ 18,55	0,92

Nota: se muestran los resultados del estudio leucocitario de pacientes por debajo del rango (↓) y pacientes por encima del rango (↑). Fuente: Elaboración propia

El diferencial de glóbulos blancos puede incluirse o no como parte del panel de pruebas.

Es importante identificar y contar el número de los distintos tipos de glóbulos blancos presentes, existen cinco tipos, entre los cuales se incluyen linfocitos (LYM), neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos (GRA). Con respecto, a las células (MID) éstas “incluyen células raras y que ocurren con menos frecuencia y se correlacionan con monocitos, eosinófilos, basófilos, blastos y otros glóbulos blancos precursores que se encuentran en un rango de tamaño particular”. (Alcala Labs, 2019, párr. 9)

Según los resultados obtenidos del BHC, las principales alteraciones de la serie blanca de los pacientes con *ehrlichiosis canina* presentan: El 33.33% (4) Leucopenia, 16.6% (2) neutropenia, (2) 16.6% neutrofilia, (2) 16,6% linfopenia, (1) 8.3% leucocitosis, (1) 8,3% linfocitosis.

El 33.3% que presentaron leucopenia; según Benjamín, 1962, (citado por Gallo, 2014, p. 88) la define como el “descenso por debajo del rango de referencia del número de leucocitos que puede ser ocasionada por una disminución de todos los tipos de leucocitos o puede ser causada por la reducción de cualquiera de los tipos leucocitarios”.

Morán (2016), explicó que “la disminución en los conteos leucocitarios se asocia a que las mórulas de *E. canis* se localizan en el citoplasma de los monocitos y linfocitos, las cuales pueden observarse en la fase aguda de la infección”.

Los resultados de esta investigación (33.3%) son similares a los obtenidos por Arellano y Saavedra (2019), quienes encontraron que el 23,5% (8/34) de canes seroreactivos presentaron leucopenia.

Según Cortez y Tenorio (2020), “la leucopenia es una de las principales alteraciones en la Ehrlichiosis canina, esto debido a que principalmente se ven afectados los leucocitos, en especial a monocitos, macrófagos, granulocitos”. De la misma manera Morán (2016), explicó que “la disminución en los conteos leucocitarios se asocia a que las mórulas de Ehrlichia se localizan en el citoplasma de estas células”.

En nuestro estudio, el 8.3% presentó leucocitosis, lo cual se traduce en una “elevación por encima del rango de referencia del número de leucocitos”. (Benjamín, 1962, citado por Gallo, 2014, p. 88) “El recuento de leucocitos en sangre es variable, encontrando inicialmente una ligera leucopenia debido al secuestro de leucocitos motivado por procesos inmunológicos e inflamatorios. Esta leucopenia puede transformarse posteriormente en leucocitosis” (Hibler, *et al.*, 1986, citado por Carrion, 2017, p. 17)

El presente estudio difiere de lo descrito por los autores Torres y Trujillo (2020), donde indican que “se halló que el 41,13% de los pacientes presentaban leucocitosis”. (p. 18)

El 16.6% presentaron neutropenia, es definido por Gómez y Gutiérrez (2019) como la “disminución del número de neutrófilos/ml por debajo de los valores de referencia” (p. 10). “En el curso de la ehrlichiosis canina se ha referido fundamentalmente la existencia de leucopenia con neutropenia y linfopenia”. (Lorente, 2005)

Los resultados del presente estudio difieren de lo encontrado por Morán (2016), donde los principales hallazgos para el recuento leucocitario, “determinaron que los pacientes tenían un 32.5% de neutropenia”. (p. 47)

El 16,6% presentó neutrofilia, definida por Gómez y Gutiérrez (2019), como el “aumento del número de neutrófilos/ml por encima de valores de referencia”. (p. 10)

“En los casos crónicos se suma la pancitopenia, neutrofilia extrema (a causa de la demanda mientras el proceso no está controlado) y la hipoplasia medular que son comunes” (Medina, 2014, p. 16)

Difiriendo con el trabajo realizado por Torres y Trujillo (2020), señalan que “la cantidad de pacientes que presentaron neutrofilia fue del 31,91% de los caninos diagnosticados presentaban neutrofilia” (p. 22), según (Núñez, 2007, citado por Torres y Trujillo, 2020) la neutrofilia es característica de inflamación. “En la etapa aguda de la ehrlichiosis se cursa con procesos inflamatorios en el endotelio de los vasos sanguíneos, con lo cual se verá un aumento en el recuento de neutrófilos (vasculitis)” (Gutiérrez, Pérez, & Agrela, 2016, citado por Torres y Trujillo, 2020, p. 22)

Un 8,3% de los pacientes presentaron linfocitosis. “La linfocitosis se conoce como el aumento del número de Linfocitos/ml por encima de valores fisiológicos”. (Trujillo, 2016, p. 16) “Esta condición puede estar dada por afecciones subagudas o crónica, o durante los periodos de convalecencia, por estimulación antigénica crónica, ya sea por Infección bacteriana o rickettsial”. (Gallo, 2014, p. 92)

Esto concuerda con Lorente (2005), quien expone que “la serie blanca en los perros con Ehrlichiosis, se observa elevada en el 40% de los casos pudiendo ser un aumento en las cifras absolutas y/o relativas”. (p. 45)

Sin embargo, el 16,6% de los canes en estudio presentaron linfopenia, definido por Nuñez y Bouda (2007) como “una disminución de los valores de los linfocitos con relación a los valores de referencia; esto debido a que las células diana de *Ehrlichia spp* son las células del sistema mononuclear fagocitario” (SMF) y más concretamente los monocitos y los linfocitos circulantes, “ocasionando daño a la célula cuando el citoplasma celular se encuentra repleto de microorganismos, lo que trae consigo una liberación de cuerpos elementales que invaden nuevas células” (Álvarez, 2011, citado por Torres y Trujillo, 2020, p. 20)

Este estudio difiere con el trabajo de Torres y Trujillo (2020) donde obtuvieron una linfopenia del 23,40% (33/141) (p. 20).

Tabla 10.

Hallazgo cuantitativo de serie blanca.

Célula	\bar{X}	Σ	Rangos	Valores de referencia
Leucocitos	11,09 x10 ⁹ /L	9,5 x10 ⁹ /L	1,59 – 20,59 x10 ⁹ /L	6,00-17,00 x10 ⁹ /L
Granulocitos	7.07 x10 ⁹ /L	5,71 x10 ⁹ /L	1,37- 12,78x10 ⁹ /L	2,00-12,00x10 ⁹ /L
Linfocitos	2.54 x10 ⁹ /L	2,45 x10 ⁹ /L	x10 ⁹ /L	0,80-5,10 x10 ⁹ /L

Fuente: Elaboración Propia

Los principales hallazgos para el recuento leucocitario en los pacientes al primer muestreo, se determinó una media de $11,09 \times 10^9/L$ con una desviación estándar del $9,5 \times 10^9/L$.

Aunque la media o el promedio del recuento leucocitario se encuentra entre los parámetros fisiológicos ($6,00-17,00 \times 10^9/L$), entre los resultados obtenidos de la desviación estándar a partir del promedio, se observó que los pacientes pueden presentar leucopenia y leucocitosis.

Los resultados de este análisis concuerdan con lo expresado por Medina (2014), el menciona que, en la fase aguda de la Ehrlichia, los recuentos leucocitarios son variables y en la fase subclínica, las respuestas celulares variables van de leucopenia a linfocitosis y monocitosis, y en la fase crónica, las respuestas celulares van en dependencia del grado de afectación de la médula ósea. “Por lo que se puede resumir que los resultados de los valores hematológicos de leucocitos y diferencial de célula blanca son variables en perros con E. canis y la fase de la enfermedad que se encuentre” (p. 48).

Los principales hallazgos para el recuento de granulocitos en los pacientes al primer muestreo se determinó una media de $7.07 \times 10^9/L$ con una desviación estándar del $5,71 \times 10^9/L$.

Los principales hallazgos para el recuento de linfocitos en los pacientes al primer muestreo se determinó una media de $2.54 \times 10^9/L$ con una desviación estándar del $2,45 \times 10^9/L$.

En la fase subclínica, Ettinger y Feldman (1997); Waner y Harrus (1999) (citados por Contreras, 2022) dicen que no hay signos clínicos, pero persisten los cambios hematológicos como trombocitopenia, anemia arregenerativa y respuestas celulares variables que van de leucopenia a linfocitosis y monocitosis.

Se ha asociado a ehrlichiosis una linfocitosis profunda, acompañada de linfocitos anormales y reactivos según Waner y Harrus, 2000; Breitschwerdt, 2007; Harrus, Waner y Neer, 2007, Villanueva, 2014. (Citados por Moran, 2016).

6.2.2. Alteraciones en la serie roja

Tabla 11.

Alteraciones cuantitativas de la serie roja, hemoglobina y hematocrito.

N/P	Glóbulos rojos (5,10-8,50 x10 ¹² /L)	Hemoglobina (110-190 g/L)	Hematocrito (0,33- 0,56L/L)	Volumen Corpuscular Medio VCM (60,0-76,0 fl)	Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media CMHC (300-380 g/L)
1	↓ 2,42	↓ 53	↓ 0,17	72,4	303
2	5,17	120	0,37	72,4	322
3	↓ 3,75	↓ 71	↓ 0,22	↓ 59,7	316
4	6,02	125	0,40	67,6	308
5	5,60	115	0,37	67,3	306
6	↓ 5,01	↓ 110	↓ 0,32	66,0	325
7	↓ 3,14	↓ 63	↓ 0,20	64,5	310
8	5,2	126	0,38	74,2	328
9	↓ 3,49	↓ 64	↓ 0,22	63,2	↓ 291
10	↓ 5,06	116	0,34	67,9	336
11	5,79	131	0,41	71,3	317
12	5,38	122	0,37	70,0	324

Nota: se muestran los resultados del estudio de serie eritrocitaria de pacientes por debajo del rango (↓) y pacientes por encima del rango (↑). Fuente: Elaboración propia

De acuerdo a los datos recopilados y resaltados en la tabla 10, se puede apreciar que el 50% de los pacientes a quienes se les efectuó el BHC inicialmente, mostraron anemia.

Gómez y Gutiérrez (2019) señalan que la serie roja está constituida por:

Los glóbulos rojos, eritrocitos o hematíes, su principal función es transportar el oxígeno unido a la hemoglobina desde los pulmones a todas las células del organismo y el CO₂ de la respiración celular desde los tejidos a los pulmones.
(p.19)

Las alteraciones producidas por estos patógenos van a desencadenar un cuadro de anemia ocasionada por la hemólisis de los eritrocitos. (Garnique y Saavedra, 2022)

La hemoglobina es una proteína conjugada de los eritrocitos cuya función es el transporte de oxígeno, y el hematocrito indica la relación entre el volumen de los eritrocitos y el de la sangre total y se define como el volumen ocupado por los hematíes (Tepán, 2017, p. 33).

Coincidimos con lo expuesto con otros autores referidos y el de Messeguer *et al.* (1992. (citado por Gallo, 2014):

La mayor importancia de la Determinación de Hemoglobina y Conteo de Eritrocitos, radica en la posibilidad de calcular los Índices Eritrocitarios. En términos generales podemos decir, que una disminución de estos dos valores indica situaciones de anemia; mientras que el aumento puede indicar un estado de deshidratación o eritrocitosis (p.20)

De los 6 pacientes con los glóbulos rojos por debajo de los valores de referencia, evaluando los resultados del Volumen corpuscular medio y la concentración de hemoglobina corpuscular media podemos clasificar que el 50% presenta anemia normocítica y normocrómica, el 33% presenta anemia normocítica e hipocrómica y el 17% anemia microcítica y normocrómica

El Volumen Corpuscular Medio (V.C.M.) como indica Messeguer, *et. al* (1992, citado por Gallo, 2014):

Las variaciones en cuanto al tamaño de los eritrocitos, y estas pueden ser normocítico cuando el V.C.M. aparece dentro del rango de referencia, Macroscítico cuando el V.C.M. aparece por encima del rango de referencia y microscítico: el V.C.M. aparece por debajo del rango de referencia. (p.61)

La Concentración Media de Hemoglobina Corpuscular (C.M.H.C.) según Messeguer, et. al (1992, citado por Gallo, 2014), indica:

las variaciones en cuanto a la concentración de hemoglobina en los eritrocitos, y estas pueden ser Normocrómica donde el C.M.H.C. aparece dentro del rango de referencia o Hipocrómica: C.M.H.C. aparece por debajo del rango de referencia. (p.62)

No hay afección en la cual la C.M.H.C. sobrepase el rango de referencia, puesto que el eritrocito no puede estar sobresaturado de hemoglobina. Benjamín (1962, citado por Gallo, 2014, p. 62)

La Ehrlichia tiene 3 etapas, pero según indica Valencia (2016):

Durante el periodo de incubación, el cual tiene una duración de 8 a 20 días, los organismos se multiplican en las células mononucleares viajando a los tejidos fagocíticos mononucleares desarrollando persistencia intracelular; produciendo globulina antieritrocito y factor de inhibición de migración plaquetaria, anticuerpos antiplaquetarios, produciendo en el organismo del huésped mamífero infectado esplenomegalia, linfadenomegalia y reducción en el hematocrito, eritrocitos, leucocitos, hemoglobina y plaquetas; esta fase de la enfermedad es reportada como la etapa aguda. (p.9)

De igual manera Hildebrant, *et al* (1973, citado por Solórzano, 2018) indica que:

en la fase aguda de la Ehrlichiosis puede cursar con anemia producida por la destrucción acelerada de eritrocitos por mecanismos inmunológicos. En esta fase la anemia normalmente es regenerativa, ya que la médula ósea suele ser hiper celular. En la fase crónica, la anemia será no regenerativa debido a la destrucción continuada de eritrocitos, la pérdida crónica de sangre y la existencia de hipoplasia o aplasia medular. (p.20)

Couto (2019) señala que

Los índices RBC informados por los analizadores de impedancia son extremadamente poco confiable para determinar la regeneración; Aproximadamente del 8% al 11% de los perros con anemia regenerativa tienen los índices hipocrómicos macrocíticos típicos descritos en la literatura; sin embargo, >70% tiene una distribución alta de glóbulos rojos ancho (RDW) y/o policromasia (p. 1342)

Tabla 12.

Hallazgo cuantitativo de serie roja.

Célula	\bar{X}	Σ	Rangos	Valores de referencia
Glóbulos rojos	4,67 x10 ¹² /L	1,16 x10 ¹² /L	3,51-5,83 x10 ¹² /L	5,10-8,50 x10 ¹² /L
Hematocrito	0,32 L/L	0,09 L/L	0,23-0,41L/L	0,330-0,560 L/L
Hemoglobina	101,33g/L	29,26 g/L.	72,07-130,59 g/L.	110-190 g/L

Fuente: Elaboración Propia

Los principales hallazgos cuantitativos de glóbulos rojos en los pacientes en la primera toma se determinó una media de 4,67 10¹²/L con una desviación estándar del 1,16 10¹²/L.

Al obtener la media se observa que está por debajo de los rangos establecidos y al analizar el mínimo del rango fisiológico se observa que 6 de los 12 pacientes tienen un recuento celular bajo, y ninguno están por encima del máximo del rango fisiológico.

De las células de la serie roja en pacientes con Ehrlichia, principalmente los glóbulos rojos (Eritrocitos) son los valores que se encuentran con mayor afectación.

Los principales hallazgos para el recuento de hemoglobina en los pacientes al primer muestreo se determinó una media de 101,33g/L con una desviación estándar del 29,26 g/L.

En la media obtenida en la hemoglobina observamos una media por debajo de los rangos fisiológicos, obteniendo que, de 12 pacientes, 6 están por debajo del valor de referencia, y los otros 6 pacientes están entre los valores establecidos.

Los principales hallazgos para el recuento de hematocrito en los pacientes al primer muestreo se determinó una media de $0,32 \times 10^{12}/L$ con una desviación estándar del $0,09 \times 10^{12}/L$.

Al obtener la media del hematocrito se puede observar que la media esta próxima al rango inferior de los parámetros establecidos, en los resultados máximos ninguno sobrepasa el rango superior.

6.2.3. Alteraciones en las plaquetas

Tabla 13.

Alteraciones cuantitativas de Plaquetas.

N/P	Plaquetas (117-490 $\times 10^9/L$)	Volumen Plaquetario Medio 8,0-14,1 fl)	Amplitud de distribución plaquetaria (0,1- 30,0 fl)	PCT (0,90-5,80 mL/L)
1	↓ 7	****	****	****
2	↓ 34	9,5	11,9	↓ 0,33
3	↓ 18	10,1	17,2	↓ 0,18
4	↓ 107	10,3	15,8	1,1
5	↓ 78	10,3	16,3	↓ 0,80
6	↓ 41	10,2	41	↓ 0,04
7	↓ 27	9,1	11,0	↓ 0,24
8	↓ 47	11,4	18,1	↓ 0,53
9	↓ 12	10,1	12,9	↓ 0,12
10	↓ 115	11,5	13,9	1,32
11	↓ 44	10,1	12,8	↓ 0,44
12	↓ 38	8,8	12,3	↓ 0,34

Nota: se muestran los resultados del estudio leucocitario evidencio pacientes por debajo del rango (↓). Fuente: Elaboración propia

La prevalencia de trombocitopenia de los pacientes afectados por Ehrlichiosis es del 78.94%. Estos hallazgos respaldan las conclusiones de Agurto (2022), quien identificó a la trombocitopenia como el parámetro hematológico primordial afectado en caninos con *E. canis*. En su estudio, “el 89.28% de los caninos presentaron trombocitopenia como la anomalía hematológica más frecuente”.

Teniendo en cuenta los resultados del presente estudio y de otros autores, se indica coincidencia con lo expresado por Baneth (2006), citado por González (2017) donde señala que la “Ehrlichiosis canina se destaca por tener presencia a nivel mundial y suele prevalecer durante todo el año”.

Moran (2016) menciona que:

Además de los signos clínicos que podrían sugerir Ehrlichiosis canina, las marcadas anomalías de laboratorio pueden contribuir a la sospecha de la enfermedad. Dentro de las anormalidades más importantes compatibles con Ehrlichiosis canina se encuentran la trombocitopenia; que es la alteración hematológica más constante en ambos estadios, agudo y crónico. (p. 23)

En el presente estudio el 100% de los pacientes presentaron trombocitopenia, la cual es una afección que aparece cuando el recuento de plaquetas de la sangre es demasiado bajo. (NHLBI, 2023)

Esto es debido a que fundamentalmente en cuanto a su migración en sangre, la cual parece estar inhibida por alguna sustancia sérica, ausente en animales sanos y asociada a la infección por *Ehrlichia* spp dicha sustancia ha recibido el nombre de factor de inhibición de la migración plaquetaria (PMIF) y sería producida por los linfocitos B. (Torres y Trujillo, 2020, p. 29)

Morán (2016) reitera que la trombocitopenia es casi un factor constante en la infección por *Ehrlichia*, “apareciendo a los 15-20 días post-infección y pudiendo persistir durante todas las fases de la enfermedad” (p. 16)

Por su parte, Sainz y Rodríguez (2002), han reportado que los anticuerpos antiplaquetarios participan en la génesis de la trombocitopenia favoreciendo el secuestro de plaquetas recubiertas de anticuerpos por el bazo y otros tejidos linfoides; favorecen la destrucción plaquetaria prematura por fijación del complemento o fagocitosis; inducen disfunción plaquetaria que conduce al sangrado, aún con la presencia de un número normal de plaquetas; afectan el ritmo de producción plaquetaria. (p. 29)

Parrado *et al.* (2003, citado por Agurto, 2022) en su estudio obtuvo que el 89,28% de los caninos presentaron trombocitopenia (Valor normal= 400.000 cel/il), concluyendo que la trombocitopenia severa es la anormalidad hematológica más común y consistente en canino (Agurto, 2022, p.53)

Chavesta (2020) indica que la trombocitopenia en la EMC se atribuye a diferentes mecanismos en las diferentes etapas de la enfermedad, un ejemplo de ello es:

en la etapa aguda la trombocitopenia se atribuye a un consumo de plaquetas incrementado debido a procesos inflamatorios en el endotelio de los vasos sanguíneos (vasculitis), aumento del secuestro esplénico de plaquetas y destrucción inmunológica o lesión que resulta en una disminución de la vida media plaquetaria inmune mediado. (p. 53).

Asimismo, el autor señala que:

Una citocina sérica, el factor inhibitorio de la migración plaquetaria (FIMP) ha sido aislado y caracterizado de perros con ehrlichiosis y su concentración está inversamente relacionado con el conteo plaquetario. Altas concentraciones de FIMP están asociados a cepas más virulentas de *E. canis*. El FIMP inhibe la migración plaquetaria y es producido por linfocitos expuestos a monocitos infectados. En la fase crónica, se considera como mecanismo de la disminución plaquetaria a la médula ósea hipoplástica (hipocelularidad). La trombocitopenia está acompañada de disfunción plaquetaria (trombocitopatía) en los perros infectados. (Chavesta, 2020, p.10)

Tabla 14.

Recuento de plaquetas y plaquetocrito.

Célula	\bar{X}	Σ	Rango	Valores de referencia
Plaquetas	47,33 x10 ⁹ /L	35,09 x10 ⁹ /L	12,24 – 82,42 x10 ⁹ /L	117-490 x10 ⁹ /L
Plaquetocrito	0,49 mL/L	0,41 mL/L	0,08 – 0,9 mL/L	0,90 – 5,80 mL/L

Fuente: Elaboración Propia

Los principales hallazgos en las plaquetas en los pacientes al primer muestreo una media de 47,33 10⁹/L y una desviación estándar de 35,09 10⁹/L.

En el plaquetocrito se encontró una media del 0,49 mL/L con una desviaron estándar de 0,41 mL/L

Según Parrado, *et al.* (2003, citado por Agurto, 2022) reporta que en caninos que padecen Ehrlichiosis canina existe “una citoquina sérica llamada factor de inhibición de la migración plaquetaria FIMP que fue aislado y caracterizado y se cree que juega un papel importante en el secuestro y estasis plaquetario”. (p.53),

El FIMP impide la migración de estos elementos y es elaborado por linfocitos cuando se exponen a monocitos infectados, lo que explicaría otra razón por la cual se encuentre trombocitopenia en estas enfermedades, concordando con lo encontrado en el presente estudio, ya que la correlación encontrada fue directa entre la positividad a *E. canis* y la presencia de Trombocitopenia. (Agurto, 2022, p. 53)

6.3 Asociar los signos clínicos con los hallazgos cuantitativos del BHC en los pacientes con Ehrlichiosis.

La EMC es un desorden multisistémica, así lo señala Chavesta (2020) donde indica que la infección producida por *E. canis* está asociada a una amplia variedad de manifestaciones clínicas que van a depender de varios factores:

Entre ellos, dosis del patógeno transmitido durante la alimentación de la garrapata, actividad del sistema inmunológico del perro, virulencia de la cepa de Ehrlichia, raza del perro y coinfección con otros patógenos; por lo tanto, se pueden observar desde casos sin signos clínicos (asintomáticos), otros con malestar leve, llegando a casos graves y algunas veces fatales. (Chavesta, p.12)

Tabla 15.

Signos clínicos

Signos clínicos	Número de pacientes con el signo clínico	Porcentaje
Letargia	12	29%
Fiebre	8	19%
Anorexia	5	17%
Palidez	9	21%
Petequias	4	10%
Linfadenomegalia	1	2%
Equimosis	1	2%

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 16 se describe los principales signos clínicos que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes reactivos a Ehrlichiosis canina, destacando la letargia, fiebre y palidez.

Mesa y López (2021) indican que “la *Ehrlichia canis* presenta signos clínicos como anorexia, fiebre, esplenomegalia, linfadenopatía, petequias, equimosis, sangrado espontáneo, poliartritis y entre sus principales alteraciones hematológicas describen anemia hemolítica inmunomediada, trombocitopenia, leucopenia”.

“La estimulación antigénica prolongada producida por la *Ehrlichia canis* induce a una linfocitosis” (Mesa y López, 2021, p. 48).

Couto (2019) menciona que las “principales manifestaciones clínicas de la anemia en perros y gatos incluyen mucosas pálidas o ictericas, letargo, intolerancia al ejercicio, y disminución de la actividad general; se asocia principalmente con aplasia pura de glóbulos rojos”. (p.1340)

“La replicación del organismo en los tejidos reticuloendoteliales se asocia con adenomegalia y esplenomegalia linfática generalizadas” (Sykes, 2022, p. 523).

La linfadenomegalia es un hallazgo común durante la fase aguda de la enfermedad; el incremento de tamaño en los nódulos linfoides es en parte debido a la actividad hiperplástica tanto de los linfocitos B como T en respuesta al estímulo antigénico ehrlichial. (Gutiérrez y Ybarra, 2016, p. 646).

Por otra parte, la linfopenia en perros puede derivarse por diferentes causas que incluyen infecciones bacterianas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades del hígado y el bazo, entre otras. “Los síntomas de la linfopenia en perros pueden variar según la causa subyacente, pero pueden incluir debilidad, fatiga, pérdida de apetito y pérdida de peso”. (Amazonas1, 2023, párr. 20)

Tizard (2019) explica que:

Las respuestas sistémicas que ayudan a luchar frente a la infección son el desarrollo de neutrofilia (elevada cantidad de neutrófilos en sangre) como resultado de la mayor actividad de las células madre, la pérdida de peso debida al debilitamiento muscular y a la pérdida de tejido adiposo, y la producción de muchas proteínas nuevas (proteínas de fase aguda).

“La neutrofilia por estrés, de origen inflamatorio y por demanda tisular es provocada por la infección bacteriana” (Mesa y López, 2021, p. 46)

Si la cantidad de glóbulos rojos es inferior a la norma, esto podría indicar que el animal sufre de anemia. En situaciones graves, se observan síntomas clínicos como palidez

en las membranas mucosas, pérdida de apetito y fatiga, ya que los tejidos no reciben oxígeno en cantidades suficientes para su adecuado funcionamiento. (Zazo, 2023)

Pérez, Wiedner, Zúñiga, et. al. (2010), destacan que “posterior a la infección, se observa un aumento de temperatura, quizá por incremento de interleucina 1 producido por células presentadoras de antígeno y células B o por productos pirógenos exógenos de la bacteria (Castro *et al.* 2004)” (p. 25)

Por su parte, Morán (2016) destaca que “las petequias y equimosis cutáneas producto de la hemólisis intravascular y alteración plaquetaria son sin lugar a duda un signo característico en el diagnóstico de Ehrlichiosis” (p. 24). La disfunción plaquetaria puede, al menos en parte, ser el resultado de daño plaquetario mediado por el sistema. (Morán, 2016)

Según el cuadro clínico y los signos clínicos que se presentaron en los pacientes que participaron en la investigación, se puede sugerir la presencia de Ehrlichiosis, teniendo en cuenta que no existen signos patognomónicos de la enfermedad.

6.4 Efectividad del uso de la hidroxiclороquina frente a la prednisolona, en pacientes diagnosticados con Ehrlichiosis y trombocitopenia

Generalmente, cuando un animal presenta una trombocitopenia marcada se recomienda “el uso de glucocorticoides al inicio del tratamiento, debido a la formación de inmunocomplejos causados por la misma enfermedad” (Greene, 2000, citado por Osorio, 2018, p. 23). Nelson y Couto (2009) mencionan que los glucocorticoides ayudan a disminuir la destrucción inmunomediada de plaquetas dada por la infección y que, además, pueden indicarse como estímulo para la hematopoyesis.

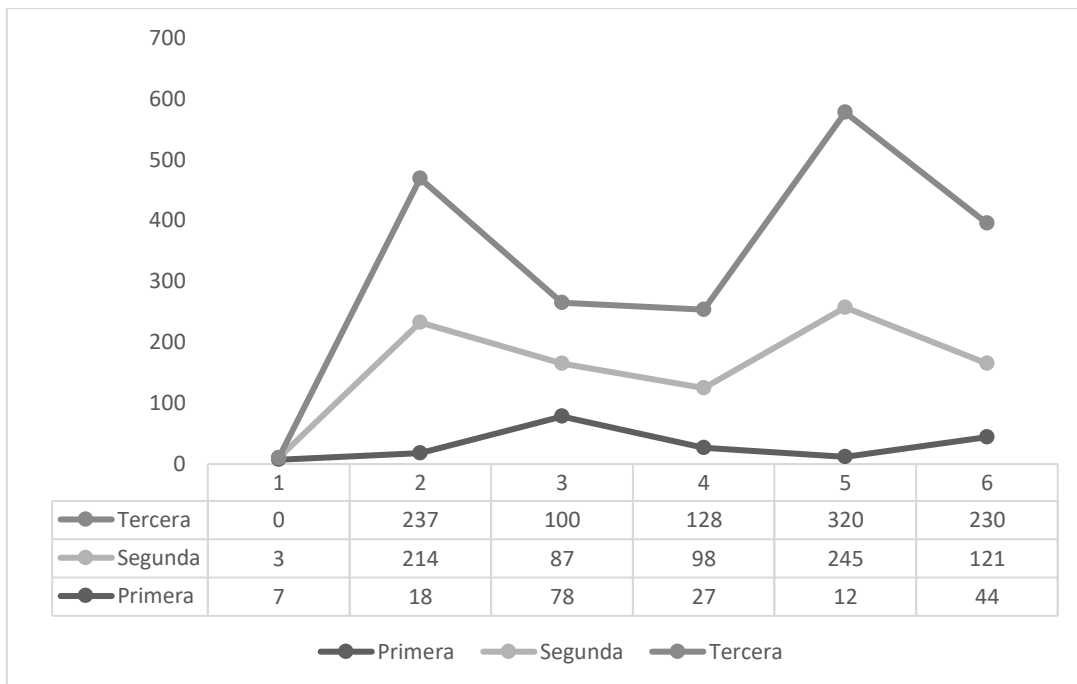
6.4.1 Resultados del uso de la Hidroxiclороquina y la Prednisolona

La doxiciclina es el fármaco de elección para el tratamiento de la CME, habiendo sido bien documentado su eficacia en el tratamiento de perros infectados por *Ehrlichia canis*, es común en clínica médica para pequeños animales, el uso de glucocorticoides en dosis inmunosupresores como coadyuvante en el tratamiento en los casos en que la hematología indique destrucción inmunomediada de plaquetas y glóbulos rojos. (Silva, A, 2016, p. 9).

En el presente estudio, se llevó a cabo un ensayo clínico, donde se utilizó en 6 pacientes como tratamiento coadyuvante, la prednisolona (3mg/kg) y en 6 pacientes se utilizó la hidroxicloroquina en suspensión oral (2,5mg/kg). Los resultados obtenidos como parte del uso de ambos medicamentos como coadyuvantes en el tratamiento de la Ehrlichia y trombocitopenia, se pueden observar en la figura 3 y 4.

Figura 3.

Resultados prednisolona



Fuente: Elaboración propia

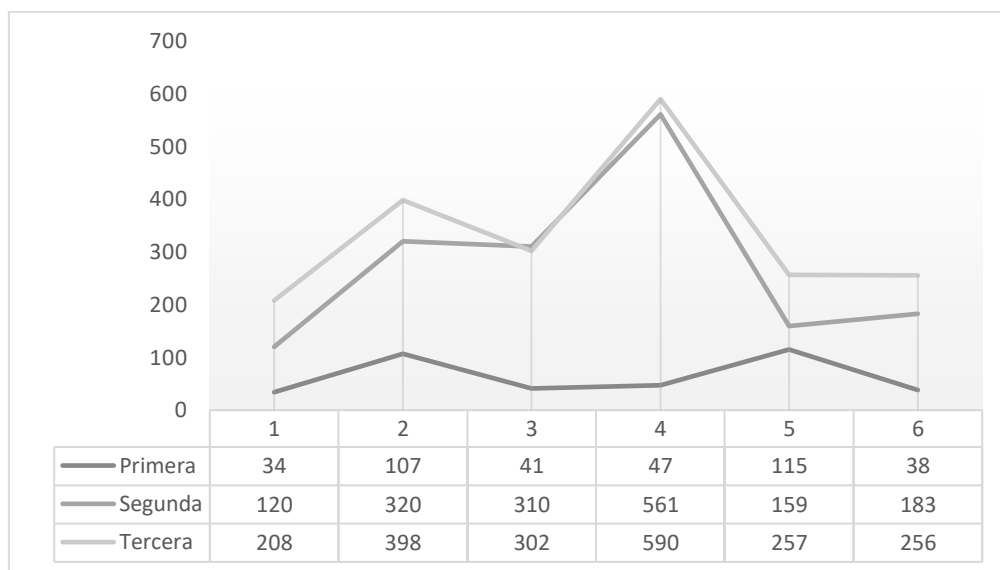
A los pacientes se les administró prednisolona en tableta oral, a una dosis de 3mg/kg (dividida en dos tomas) según Plumb (2017) cada 12horas durante15 días.

En la primera muestra tomada el día 0 el 100% de los pacientes presentaban trombocitopenia, se les administró el tratamiento y se realizó una segunda toma a los 15 días, donde los resultados mostraron que el 50% de los pacientes (2,5,6) aumentaron las plaquetas llegando a estar dentro de los valores de referencia, mientras que el otro 50% (1,3,4) siguen presentando trombocitopenia. Al día 30 se realizó el tercer muestreo de los pacientes, los cuales el 66% (2,4,5,6) llegó a los valores de referencia y en el 33% (1,3) persistió la trombocitopenia.

El paciente 1 podemos observar que, a pesar de brindarle el mismo tratamiento, la trombocitopenia nunca mejoró, y en cada muestra el conteo de plaquetas estuvo disminuyendo.

Figura 4.

Resultados Hidroxicloroquina



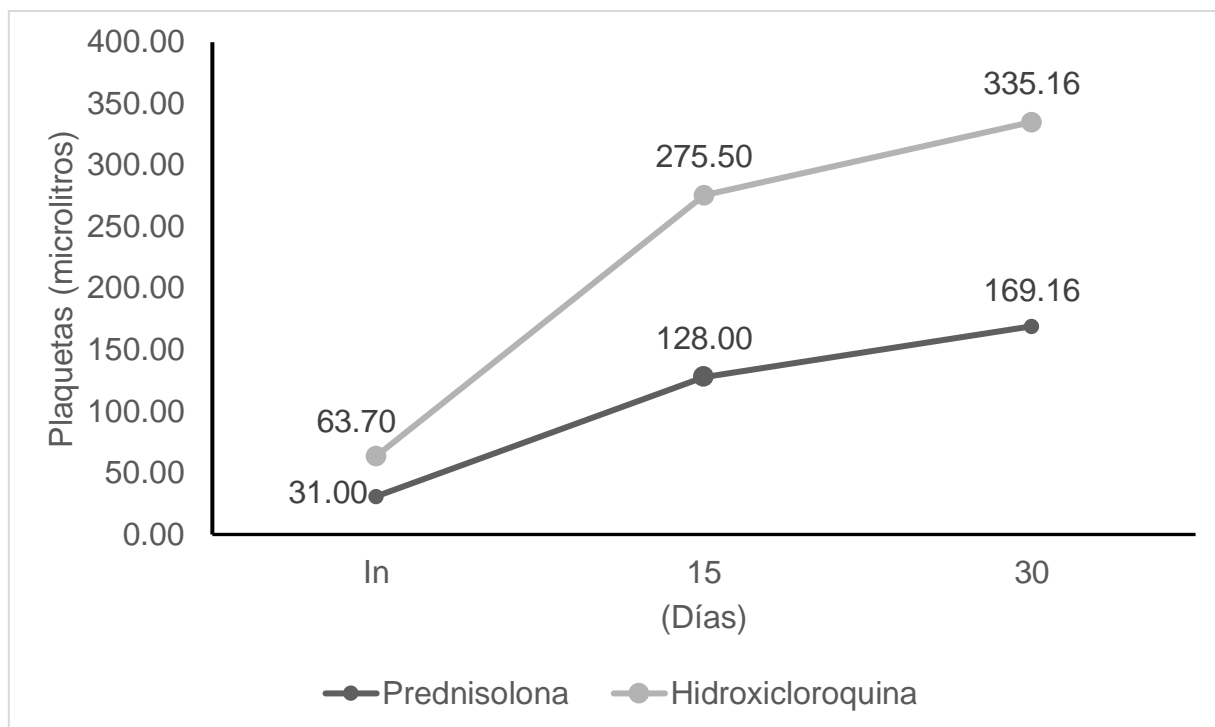
Fuente: Elaboración propia

A los pacientes se les administró Hidroxicloroquina en suspensión de manera oral, a una dosis de 2,5mg/kg según Medina, 2022, cada 12horas durante 28 días.

En la primera muestra tomada el día 0 el 100% de los pacientes presentaban trombocitopenia, se les administró el tratamiento y se realizó una segunda toma a los 15 días, donde los resultados mostraron que el 100% de los pacientes aumentaron las plaquetas llegando a estar entre los valores de referencia adecuados, incluso el paciente 4 sobrepasó el rango superior de los los valores de referencia. Al día 30 se realizó el tercer muestreo de los pacientes, el 100% se mantiene entre los valores de referencia y el paciente 4 sigue estando por encima del rango superior de los valores de referencia.

Figura 5.

Resultados de dos coadyuvantes



Fuente: Elaboración propia.

6.4.2 Evaluación de Eficacia

Bakhai *et al.*, 2006 citado por Molina y Ochoa (2015) en su ensayo clínico (IV) Resultados. Variables y Medidas de efecto e impacto expresan: “Una variable de resultados de un ensayo clínico es toda una característica medida en los sujetos de estudio que nos permita diferenciar el efecto encontrado en los grupos comparados y plantear el contraste de hipótesis”.

De igual manera Molina y Ochoa (2015) describen

Las medidas de impacto reflejan el efecto esperado por la intervención en estudio, ya sea como efecto beneficioso o como acción preventiva, en el caso de estar evaluando factores de riesgo. Entre las fundamentales tenemos las medidas de diferencias, las reducciones de riesgo (relativas y absolutas) y el número necesario a tratar. (NNT)

6.4.2.1 Medidas de diferencias.

Tabla 16.

Medias de los dos grupos de pacientes tratados con dos coadyuvantes

Tratamientos	Media muestral	s = DE	n = tamaño muestra
Muestra Población A (Hidroxiclороquina)	335.2	140.38	6
Muestra Población B (Prednisolona)	169.2	115.02	6
Diferencia de medias	-166.00	128.33	12

Fuente: Elaboración propia

A través de la calculadora AVALMED, se determinó la media de los resultados de plaquetas de los pacientes que les aplicaron los tratamientos, se les calculó la Desviación estándar, en la siguiente tabla se pueden observar los resultados, después se determinó la diferencia de medias con un Intervalo de confianza (IC) del 95%.

Tabla 17.

Medidas de diferencias de Medias (IC 95%) para los dos grupos de pacientes.

Media A (DE)	Media B (DE)	Dif Medias (IC 95 %)	p para la Dif Medias	Potencia de contraste
335.17 (DE 140.38)	169.17 (DE 115.02)	-166 (-331.08 a -0.92)	0.045	65.5%

Fuente: Elaboración propia

Como se puede observar $P < 0.05$ esto demuestra que los resultados estadísticamente son significativos, los dos tratamientos no son iguales de eficaces y la potencia de contraste entre el tratamiento de la hidroxiclороquina y el de prednisolona es del 65.5% indicando que también hay significación clínica relevante.

6.4.2.2. Determinación de Reducción de Riesgo.

Tabla 18.

Determinación de variables Binarias cualitativas (Riesgos relativos y Absolutos)

Variables	Riesgos relativos y absolutos
Nº event Interv (%)	6/6 (100%)
Nº event Control (%)	3/6 (50%)
RR (IC 95%)	2 (0.9-4.45)
RAR (IC 95%)	-50% (-99.99% a -18.76%)
NNT (IC 95%)	-2 (-5 a -1)
Potencia	51.6%
Valor de <i>p</i> para la diferencia	0.046
% Intervención (Fact Box)	100.00%
% Control (Fact Box)	50.00%

Fuente: Elaboración propia

Si el RR toma un valor > 1 significa que la diferencia entre los dos grupos es muy grande o el doble, el grupo de pacientes con el tratamiento de Hidroxicloroquina tiene una mayor proporción de pacientes que alcanzaron los valores fisiológicos de referencia de Plaquetas.

En cuanto a la Reducción Absoluta del Riesgo con la aplicación del coadyuvante alternativo (Hidroxicloroquina) en comparación con la Prednisolona, se determinó que disminuyó la trombocitopenia en un 50%, aumentando la disminución de la trombocitopenia en un 100%.

De igual manera el número necesario de pacientes que debería recibir el tratamiento alternativo (Hidroxicloroquina) en lugar del tratamiento control (Prednisolona) son dos pacientes el cual obtendría el beneficio de los resultados para producir una unidad adicional de eficacia.

La combinación de tetraciclina con quinolonas es una nueva elección de tratamiento que se ha estado evaluando, con respecto a esto, los autores León y Cogua (2022) mencionan que:

En Turquía se realizó un estudio para evaluar la eficacia de la combinación de doxiciclina más hidroxiclороquina en el tratamiento de E.canis, basado en que la Ehrlichia induce la expresión crónica de citoquinas proinflamatorias, por lo que la hidroxiclороquina tiende a ser usual debido a su acción antiinflamatoria, antagonizando la histamina y la serotonina, además de inhibir la síntesis de las prostaglandinas; como resultado de esta combinación, se disminuyeron los signos clínicos y los parámetros hematológicos regresaron a sus parámetros normales. (p. 12)

“Se ha evidenciado una mejoría notoria en los signos clínicos en perros tratados con doxiciclina e hidroxiclороquina en comparación con perros tratados únicamente con doxiciclina” (Gutiérrez y Ybarra, 2016, p. 654)

Aysul, *et al* (2012):

Resaltan la eficacia de la combinación de doxiciclina e hidroxiclороquina, para mejorar los signos clínicos durante la fase activa de la enfermedad de Ehrlichiosis Monocítica Canina (CME, por sus siglas en inglés). En el grupo de doxiciclina+hidroxiclороquina, los parámetros medidos volvieron a los niveles normales después del inicio de este protocolo; lo expuesto por los autores anteriores, este es el primer informe de un régimen de tratamiento combinado doxiciclina+hidroxiclороquina intentada para la CME, y el último resultado, sugiere que este protocolo podría ser más eficaz para el tratamiento de la CME.

“La hidroxiclороquina también puede ser beneficiosa en una variedad de patógenos bacterianos y fúngicos, tanto por mecanismos directos como indirectos. Por lo tanto, puede tener el potencial de reducir la infección por agentes microbiológicos” (Weber y Levitz, 2001, citado por Aysul, et. al, 2012). Aysul, et. al (2012) tomaron como base lo anterior, para sugerir la combinación de hidroxiclороquina con doxiciclina contra la infección por E. canis, debido a su eficacia comprobada contra la malaria y los efectos potenciales mencionados anteriormente contra varios agentes.

6.4.2.3 Comparación 2 coadyuvantes

Tabla 19.

Comparación 2 coadyuvantes

Farmacocinética y farmacodinamia	Prednisolona	Hidroxiclороquina (HCQ)
Presentación	Tableta Oral	Suspensión Oral
Dosis x peso	3mg/kg	2,5mg/kg
Acceso al medicamento	Fácil	limitado
Vida media biológica	12-36h	72h
Tiempo de eliminación	18-36h	30-50d
Concentraciones plasmáticas	1-2h	3-4h
Vía Excreción	Renal	Renal
Metabolismo	Hepático y renal	Hepático
	Inmunomodulador	Inmunomodulador
Efectos negativos	Retardo de desarrollo. Se debe disminuir la dosis paulatinamente. Hiperadrenocortisismo. Alteraciones GI.	Alteraciones oculares Dermatosis por luz UV Parada cardiorrespiratoria. Alteraciones GI.

Tipo de acción farmacológica	<u>Inmunomodulador</u>	<u>Inmunomodulador</u>
	Disminuye la producción de interferón. Inhibe la fagocitosis, quimiotaxis y procesamiento de antígenos.	Inhibe la quimiotaxis de eosinófilos y migración de neutrófilos. Disminuye las reacciones antígeno-anticuerpo dependiente del complemento. Bloquea la respuesta linfocitos T inducida por antígenos.
	<u>Antiinflamatoria</u> Inhibe la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos. Reducen la vasoconstricción y disminuye la permeabilidad vascular. Disminuye la agregación y migración de neutrófilos Disminuye la actividad leucocitaria.	Inhibe la activación de los receptores tipo toll. <u>Antiinflamatoria</u> Antagoniza la histamina y serotonina. Inhibe la síntesis de prostaglandinas. Disminuye la producción de citocinas inflamatorias mediada por macrófagos, TNF, IL 1, IL6. Disminuye la formación de complejos antígenos-Complejo mayor de histocompatibilidad, aumentando el PH intralisosomal, aumentando la degradación de antígenos.
		<u>Antimicrobiano</u> capacidad de inhibir la replicación de varios microorganismos intracelulares

Fuente: Tabla elaborada a partir de (Aysul *et al*, 2012), (Medina, 2022), (Albertson, 2022), (Alfaro y León, 2020), (Jiménez y Sabio,2006), (IQB, 2011), (CIMA, octubre 2022) y (CIMA, marzo 2022) (Jiménez y Sandoval, 2022).

Al comparar la farmacocinética y farmacodinamia de los dos coadyuvantes, la diferencia encontrada predomina en el tiempo de vida media y en el tiempo de eliminación, lo que indica que la HCQ se absorbe más lentamente que la prednisolona lo que se refleja en el tiempo de alcance de los niveles plasmáticos máximos siendo dos horas para prednisolona y hasta cuatro horas para HCQ; de la misma manera sucede con el tiempo de eliminación siendo el de la prednisolona más corto en comparación con la HCQ.

Sin embargo, se puede inferir que la razón por lo que la HCQ reportó mejores resultados en este estudio, se asocia a su mecanismo de acción. Pese a que ambos fármacos comparten similitudes en sus efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, la HCQ posee características que están ausentes en la prednisolona.

Según Jiménez y Sandoval (2022):

“La administración de HCQ en modelos animales, demostró niveles de acumulación esplénica, renal, hepática e importante en los pulmones 200 a 700 veces mayores en relación con el plasma, de la misma manera se ha encontrado que la HCQ es un fármaco con capacidad de inhibir la replicación de varios microorganismos intracelulares”. (p 19)

Por lo que teniendo en cuenta lo antes mencionado, la HCQ usada como coadyuvante en el tratamiento de la EMC, no solo contribuye al aumento de los niveles plaquetarios sino que también es un coadyuvante al potencial antimicrobiano de la doxiciclina, características que no están presentes con la prednisolona.

VII. CONCLUSIONES

Como resultado del presente estudio se determinó una prevalencia general de pacientes con Ehrlichia del 73,07%.

Según los resultados obtenidos del BHC, las principales alteraciones de la serie blanca de los pacientes con ehrlichiosis presentan: El 33.33% Leucopenia, 8.3% leucocitosis, 16.6% neutropenia, 16.6% neutrofilia, 8,3% linfocitosis, 16,6% linfopenia

En la serie roja el 50% de los pacientes que se les realizó el BHC inicialmente, presentaron glóbulos rojos, la hemoglobina y el hematocrito por debajo de los valores de referencia. Indicando que estos pacientes antes de la aplicación del tratamiento presentaban el 50% anemia normocítica y normocrómica, el 33% presentó anemia normocítica e hipocrómica y el 17% anemia microcítica y normocrómica.

La prevalencia de trombocitopenia de los pacientes afectados por Ehrlichiosis es del del 78.94%. coincidiendo con lo expresado con otros autores que la Trombocitopenia es uno de los signos más comunes de los pacientes afectados por este agente.

Los principales signos clínicos que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes reactivos a Ehrlichiosis canina, se destacan la letargia, fiebre y palidez, con menor frecuencia petequias, anorexia, linfadenomegalia y equimosis, las que se asocian según los autores consultados, principalmente por aplasia pura de glóbulos rojos, a la actividad hiperplástica tanto de los linfocitos B como T en respuesta al estímulo antigénico ehrlichial, a la hemólisis intravascular y alteración plaquetaria.

A los pacientes que se les administró prednisolona y se les realizó una segunda toma de muestra, revelaron que el 50% de los pacientes (2,5,6) aumentaron las plaquetas llegando a estar dentro del rango de referencia, mientras que el otro 50% (1,3,4) siguen presentando trombocitopenia. Al realizar el tercer muestreo, el 66% (2,4,5,6) llegó a los rangos de referencia adecuados y en el 33% (1,3) persistió la trombocitopenia.

El paciente 1 podemos observar que, a pesar de brindarle el mismo tratamiento, la trombocitopenia nunca mejoró, y en cada muestra el conteo de plaquetas estuvo disminuyendo.

A los pacientes que se les administró Hidroxicloroquina, los resultados de la segunda toma de la muestra mostraron que el 100% de los pacientes aumentaron las plaquetas llegando a estar dentro del rango de referencia, el paciente 4 sobrepasó el rango superior de los parámetros de referencia.

Al tercer muestreo, el 100% de los pacientes se mantuvieron en los valores de referencia adecuados y el paciente 4 sigue estando por encima del rango superior de los parámetros.

Se obtuvo una $P < 0.05$ indicando que los resultados estadísticamente son significativos, los dos tratamientos no presentan los mismos niveles de eficacia y la potencia de contraste entre el tratamiento de la Hidroxicloroquina con respecto a la prednisolona es del 65.5% revelando que también hay significación clínica relevante.

El Riesgo Relativo > 1 , indicó que la diferencia entre los dos grupos es muy grande o el doble, los pacientes con tratamiento de Hidroxicloroquina tiene una mayor proporción de pacientes que alcanzaron los valores de referencia de Plaquetas.

Con los resultados de la Reducción Absoluta del Riesgo, se comprobó que con la aplicación del coadyuvante Hidroxicloroquina en comparación con la Prednisolona, disminuyó la trombocitopenia en un 50%, aumentando la disminución de la trombocitopenia en un 100%.

De igual manera el número necesario de pacientes (NNT) que debería recibir el tratamiento alternativo (Hidroxicloroquina) en lugar del tratamiento control (Prednisolona) son dos pacientes, con el cual se obtendría el beneficio de los resultados para producir una unidad adicional de eficacia.

VIII. RECOMENDACIONES

Del proceso de investigación surgen una serie de aspectos que podrían mejorarse a lo largo del camino, con el fin de reforzar y enriquecer el proceso de formación al que muchos individuos se someten a lo largo de años con ansias de aprender, entre ellos se destaca:

- Basados en los resultados obtenidos recomendamos seguir validando los beneficios del uso de la hidroxicloroquina como coadyuvante en el tratamiento de la trombocitopenia en caninos con Ehrlichiosis.
- Con el fin de reducir la prevalencia de Ehrlichiosis se recomienda a los tutores acerca de la desparasitación externa e interna, así como el cuidado del área donde se mantiene la mascota, limpieza y desinfección para el control del vector (la garrapata)
- Se recomienda realizar exámenes hematológicos de manera rutinaria para tener un control sobre la serie hematológica y evidenciar sus alteraciones.
- Se recomienda a la clínica veterinaria realizar campañas de determinación de *E. Canis* para un diagnóstico temprano e instaurar el tratamiento adecuado en caninos con sinología clínica y seroreactivos a Ehrlichiosis.
- Basados en los resultados obtenidos recomendamos seguir validando los beneficios del uso de la hidroxicloroquina como coadyuvante en el tratamiento de la trombocitopenia en caninos con Ehrlichiosis.

VIII. LITERATURA CITADA

- Agurto Agurto, J. E. (2022). Correlación entre resultados del Test Cani V4 y el hemograma en el diagnóstico de Anaplasmosis y Ehrlichiosis Canina en la Clínica Veterinaria Animal Fashion. (Tesis de grado para obtener el título de médico veterinario) Piura. Perú 2021. <https://repositorio.unp.edu.pe/handle/20.500.12676/3292>
- Alacala Laboratories. (2019). Blood Testing: CBC with Differential - Complete Blood Count. [CBC - Complete Blood Count - \(alcalalabs.com\)](#)
- Albertson T.E. (2022). Cloroquina y otras aminoquinolinas. Olson K.R., & Smollin C.G., & Anderson I.B., & Benowitz N.L., & Blanc P.D., & Kim-Katz S.Y., & Lewis J.C., & Wu A.B.(Eds.), Envenenamientos e intoxicaciones, 8e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3227§ionid=272190579>
- Alfaro-Murillo, A., & León-Bratti, M. P. (2020). Hidroxicloroquina: Del fármaco de herencia Inca hasta la inmunología moderna. Acta Médica Costarricense, 62(2), 57-64. [Hidroxicloroquina: Del fármaco de herencia Inca hasta la inmunología moderna \(redalyc.org\)](#)
- Amazonas-1. (5 de agosto del 2023). Síntomas, causas y tratamientos de la linfopenia en perros. https://amazonas1.es/linfopenia-en-perros-sintomas-causas-y-tratamientos/?expand_article=1&expand_article=1
- Arellano, N., y Saavedra, A. (2019). *Valores Hematológicos relacionados con la presencia de Ehrlichia en perros (Doctoral dissertation, Tesis de Médico Veterinario)* Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad de Guayaquil, Ecuador. <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/39273?mode=full>
- Aysul, N., Ural, K., Çetinkaya, H., Kuşkuçcu, M.A., Toros, G., Eren, H., y Durum, C. (2012). Doxycycline-chloroquine combination for the treatment of canine

monocytic ehrlichiosis. *Acta Scientiae Veterinariae*, 40(2), pp. 1-7.
<https://www.semanticscholar.org/paper/Doxycycline-chloroquine-combination-for-the-of-Aysul-Ural/06af1ddd97a91c0467a516b707f70cf7a5e8d599>.

Bakhai A, Chhabra A, Wang D. (2006). Clinical trials. A practical guide to design, analysis, and reporting. End Points Chicago: Remedica; (37-46).
https://books.google.co.cr/books?id=zqx_YTHny5sC&printsec=frontcover&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

Becker, A. (2001). Interpretación del hemograma. *Revista Chilena de Pediatría*, 72(5), 460–465. https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062001000500012yInq=enynrm=isoytInq=en

BIONOTE (07 de julio del 2015). Ficha técnica del Test E, canis AB.
<https://www.bionote.com.mx/assets/pdf/EcanisAb.pdf>

Bossa-Miranda, M. A., del C Valencia-Celis, V., Carvajal-Giraldo, B. A., y Ríos-Osorio, L. A. (2012). Valores de referencia del hemograma en perros sanos entre 1 y 6 años de edad, atendidos en el Hospital Veterinario-Universidad de Antioquia, 2002-2009. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 25(3), 409-416.
<https://www.redalyc.org/pdf/2950/295024923008.pdf>

Carrión Herrera, F. A. (2017). *Cambios hematológicos en caninos positivos a Ehrlichia canis tratados con Dipropionato de Imidocarb.* (Tesis doctoral para obtener el grado de Médico Veterinario)
https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://repositorio.unheval.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13080/3413/TMV%252000263%2520C31.pdf%3Fsequence%3D3%26isAllowed%3Dyyhl=esysa=Tyoi=gsb-ggayct=resycd=0yd=85179610539863423yei=0LzRZPr0J8qNy9YP4_mXsAMYscisig=AFWwaeaqBo-yDYvlg5yerM7fME5U

Castillo Fonseca, S. M. (2017). Evaluación de la prevalencia de Ehrlichia canis y alteraciones hematológicas asociadas, en caninos atendidos en Clínica Veterinaria Doctor Roger Alfaro en San José, Costa Rica, Periodo 2015-2016

- (Tesis doctoral para optar por el grado de Médico Veterinario) Universidad Nacional Agraria. <https://repositorio.una.edu.ni/3638/1/tnl73c352e.pdf>
- Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA). (Marzo 2022). Ficha técnica Resochín155 mg comprimidos recubiertos con película. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/15797/FT_15797.html.pdf
- Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA). (Octubre 2022). Ficha técnica Prednisona Alonga. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58336/58336_ft.pdf
- Chavesta Tepe, M. A. (2020). *Prevalencia de erliquiosis canina y hallazgos hematológicos en la clínica veterinaria Vet Center, Lurigancho Chosica-2018*. (Tesis para optar por el grado de Médico Veterinario) <https://repositorio.unprg.edu.pe/handle/20.500.12893/8617>
- Contreras Castro, I. E. A. (2022). Factores de riesgo y prevalencia de Ehrlichia canis en perros del Distrito de Ate periodo 2021. (Tesis para optar por el grado de título profesional de Médico Veterinario). <https://repositorio.unheval.edu.pe/handle/20.500.13080/7318>
- Cortez Rayo, M. J., y Tenorio Aldana, E. M. (2020). *Prevalencia de Ehrlichia canis en cánidos mayores de 1 año de edad del Barrio José Benito Escobar, departamento de Estelí 2020* (Tesis doctoral para obtener el grado de Médico Veterinario) Universidad Católica del Trópico Seco. <http://repositorio.unflep.edu.ni/94/1/D0052-2020.pdf>
- Couto, G (2019). Part Thirteen. Hematology. Chapter 82: Anemia. Small Animal Internal Medicine, 6th Edition VetBooks. <https://vetbooks.ir/small-animal-internal-medicine-6th-edition/>
- Dale, D. (2023). Trastornos de los monocitos. *MANUAL MSD Versión para público general*. <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-de-la-sangre/trastornos-de-los-gl%C3%B3bulos-blancos-leucocitos/trastornos-de-los-monocitos>

- Gallo, C. (2014). *Manual de diagnóstico con énfasis en laboratorio clínico veterinario*. [Tesis para optar por el grado de Médico veterinario] <https://repositorio.una.edu.ni/2745/1/tnl70g172m.pdf>
- García Gouffray, K., & Roa Martínez, V. (2021). Respuesta inmune a ehrlichia canis. (*Modalidad de grado para obtener el título en Medicina Veterinaria y Zootecnia*). Universidad Cooperativa de Colombia <https://repository.ucc.edu.co/server/api/core/bitstreams/32c1348a-0321-4170-b903-69d116e4dba2/content>
- Garnique Capuñay, C. K., y Saavedra Ramírez, D. J. (2022). *Valores hematológicos y uso del Test Anigen Rapid AB en el diagnóstico de Ehrlichia canis en Perros criollos del Distrito de Monsefú—enero—abril 2019*. [Tesis para optar por el grado de Médico veterinario] Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque, Perú. <https://repositorio.unprg.edu.pe/handle/20.500.12893/10704>
- Gómez Cortés, J., y Parra Puentes, D. P. (2021). *Revisión sistemática: Diagnóstico y tratamiento para ehrlichiosis en caninos*. [Tesis para optar por el grado de Médico veterinario] Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Chile. <https://repositorio.utp.edu.co/items/e56df9ed-d0e1-4e9f-92e3-ee1e49bda856>
- Gómez, R. D. R., y Gutiérrez Millón, M. A. (2019). *Manual para interpretación de exámenes laboratoriales de rutina en caninos*. <https://repositorio.una.edu.ni/3931/1/tnl70g633.pdf>
- González, J. L. V. H. (2017) *Determinación De La Presencia De Anticuerpos Circulantes Contra Ehrlichia Canis En Perros Con Historia De Garrapatois, Atendidos En Una Clínica Veterinaria De Mazatenango, Suchitepéquez, Guatemala*. [Tesis para optar por el grado de Médico veterinario] Universidad de San Carlos, Guatemala. <http://www.repositorio.usac.edu.gt/7913/1/Tesis%20Med%20Vet%20Jorge%20L%20Van%20Houtven%20G.pdf>
- Guerrero Puentes, C. (2016). *Problemática de la ehrlichiosis canina vista desde el aspecto teórico y el aspecto clínico en una clínica veterinaria de Bogotá (Central*

- de Urgencias Veterinarias). [Tesis para optar por el grado de Médico veterinario] Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Bogotá, Colombia. <https://repositorio.utp.edu.co/server/api/core/bitstreams/3e8066e6-40e9-490e-823f-c775dd63b389/content>
- Gutiérrez, C. N., y Perez Ybarra, L. (2016). Ehrlichiosis canina. *Saber*, 28(4), pp. 641-665. <https://www.redalyc.org/journal/4277/427751143001/427751143001.pdf>
- Hasdeu, S., Montero, G., Tortosa, F., Sanguine, V., Balaciano, G., Izcovich, A., y Ragusa, M. (2020). Tratamiento con hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19: informe rápido de evaluación de tecnología sanitaria. *Revista Argentina de Salud Pública*, Vol. 12, 16-16. <http://www.scielo.org.ar/pdf/rasp/v12s1/1853-810X-rasp-12-s1-16.pdf>
- Hernández Urbina, C. F. (2019). DETECCIÓN DE ECTOPARÁSITOS Y PATÓGENOS RICKETTSIALES EN CANIS LATRANS EN EL ÁREA DE PROTECCIÓN DE FLORA Y FAUNA MÉDANOS DE SAMALAYUCA, CHIHUAHUA. (Tesis de grado para obtener el título de médico veterinario) Instituto de Ciencias Biomédicas. <http://erecursos.uacj.mx/handle/20.500.11961/5548>
- Herrera-Lasso Regás, V., Dordal Culla, M. T., & Lleonart Bellfill, R. (2020). Adverse reactions of drugs specifically used for treatment of SARS-CoV-2 infection. Reacciones adversas a fármacos utilizados en el tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2. *Medicina clinica*, 155(10), 448–453. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.019>
- Insuasty Pérez, S. B. (2017). Criterios diagnósticos y terapéuticos de la ehrlichiosis canina. (Tesis de grado para obtener el título de Médico en Veterinaria y Zootecnia, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia). <https://repositorio.uptc.edu.co/bitstream/handle/001/2309/TGT-943.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina) (12 de marzo del 2011). Prednisolona. Monografía. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p043.htm>

IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina) (10 de marzo del 2011). Cloroquina. Monografía. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p043.htm>

Jiménez, A y Sabio, J. (2006). LA HIDROXICLOROQUINA ES DE GRAN UTILIDAD EN EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. (Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves). <https://www.siicsalud.com/des/expertoimpreso.php/83722>

Jimenez, I y Sandoval,A. (2022) ANALISIS DE RESULTADOS DEL USO DE LA HIDROXICLOROQUINA EN EL CURSO CLÍNICO Y RECUPERACIÓN DE PACIENTES EN EL PROGRAMA DE SUPERVISIÓN DEL ESTADO DE SALUD DE LA POBLACIÓN CON COVID-19 DURANTE SU AISLAMIENTO, EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE EL 20 DE MARZO Y 31 DE MAYO DEL AÑO 2020, EN EL CENTRO DE DESARROLLO ESTRATEGICO E INFORMACION EN SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL (*Tesis de grado para obtener el titulo de Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Universidad de Costa Rica*) [https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/85965/Tesis%20Hidroxiclo roquina%20I%20Jim%c3%a9nez%20y%20Alejandra%20Sandoval%20%28 %29.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/85965/Tesis%20Hidroxiclo%20roquina%20I%20Jim%c3%a9nez%20y%20Alejandra%20Sandoval%20%28%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

León, D., Cogua, O (2022). Fármacos Antimicrobianos Usados para Combatir la Ehrlichiosis Canina. (*Modalidad de Grado: Seminario de Profundización "Enfermedades Infecciosas"*). [content\(ucc.edu.co\)](http://content(ucc.edu.co))

Lorente Méndez, C. (2005). *Evaluación hematológica e inmunofenotípica de la " Ehrlichiosis Canina" evolución tras la administración de " Dipropionato de Imidocarb"*. (Tesis para optar por el grado de Doctor en Medicina veterinaria). docta.ucm.es/rest/api/core/bitstreams/127864ae-5fc3-4254-913e-539d2d27c3c9/content

Mairena Leiva, D. J., y Rojas Cano, L. D. C. (2014). *Prevalencia de Ehrlichia y Haemobartonella en caninos domésticos de la comunidad de Puerto Sandino, municipio de Nagarote departamento de León, en el periodo abriljulio del 2014* [Tesis para optar por el grado de Médico veterinario] Universidad Nacional

Autónoma de Nicaragua, León, Nicaragua.
<http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/handle/123456789/6618>

Medina Pineda, E. J. (2014). *Valores Hematológicos en Pacientes Positivos a Ehrlichiosis Canina que se presentaron a la Clínica Veterinaria RAYNARI durante el periodo Enero Junio 2013* (Doctoral dissertation, Universidad Internacional Antonio de Valdivieso).
https://scholar.google.com/scholar_url?url=http://repositorio.uniav.edu.ni/3/1/Valores%20Hematol%20C3%20B3gicos%20en%20Pacientes%20Positivos%20a%20Ehrlichiosis%20Canina%20que%20se%20presentaron%20a%20la%20Clinica%20Veterinaria%20RAYNARI%20durante%20el%20periodo%20Enero%20Junio%202013.pdf&hl=es&sa=Tyoi=gsb-ggayct=resycd=0yd=5248008236288696315&ei=1sfNZJ3ApaAy9YPoJCYsAky&scisig=AFWwaeaL--QiYSdOqOAAUh8t8QuP

Medina, N. M. R. (2022). FACULTAD DE INGENIERIA CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA (Doctoral dissertation, UNIVERSIDAD NACIONAL).
https://www.kawsaycenterperu.org/uploads/3/8/2/0/38209327/informe_nazia.pdf

Mesa, I. (2020). Trombocitopenia inmune. *Clinlabvet. Revista clínica de diagnóstico de laboratorio en veterinaria* (Vol.9). pp. 17-31.
https://www.webdeveterinaria.com/wp-content/uploads/2021/07/Clinlabvet_9_Trombocitopenia.pdf

Mesa, I., & López, I. (2021). *Guía práctica de interpretación analítica y diagnóstico diferencial en pequeños animales. Hematología y bioquímica*. Grupo Asís Biomedica SL.
https://books.google.co.cr/books?hl=es&lr=&id=h6hHEAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=GU%C3%8DA+PR%C3%81CTICA+DE+interpretaci%C3%B3n+anal%C3%ADtica+y+diagn%C3%B3stico+diferencial+en+peque%C3%B1os+animales&ots=dzbUWaa3-l&sig=D6je6HrKwWFdaZ-PUYHNkip8N1g&redir_esc=y#v=onepage&q=GU%C3%8DA%20PR%C3%81

[CTICA%20DE%20interpretaci%C3%B3n%20anal%C3%ADtica%20y%20diagn%C3%B3stico%20diferencial%20en%20peque%C3%B1os%20animales&f=false](#)

Ministerio de Seguridad Pública. (2019). Estrategia Integral de Prevención para la Seguridad Pública “SEMBREMOS SEGURIDAD”. San José, Costa Rica. https://www.seguridadpublica.go.cr/ministerio/sembremos_seg/informes/sembremos_seguridad/2019/quacimo/inf_final_quacimo.pdf

Miranda, P., Pineda, C., y López, I. (2019). Estudio retrospectivo de perros con trombocitopenia inmunomediada. *XIV Congreso Andaluz de Veterinarios. Parasit. Vectors* (20), pp. 40-86. https://cacv.es/wp-content/uploads/2019/11/20191121_Estudio-retrospectivo-de-perros-con-trombocitopenia-inmunomediada.pdf

Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. (2015). Ensayo clínico (IV). Resultados. Variables y medidas de efecto e impacto. *Evidencias en Pediatría*. Vol.11 (33). <https://evidenciasenpediatria.es/articulo/6736/ensayo-clinico-iv-resultados-variables-y-medidas-de-efecto-e-impacto>

Monsalve, S., Gallego, V., Molina, V. M., y Rodas, J. (2017). Farmacocinética y efectos adversos de la doxiciclina en el tratamiento de la Ehrlichiosis: fundamentos teóricos para ensayos clínicos en caninos. *Revista MVZ Córdoba*, 22, 9. <https://revistamvz.unicordoba.edu.co/article/view/1076>

Moran Loayza, J. C. (2016). *Variaciones hematológicas post tratamiento oral con doxiciclina y doxiciclina amoxicilina, en Canis familiaris con Ehrlichiosis en el distrito de Trujillo*. (Tesis para optar por el título profesional de Médico Veterinario Zootecnista). [I \(upao.edu.pe\)](http://upao.edu.pe)

NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) (2023). TRASTORNOS PLAQUETARIOS: Trombocitopenia. <https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/trombocitopenia>

Nogué, S., y Ferrer, A. (2020) Hidroxicloroquina e hidroxicloroquina: Dos viejos fármacos potencialmente tóxicos, que vuelven a estar de moda. *Fundación Española de Toxicología Española*.

- <https://www.fetoc.es/prevencion/Hidroxiclороquina%20e%20Hidroxiclороquina.pdf>
- Núñez, L y Bouda, J. (2007). Patología clínica veterinaria. Universidad Nacional Autónoma de México. 1 ed.
<https://books.google.com.ni/books?id=CkBbyoBNnWcC&pg=PA59&lpg=PA59&dq#v=onepage&q&f=false>
- Osorio, F. (2018). Estudio retrospectivo de Ehrlichiosis canina en la Clínica Veterinaria Lasallista “Hno Octavio Martínez López.
<http://repository.unilasallista.edu.co/dspace/handle/10567/2354>
- Paulino Ruiz, A. (2011). Detección serológica de anticuerpos contra Ehrlichia canis y Ehrlichia Chaffeensis en humanos que realizan actividades veterinarias en Lima Metropolitana. (Tesis para optar por el grado de Médico Veterinario y Zootecnia) Universidad Nacional Mayor de San Carlos.
https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/1548/Paulino_ra.pdf&hl=es&sa=T&oi=gsga&ct=res&cd=0&d=7080954744285290547&ei=rE5MZdmKNNaSy9YP9t2SCA&scisig=AFWwaeb6nG6kZhcdLrEy2JX3Z9Qr
- Pérez, L. E. R., Wiedner, G. D., Zúñiga, J. J. R., Guevara, A. M., Soto, M. J., & Sánchez, L. S. (2010). Evaluación del diagnóstico de Ehrlichia canis mediante frotis sanguíneo y técnica molecular en perros de Costa Rica. *Ciencias Veterinarias*, Vol. 28(1), 23-36.
<http://www.revistas.una.ac.cr/index.php/veterinaria/index>
- Plumb, D. C. (2017). *Manual de farmacología veterinaria/Plumb's veterinary drug handbook*. (9 ed)
<https://catalogosiidca.csuca.org/Record/UNANL.53863/Similar>
- Rodríguez Carranza R(Ed.), (2015). Hidroxiclороquina: antipalúdicos • antirreumáticos. Vademécum Académico de Medicamentos. McGraw Hill.
<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1552§ionid=90371232>

- Román, L. (2021). *Hematología veterinaria: mecanismos productores de trombocitopenia en caninos*. [Tesis para optar por el grado de Médico veterinario]. Universidad Nacional de Río Negro, Argentina. <https://rid.unrn.edu.ar/handle/20.500.12049/8195>
- Shenzhen Dymind Biotechnology Co., LTD. DH36 Auto Hematology Analyzer Service Manual. <https://www.mr-healthcare.com/uploads/file/20190516/1557978435252427.pdf>
- Silva, A. (2016). Influencia del tratamiento con doxiciclina con o sin prednisolona sobre los parámetros hematológicos y proteinograma sérico en perros con ehrlichiosis. (*Modalidad de grado para obtener el título de Médico Veterinario*). Universidade Federal de Campina Grande. <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/bitstream/riufcg/24061/1/ARIANA%20D E%20CASTRO%20TAVARES%20DA%20SILVA%20-%20TCC%20MED.VETERINÁRIA%20CSTR%202016.pdf>
- Solórzano Gómez, K. A. (2018). *Frecuencia de Ehrlichia canis en caninos atendidos en la clínica veterinaria "Animal Friend" del distrito de San Juan de Lurigancho-Mangomarca 2017*. [Tesis para optar por el grado de Médico veterinario]. [TMV 00270 S66.pdf \(unheval.edu.pe\)](https://repositorio.unheval.edu.pe/handle/document/00270_S66.pdf)
- Sykes, J. E. (2022). *Greene's Infectious Diseases of the Dog and Cat-E-Book*. Elsevier Health Sciences. https://books.google.co.cr/books?hl=es&lr=&id=Tyl3EAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Greene%27s+Infectious+Diseases+of+the+Dog+and+Cat&ots=B_1-hXsHf&sig=2TmrjUzozRSkR1CB4hqNfM_Eg98&redir_esc=y
- Tepán Mora, J. G. (2017). Determinación de valores de referencia en hemograma y química sanguínea en caninos hembras en condiciones de altitud (Tesis para optar por el grado de Médico Veterinario Zootecnista). https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://dspace.ups.edu.ec/bitstream/123456789/14476/5/UPS-CT007126.pdf?hl=es&as_scp=Tyoi=gsb-

[ggayct=resycd=0yd=16123438670657765027yei=GLzRZI_9B8qNy9YP4_mXsAMyScisig=AFWwaeal0Kj_haLbXR3Hsx45WSdF](https://books.google.co.cr/books?hl=es&lr=&id=YwgSSo4ml8gC&oi=fnd&pg=PT2&dq=Tizard,+I.+R.+(2009).+Introducci%C3%B3n+a+la+inmunolog%C3%ADa+veterinaria.+Elsevier+Health+Sciences.+&ots=iMtOCOW7C1&sig=-fwjzWPfJxf81ixCSARoqv6SxdY&redir_esc=y#v=onepage&q=Tizard%2C%20I.%20R.%20(2009).%20Introducci%C3%B3n%20a%20la%20inmunolog%C3%ADa%20veterinaria.%20Elsevier%20Health%20Sciences.&f=false)

Tizard, I. R. (2009). *Introducción a la inmunología veterinaria*. Elsevier Health Sciences.

[https://books.google.co.cr/books?hl=es&lr=&id=YwgSSo4ml8gC&oi=fnd&pg=PT2&dq=Tizard,+I.+R.+\(2009\).+Introducci%C3%B3n+a+la+inmunolog%C3%ADa+veterinaria.+Elsevier+Health+Sciences.+&ots=iMtOCOW7C1&sig=-fwjzWPfJxf81ixCSARoqv6SxdY&redir_esc=y#v=onepage&q=Tizard%2C%20I.%20R.%20\(2009\).%20Introducci%C3%B3n%20a%20la%20inmunolog%C3%ADa%20veterinaria.%20Elsevier%20Health%20Sciences.&f=false](https://books.google.co.cr/books?hl=es&lr=&id=YwgSSo4ml8gC&oi=fnd&pg=PT2&dq=Tizard,+I.+R.+(2009).+Introducci%C3%B3n+a+la+inmunolog%C3%ADa+veterinaria.+Elsevier+Health+Sciences.+&ots=iMtOCOW7C1&sig=-fwjzWPfJxf81ixCSARoqv6SxdY&redir_esc=y#v=onepage&q=Tizard%2C%20I.%20R.%20(2009).%20Introducci%C3%B3n%20a%20la%20inmunolog%C3%ADa%20veterinaria.%20Elsevier%20Health%20Sciences.&f=false)

Torres Fernandez, D. A. y Trujillo, S. (2020). Hallazgos hematológicos en caninos positivos a Ehrlichia spp, en tres clínicas veterinarias de la ciudad de Pamplona Norte de Santander.

http://repositoriodspace.unipamplona.edu.co/jspui/bitstream/20.500.12744/752/1/Torres_%20Santofimio_2019_TG.pdf

Valarezo, J. (2013). Determinación de Ehrlichia canis en perros en la ciudad de Machala. [Tesis para optar por el grado de Médico veterinario] Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.

<http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/1466>

Valdivieso Inoñán, M. A. (2019). Efecto del sulfato ferroso, ácido fólico y vitamina b12 como coadyuvante para el tratamiento de caninos diagnosticados con Ehrlichia Canis en Lambayeque, 2019. (Tesis para optar el título profesional de Médico Veterinario). [BC- 3927 VALDIVIESO INOÑAN.pdf \(unprg.edu.pe\)](#)

Valencia Ospina, L. (2016). *Revisión de tema en ehrlichiosis y hepatozoonosis canina; y comparación con un posible caso de co-infección en un paciente canino atendido en la Clínica Veterinaria Lasallista hermano Octavio Martínez López fsc* (Tesis para optar el título de Médico Veterinario) Corporación Universitaria Lasallista).

http://repository.unilasallista.edu.co/dspace/bitstream/10567/1824/1/Revision_ehrlichiosis_hepatozoonosis_canina.pdf

Vallejo Forero, J. D. L. A. (2022). Evaluación de métodos de diagnóstico serológico y molecular en caninos naturalmente expuestos a Ehrlichia canis de áreas endémicas del centro de Colombia. *(Proyecto de grado opción investigación, como requisito parcial para la obtención del título de Magister en Ciencias Veterinarias, Universidad de Ciencias Aplicadas Y Ambientales - U.D.C.A).* DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO Y MOLECULAR E. CANIS unlocked.pdf (udca.edu.co)

Zazo, M. (2023). Hemograma en perros. *CUIDADOS Y SALUD DE PERROS*. Tienda Animal Blog. <https://www.tiendanimal.es/articulos/hemograma-en-perros/#:~:text=Los%20signos%20cl%C3%ADnicos%20en%20casos,tiene%20suficiente%20ox%C3%ADgeno%20para%20funcionar>

IX. ANEXOS

Anexo a.

Ficha clínica para evaluación al paciente



Fecha: / /		Número Historia Clínica:		
DATOS DEL PROPIETARIO		DATOS DEL PACIENTE		
Nombres:		Nombre:	Sexo:	
Dirección:		Raza:	Especie:	
Teléfono:		Fecha de Nacimiento:	Color:	
Correo Electrónico:		Peso:		
ANAMNESICOS				
Ultima Desparasitación (Fecha, Producto):				
Vacunas:				
Enfermedades Anteriores:				
Tratamientos:				
Evolución:				
Alimentación:				
Historia Reproductiva: Entero () Esterilizado ()				
MOTIVO DE CONSULTA				
EXAMEN CLINICO				
F. Respiratoria: /rpm	F. Cardíaca: /rpm	Temperatura: °C	Pulso:	
Tiempo Llenado Capilar:	Ganglios Linfáticos:	Actitud y Temperamento: Letárgico (); Estuporoso (); Comatoso (). Alerta () Otro:		
Mucosas:				
ORGANOS Y SISTEMAS		ORGANOS Y SISTEMAS		
1. Estado general y Condición Corporal	N/AN/NE	7. Sistema Digestivo	N/AN/NE	
2. Estado de Hidratación		8. S. Respiratorio		
3. Sistema Tegumentario		9. S. Nervioso		
4. Ojos		10. S. Musculoesquelético		
5. Oídos		11. S. Cardiovascular		
6. Nariz		12. S. Genitourinario		
N: Normal AN: anormal. NE: No Examinado				
Descripción de los Hallazgos:				
EXAMENES COMPLEMENTARIOS				
Química Sanguínea:	Coprológico:	Coprocópico:		
Rayos X:	Endoscopia:	Cultivos:		
Ecografía:	ECG:	Antibiograma:		
Cuadro Hemático:	EEG:	Biopsia:		
Frotis (raspado piel)	Parcial de Orina:	Otros:		
Descripción Hallazgos-Pruebas Diagnósticas:				
DIAGNOSTICO FINAL O CONFIRMATIVO				
TRATAMIENTOS				
Producto Base	Dosis Básica	Presentación	Vía	Frecuencia y Duración
MÉDICO VETERINARIO				
Médico Veterinario:			Código:	

Anexo b.

Receta de fármacos para los pacientes



Dr.(a): _____ Colegiado: _____

Señor(a): _____ Fecha: _____

Mascota: _____

Rx

Firma y Sello

"Todo medicamento puede provocar efectos secundarios,
si observa alguna reacción adversa, favor comunicarse con el médico veterinario".

Anexo c.

Rangos de referencia.

Rango de ref.							
Parám.	Límite inf.	Limite sup.	Unidad	Parám.	Límite inf.	Limite sup.	Unidad
WBC	6,00	17,00	10 ⁹ /L	RBC	5,10	8,50	10 ¹² /L
Lym%	0,120	0,300		HGB	110	190	g/L
Gran%	0,600	0,830		HCT	0,330	0,560	
Mid%	0,020	0,090		MCV	60,0	76,0	fL
Lym#	0,80	5,10	10 ⁹ /L	MCH	20,0	27,0	pg
Gran#	2,00	12,00	10 ⁹ /L	MCHC	300	380	g/L
Mid#	0,10	1,80	10 ⁹ /L	RDW-CV	0,125	0,172	
				RDW-SD	33,2	46,3	fL
				PLT	117	490	10 ⁹ /L
				MPV	8,0	14,1	fL
				PDW	12,0	17,5	fL
				PCT	0,90	5,80	mL/L

Fuente: Shenzhen Dymind Biotechnology Co., LTD. DH36 Auto Hematology Analyzer Service Manual.