

Prevalencia de ehrlichiosis y anaplasmosis humana en pacientes atendidos en un centro diagnóstico de laboratorio. Mérida, 2017 – 2022

Prevalence of ehrlichiosis and human anaplasmosis in patients care at a laboratory diagnostic center. Merida, 2017 – 2022

LOZANO, CARMEN¹

¹Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela

Autor de correspondencia
carmenlg1312@gmail.com

Fecha de recepción
15/07/2024

Fecha de aceptación
08/09/2024

Fecha de publicación
01/11/2024

Autores

Lozano, Carmen
Lic. en Bioanálisis, MSc. en Salud Pública. Profesora de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes.
Correo-e: carmenlg1312@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0009-0009-5542-6758>

Citación:

Lozano, C. (2024). Prevalencia de ehrlichiosis y anaplasmosis humana en pacientes atendidos en un centro diagnóstico de laboratorio. Mérida, 2017 – 2022. *GICOS*, 9(3), 131-146

DOI:



Objetivo: analizar la prevalencia de ehrlichiosis y anaplasmosis humana en los usuarios que asisten a un centro diagnóstico de laboratorio, Mérida 2017-2022. Metodología: enfoque cuantitativo, tipo documental, diseño retrospectivo transversal. La muestra estuvo compuesta por 638 usuarios que acudieron al centro diagnóstico durante el periodo de estudio. Resultados: sexo femenino (54,9%), edad $40,44 \pm 19,41$ años, edad del sexo masculino $35,71 \pm 19,52$ años, resultados positivos 54,9% (n=350), en 2018 se determinaron más casos (n=97) y en 2017 se observó un mayor porcentaje de positivos (66,9%), 53,4% de las pruebas de laboratorio procesadas fueron a pacientes provenientes del municipio Libertador, seguido de Campo Elías (12,1%), el mayor porcentaje de positivos fue de sexo femenino (56,6%), en edad de 31 a 35 años (11,1%), seguido del grupo de 46 a 50 años (10,0%). La curva ROC muestra que existe buena correspondencia entre el resultado de FCB y ehrlichia (Área=0,885; p-valor<,001), anaplasma-rickettsia (Área=0,617; p-valor<,001). La sensibilidad de la prueba de ehrlichia (77,7%) y anaplasma-rickettsia (23,4%). Conclusiones: más de la mitad de las pruebas de hematógenos fue positivo en el frotis de capa blanca, además cuatro de cada diez fueron casos de ehrlichia y uno de cada diez presentaron anaplasma-rickettsia. Se evidenció una sensibilidad y probabilidad de verdaderos positivos de ehrlichia de ocho casos de cada diez, mientras que al anaplasma-rickettsia hubo seis de cada diez verdaderos positivos por medio de la técnica de frotis de capa blanca.

Palabras clave: ehrlichiosis humana, anaplasmosis humana, salud pública.

ABSTRACT

Objective: to analyze the prevalence of ehrlichiosis and human anaplasmosis in users who attend a laboratory diagnostic center, Mérida 2017-2022. Methodology: quantitative approach, documentary type, retrospective cross-sectional design. The sample was made up of 638 users who attended the diagnostic center during the study period. Results: female sex (54.9%), female age 40.44 ± 19.41 years, male age 35.71 ± 19.52 years, positive results 54.9% (n=350), in 2018 determined more cases (n=97) and in 2017 a higher percentage of positives was observed (66.9%), 53.4% of the laboratory tests processed were for patients from the Libertador municipality, followed by Campo Elías (12, 1%), the highest percentage of positives was female (56.6%), aged 31 to 35 years (11.1%), followed by the group of 46 to 50 years (10.0%). The ROC curve shows that there is good correspondence between the result of FCB and ehrlichia (Area=0.885; p-value<.001), anaplasma-rickettsia (Area=0.617; p-value<.001). The sensitivity of the test for ehrlichia (77.7%) and anaplasma-rickettsia (23.4%). Conclusions: more than half of the hematogenous tests were positive in the white layer smear, in addition four out of ten were cases of ehrlichia and one out of ten presented anaplasma-rickettsia. A sensitivity and probability of true positives for ehrlichia was evident in eight cases out of ten, while for anaplasma-rickettsia there were six out of ten true positives using the white layer smear technique.

Keywords: human ehrlichiosis, human anaplasmosis, public health.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020) las enfermedades de transmisión vectorial representan más del 17% de todas las enfermedades infecciosas y cada año provocan más de 700.000 muertes. Pueden estar causadas por parásitos, bacterias o virus. La distribución de las enfermedades de transmisión vectorial está determinada por un conjunto complejo de factores demográficos, medioambientales y sociales.

Entre las enfermedades transmitidas por vectores se encuentra la ehrlichiosis, que es considerada como una zoonosis transmitida por la picadura de garrapatas que afecta principalmente a los mamíferos. Reconocida como enfermedad que afecta a los humanos desde 1986, predominantemente identificada en el sur-este de Estados Unidos, donde la incidencia presenta una marcada variación geográfica y estacional. Esta entidad también ha sido reportada en Europa, África y Latinoamérica; en esta última, la incidencia es incierta por falta de registros (Botero et al., 2014).

Dicha zoonosis es una infección no reconocida ni sospechada en el medio, sin embargo, ciertas características epidemiológicas hacen que deba pensarse en esta entidad a la hora de abordar a un paciente con un cuadro clínico compatible. Existen limitaciones en los registros de este tipo de enfermedades pues no son de notificación obligatoria y un alto número cursan de manera subclínica, lo que hace probable un elevado subregistro. La importancia de tener en mente esta condición radica en que el retraso del tratamiento se asocia a mayor incidencia de complicaciones, incluyendo desenlaces fatales (Botero et al., 2014).

Con respecto a su distribución geográfica, se ha identificado la presencia de *E. canis* en diferentes áreas entre las que se incluyen Venezuela, Costa Rica, Canadá, Italia, Portugal, España, México, Estados Unidos de América (E.U.A.) y Japón; así mismo, ha habido reportes de *E. chaffeensis* en Argentina, Israel, Italia, Mali, México, Portugal, Corea, Tailandia, E.U.A. y España (Paddock y Childs, 2003; André, 2018).

La ehrliquisis humana es causada por especies de Ehrlichia. Se trata de una bacteria gramnegativa, hoy clasificada en el orden Rickettsiales, familia Anaplasmataceae, que se ha adaptado a la vida intracelular obligada. Presenta tropismo por células sanguíneas (monocitos, granulocitos o plaquetas) de animales y seres humanos, a las cuales invade, para quedar incluida dentro de una vacuola citoplasmática (fagosoma). Al multiplicarse por fisión binaria en el interior de la vacuola, forma una microcolonia, que es visible al microscopio óptico y que por su aspecto se denomina “mórula” (Estrada et al., 2012).

Las especies de *Ehrlichia* han perdido todos los genes de biosíntesis de lipopolisacáridos (LPS) y algunos otros para la síntesis de peptidoglucano, evitando de esta manera que se lleve a cabo una respuesta inmune efectiva para su eliminación. Por otra parte, la pérdida de peptidoglucano les proporciona flexibilidad y plasticidad a estas bacterias facilitando su circulación intravascular en los leucocitos infectados. Existen dos formas bacterianas de ehrlichia que son las células de núcleos densos y células reticuladas (en inglés DC y RC, respectivamente). Estas dos variantes bacterianas desempeñan un papel importante en su ciclo de desarrollo, ya que las DC entran a la célula por endocitosis y, una vez dentro del endosoma, se transforman en formas intermedias para posteriormente madurar a RC. Estas últimas se multiplican mediante fisión binaria durante

48 horas, generando otra vez, formas intermedias (Franco-Zetina et al., 2019).

Finalmente, ocurre una maduración nuevamente a DC, pasadas 72 horas, para después ocurrir una lisis de la célula hospedera y acaecer su liberación. Las especies *E. chaffeensis* y *E. canis* son los agentes etiológicos de la ehrlichiosis monocítica humana (sigla en inglés: HME) y ehrlichiosis monocítica canina (sigla en inglés: CME), respectivamente. Ambas bacterias tienden a parasitar los monocitos/macrófagos del hospedero formando las características mórulas en estas células. La garrapata *Amblyomma americanum* es el vector predominante de *E. chaffeensis*; sin embargo, se ha encontrado su presencia también en otras especies como *Dermacentor variabilis*, *Ixodes pacificus*, *A. testudinarium*, *Haemaphysalis longicornis* y *H. yeni*. Por otra parte, la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* es el vector principal de *E. canis*, pero también se ha encontrado en especies *D. variabilis* (Franco-Zetina et al., 2019).

La infección es transmitida por garrapatas, que al alimentarse de la sangre humana contaminan con sus secreciones salivales el sitio de la picadura (mordedura). De esa manera ingresa el microorganismo en el cuerpo humano, para luego desplazarse por el torrente circulatorio, dentro de leucocitos o plaquetas. Ejerce su acción patógena en el propio sistema sanguíneo, en el vascular, el sistema nervioso central, pulmones, riñones, aparato digestivo, hígado y piel, entre otros, con una expresión clínica muy diversa, que puede hacer que el trastorno se confunda con otras enfermedades infecciosas más comunes (Dumler et al., 2001).

Las manifestaciones clínicas de HME comprenden signos y síntomas como fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, malestar general, anorexia, escalofríos, leucopenia, trombocitopenia y anemia. En cuanto a CME, dependerá de la fase en la que se encuentre (aguda, subclínica o crónica) aunque los síntomas comunes en los diferentes estadios son fiebre elevada, anorexia, opacidad corneal, pérdida de peso, epistaxis, vómito, diarreas, anemia y trombocitopenia. En casos graves, en ambas ehrlichiosis puede presentarse hepatomegalia, esplenomegalia, daños al sistema nervioso (meningitis), hemorragias y en el caso de los perros, una pérdida de peso significativa. Para el diagnóstico de HME y CME se utilizan diferentes técnicas entre las que se incluyen las hematológicas, serológicas, aislamiento bacteriano y moleculares (Franco-Zetina et al., 2019)

Un alto porcentaje de pacientes con diagnóstico de ehrlichiosis presentan leucopenia o trombocitopenia y algunos, anemia. Las transaminasas hepáticas a menudo se encuentran elevadas. (Dumler et al., 2001). El diagnóstico se confirma idealmente por medio de pruebas para detección serológica de anticuerpos y técnicas moleculares. En su defecto, la demostración de mórulas de *Ehrlichia* en el citoplasma de células sanguíneas permite hacer un diagnóstico específico oportuno de la enfermedad (Dumler et al., 2001).

Hay condiciones del hospedero, como edad, estado de nutrición, una variedad de trastornos relacionados con enfermedades malignas y otras enfermedades infecciosas (entre ellas la infección por VIH), así como alteraciones metabólicas, trastornos laborales, psíquicos o estrés, que ocasionan un déficit secundario de la inmunocompetencia. En algunos casos esta deficiencia es transitoria y desaparece con un tratamiento apropiado de la enfermedad primaria; en otros, como en la infección por VIH, tiende a ser progresiva. Las manifestaciones son indiferenciadas y comprenden fiebre (96%), cefalea (72%), mialgias (68%) y malestar

general (77%). Algunos signos observados con menor frecuencia son náusea, vómito y diarrea (25 a 57%); tos (28%); eritemas (26% en forma global y 6% como sintomatología inicial), confusión (20%). Puede ser grave, 49% requiere hospitalización y cerca del 2% fallece. Las complicaciones graves incluyen shock séptico, distrés respiratorio, insuficiencia cardíaca, hepatitis, meningoencefalitis, hemorragia y en personas inmunosuprimidas, infecciones sobreagregadas (Walker et al., 2016).

La ehrlichiosis y anaplasmosis son enfermedades cuyo diagnóstico se dificulta ya que estas suelen confundirse con otras enfermedades febriles. Si bien, la prevalencia de infecciones por *Ehrlichia* spp. y *Anaplasma* dependerá del área geográfica, la implementación de técnicas idóneas para su diagnóstico es indispensable en áreas en donde la enfermedad tiene una mayor relevancia epidemiológica. Así mismo, el diagnóstico no debe centrarse en humanos, sino también en la población canina la que juega un papel de centinela al ser hospederos de garrapatas vectores de estas bacterias. Todos los métodos diagnósticos constan de diferentes valores de sensibilidad y especificidad, por lo que se debe seleccionar el adecuado con base en la sintomatología y el tiempo transcurrido con la infección, ya que en el caso de la evaluación de sangre periférica y detección de anticuerpos IgG, el tiempo transcurrido determina su sensibilidad. Por ello, surgió la necesidad de identificar la prevalencia de ehrlichiosis y anaplasmosis humana.

La investigación de Pérez et al. (2019), tuvo como objetivo reportar la presencia de estructuras citoplasmáticas en monocitos, compatibles con *Ehrlichia* sp., en muestras de sangre humana recolectadas en diferentes municipios del estado Aragua, Venezuela, durante el periodo 2015-2017. En este estudio retrospectivo de revisión de expedientes, ingresaron 613 muestras de sangre por sospecha de ehrlichiosis y se evaluaron mediante frotis leucocitario. A los datos recolectados en los protocolos de recepción de las 613 muestras se les aplicó una encuesta epidemiológica. Del total de muestras ingresadas, 22,3% muestras presentaban estructuras citoplasmáticas en los monocitos, compatibles con *Ehrlichia* sp. mórulas, fueron identificadas.

Vidal et al. (2019), cuyo objetivo fue metanalizar la prevalencia de *Anaplasma* en humanos reportada en la literatura científica mundial. Métodos: revisión sistemática de la literatura según las fases Prisma con 14 estrategias de búsqueda en tres bases de datos multidisciplinarias. Se garantizó la reproducibilidad y la evaluación de la calidad metodológica. Se sistematizaron 15 estudios publicados entre 2004 y 2017, la mayoría en Polonia (20%) y China (20%). El 73% utilizó IFI y en los demás se empleó PCR anidada o Elisa. La mayoría de grupos de estudio correspondió a sujetos con exposición ocupacional o contacto con animales infectados. La prevalencia con PCR fue de 15,6%, con IFI de 9,3% y con Elisa de 2,8%.

Dentro de las limitaciones, se encontraron dificultades para obtener información en instituciones públicas de salud del estado Mérida. Es importante mencionar que la ehrlichiosis y anaplasmosis no se encuentran actualmente dentro de las enfermedades de notificación obligatoria, por tal razón se ha generado subregistros y manejo inapropiado de las estadísticas, donde se observan fallas en el sistema de información de salud. El objetivo del estudio fue analizar la prevalencia de ehrlichiosis y anaplasmosis humana en los usuarios que asisten a un centro diagnóstico de laboratorio en Mérida, 2017 - 2022. Lo que permitió la construcción de un perfil epidemiológico de la enfermedad, que es fundamental para la vigilancia de dichas patologías.

La investigación se realizó bajo el enfoque cuantitativo de tipo documental y analítico porque se efectúa una revisión de los registros del Centro diagnóstico con un diseño retrospectivo transversal. Las variables consideradas fueron, características sociodemográficas: edad, sexo, procedencia; estudios complementarios: Hemoglobina, Hematócrito, Glóbulos Blancos, Recuento Diferencial, Plaquetas, V.S.G, Proteína C Reactiva, Antígenos febriles. Se planteó como hipótesis, la prueba de frotis de capa blanca es altamente sensible y susceptible en los casos de Ehrlichiosis y Anaplasmosis humana en los usuarios que asisten al Centro Diagnóstico AURILAB en el periodo comprendido entre los años 2017 y 2022.

La población estuvo conformada por todos los usuarios del Centro diagnóstico AURILAB que acudieron en el periodo 2017 a 2022 para realizarse exámenes de descarte de hemopatógenos. La muestra fue de 638 usuarios que acudieron al Centro diagnóstico AURILAB durante el periodo de estudio y se consideraron como criterios de inclusión: usuarios que soliciten descarte de hemopatógenos, descarte de hemopatógenos en humanos, información completa del paciente, y como criterios de exclusión: muestras de caninos, información incompleta del paciente.

La técnica utilizada fue la encuesta. Se utilizó como instrumento, una ficha de recolección de datos la cual está dividida en tres secciones: Sección A. Datos sociodemográficos; Sección B. Resultados de laboratorio; Sección C. Estudios complementarios. Para el procedimiento de recolección de datos, se realizó una revisión de los expedientes clínicos del laboratorio Aurilab ubicando los pacientes que solicitaron estudios de hemopatógenos, compilando los datos mediante la ficha de recolección de datos. La ficha de recolección de datos incluye datos sociodemográficos y epidemiológicos.

En el análisis de datos, se halló descriptivamente a las variables cualitativas, frecuencia y porcentaje, y a las cuantitativas, media aritmética, mediana y desviación estándar. Inferencialmente se realizó la curva ROC y prueba de chi-cuadrado, con un nivel de confianza del 95%. Para el procesamiento se utilizó el software IBM SPSS para Windows versión 27.0.

La investigación cumplió con las normas éticas establecidas en la Asociación Médica Mundial (2013) que ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. Aunque inicialmente la declaración va dirigida a los médicos, también es válido que sea adoptada por todos los investigadores que traten con seres humanos.

RESULTADOS

En el centro diagnóstico y periodo de estudio (2017-2022) se procesaron un total de 638 pruebas para descarte de hemopatógenos (frotis de capa blanca), obteniendo que la distribución por sexo fue de 54,9% (n=350) femenino y masculino 45,1% (n=288), en cuanto a la edad (mínimo 8 meses, máximo 89 años), en el sexo femenino, media (40,44 años), mediana (41,50 años), desviación típica (19,41 años); mientras que,

en masculino, media (35,71 años), mediana (36,50 años), desviación típica (19,52 años). Se diagnosticaron 54,9% positivos, lo que indica 350 casos. La distribución por año fue: 2017 (n=89), 2018 (n=97), 2019 (n=54), 2020 (n=42), 2021 (n=16), 2022 (n=52).

En cuanto a la procedencia de los pacientes que se realizaron pruebas de descartes de hematógenos, se distribuyó en municipio Libertador (53,4%), Campo Elías (12,1%), Santa Bárbara del Zulia (8,0%), Alberto Adriani (6,1%), Sucre (2,4%), Santa Cruz del Zulia (2,2%), Tovar (2,0%), Barinas (1,9%), Antonio Pinto Salinas (1,7%), Santos Marquina (1,4%), otros (8,8%).

En el gráfico 1 se observa que el mayor porcentaje de positivos es de sexo femenino (56,6%).

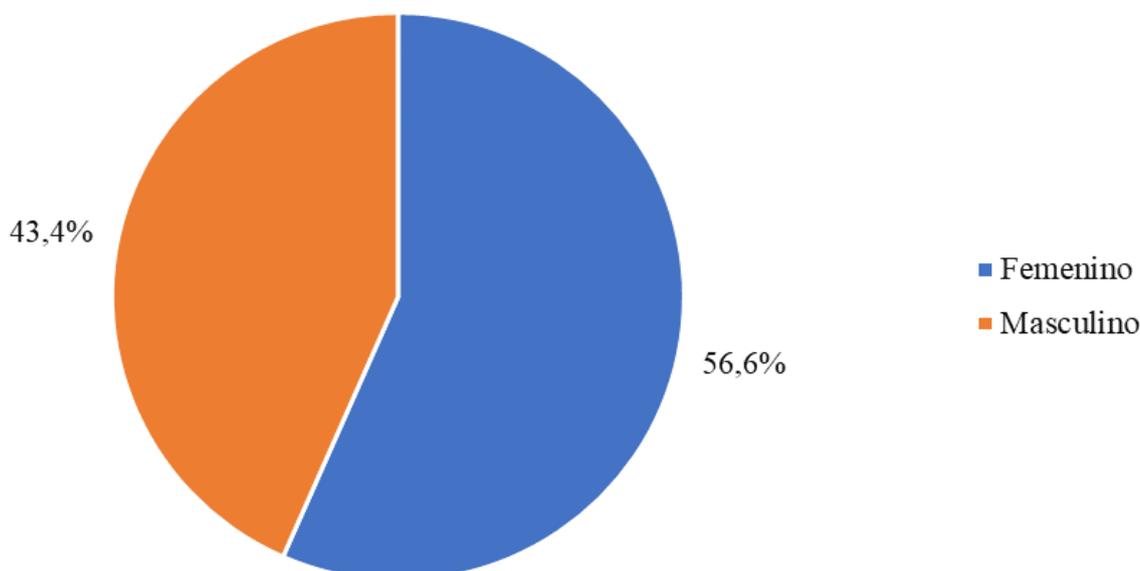


Gráfico 1.

Casos de ehrlichia según sexo (%). Centro diagnóstico AURILAB. Mérida, 2017-2022.

En la tabla 1 se observa que, de los positivos, los grupos etarios con mayor porcentaje fueron de 31 a 35 años (11,1%), seguido del grupo de 46 a 50 años (10,0%).

Tabla 1.

Casos de ehrlichia según grupos de edad. Centro diagnóstico AURILAB (Nº, %). Mérida, 2017-2022.

	Frecuencia	Porcentaje
0 a 5	11	3,1
6 a 10	23	6,6
11 a 15	21	6,0
16 a 20	25	7,1
21 a 25	19	5,4
26 a 30	16	4,6
31 a 35	39	11,1
36 a 40	34	9,7
41 a 45	32	9,1
46 a 50	35	10,0
51 a 55	28	8,0
56 a 60	29	8,3
61 a 65	13	3,7
66 a 70	10	2,9
71 o más	15	4,3
Total	350	100,0

Fuente: archivos del Centro diagnóstico AURILAB, noviembre 2023.

En el gráfico 2, se observa la distribución por edad (mínimo 8 meses, máximo 84 años), en el sexo femenino, media (39,93 años), mediana (42,00 años), desviación típica (18,91); mientras que, en masculino, media (35,21 años), mediana (35,50 años), desviación típica (18,93 años).

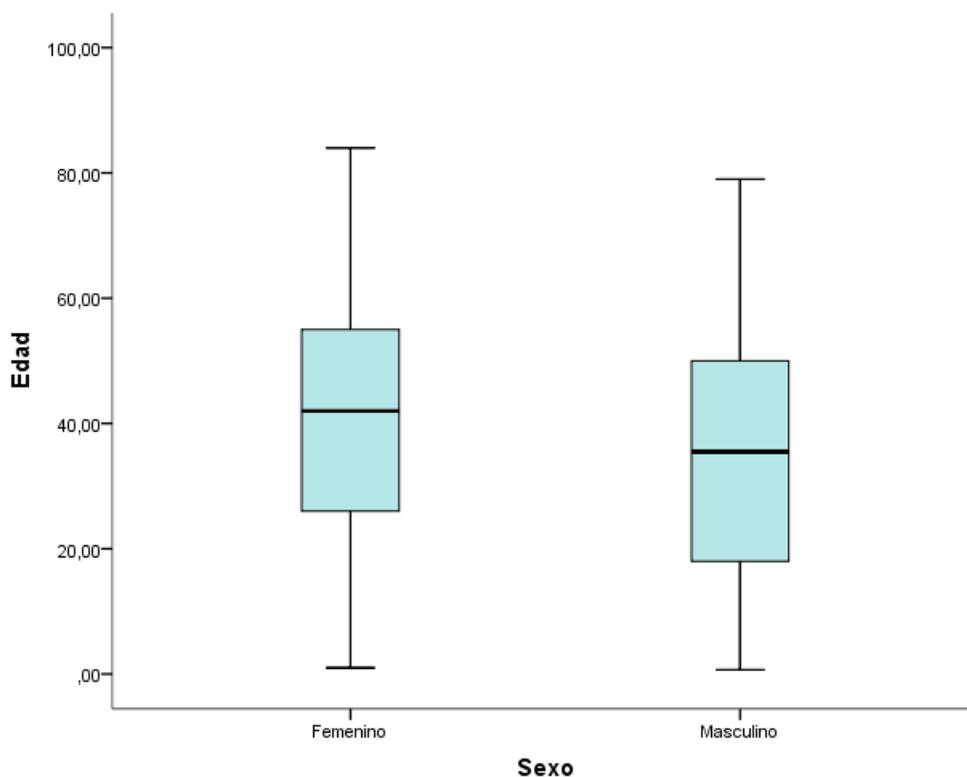
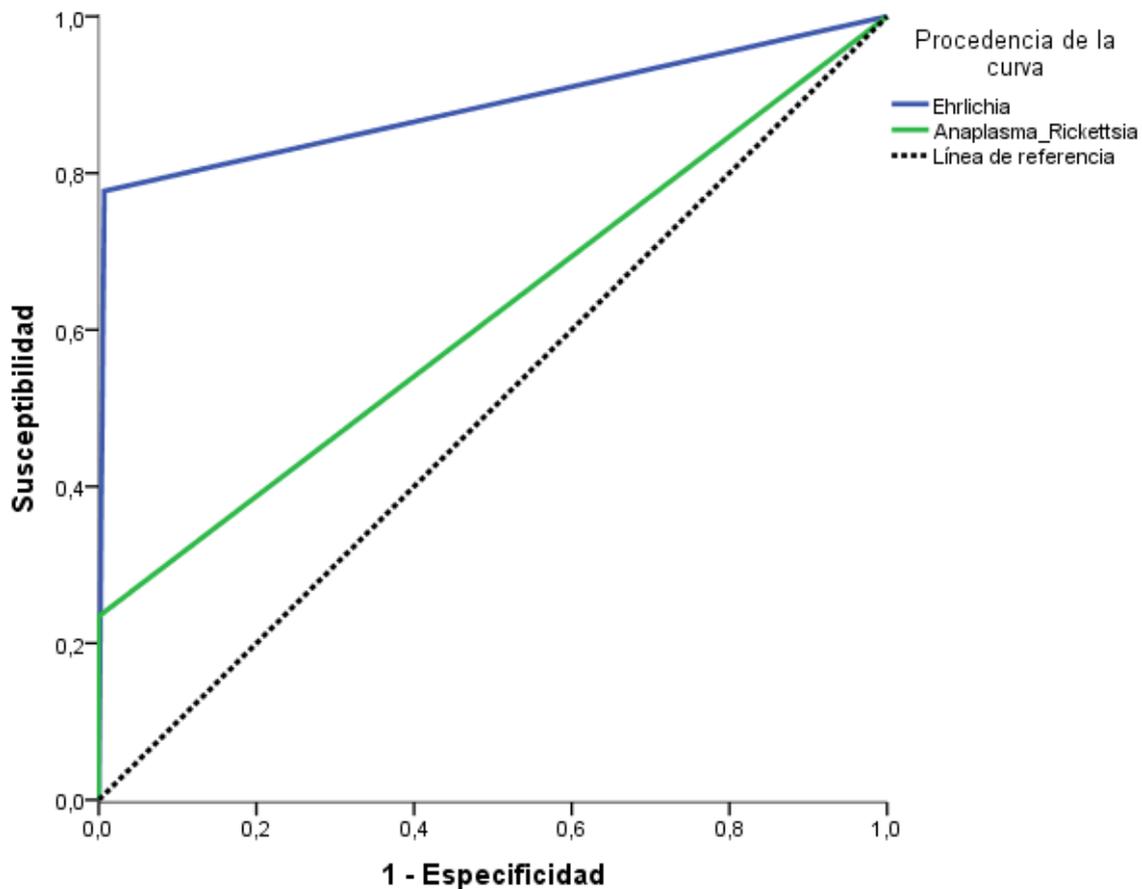


Gráfico 2.

Casos de ehrlichia según edad y sexo. Centro diagnóstico AURILAB. Mérida, 2017-2022.

En el gráfico 3 se observa que los resultados del FCB tienen buena correspondencia con el resultado de ehrlichia (Área=0,885; ET=0,014; p-valor<,001; IC: 0,858 a 0,913) con un valor de sensibilidad de 77,7% y una tasa de falsos positivos de 0,7% (1-especificidad), mientras que en el resultado de anaplasma-rickettsia su valor fue menor (Área=0,617; ET=0,022; p-valor<,001; IC: 0,574 a 0,660) con un valor de sensibilidad de 23,4% y una tasa de falsos positivos de 0,0% (1-especificidad), es oportuno indicar que ambos resultados (ehrlichia, anaplasma-rickettsia) son estadísticamente significativos.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Gráfico 3.

Curva ROC de ehrlichia y anaplasma-rickettsia. Centro diagnóstico AURILAB, Mérida, 2017-2022.

De los 110 exámenes a los que se les realizó PCR, se obtuvo una PCR > 6 mg/dL (44,5%), de los cuales 29,1% (n=32) fueron positivos al FCB, mientras que los positivos de ehrlichia fueron 25,5% (n=28) y los positivos de anaplasma-rickettsia 3,6% (n=4) (tabla 2).

Tabla 2.

PCR según los resultados de las pruebas de descartar de hematógenos en el Centro diagnóstico AURILAB (N°, %). Mérida, 2017-2022.

			PCR		Total	p-valor
			=< 6	> 6		
FCB	Negativo	N°	28	17	45	,249
		%	25,5	15,5	40,9	
	Positivo	N°	33	32	65	
		%	30,0	29,1	59,1	
Ehrlichia	Negativo	N°	38	21	59	,055
		%	34,5	19,1	53,6	
	Positivo	N°	23	28	51	
		%	20,9	25,5	46,4	
Anaplasma-Rickettsia	Negativo	N°	50	45	95	,110
		%	45,5	40,9	86,4	
	Positivo	N°	11	4	15	
		%	10,0	3,6	13,6	
Total	N°	61	49	110		
	%	55,5	44,5	100,0		

Fuente: archivos del Centro diagnóstico AURILAB, noviembre 2023.

Nota: se utilizó el estadístico exacto de Fisher.

En los pacientes con FCB positivo, se determinó en los niños VSG >13 (44,4%), en los hombres 50% y con valores de VSG > 10, en los femeninos el caso positivo de FCB, Ehrlichia y Anaplasma tuvo un valor de VSG > 15. Con relación a los pacientes que se realizaron pruebas de hemoglobina y positivo en FCB, el 5,3% de los niños tuvo valores fuera del rango normal, en el caso de mujeres 16,8% y en los hombres (8,8%). En cuanto a las pruebas de linfocitos fueron positivos en el FCB, 44,8% presentó resultados por fuera del rango establecido. Se evidenció en las pruebas de neutrófilos y positivos del FCB, que 21,0% presentó resultados por fuera del rango normal.

Además, en las pruebas de hematocrito y positivo en FCB, se obtuvo que 33,3% de las mujeres y hombres tuvieron valores fuera del rango normal. Se determinó que el 16,8% presentó resultados por fuera del rango establecido en las pruebas de eusínófilos y fueron positivos en el FCB. Se encontró que no existió alteración del total de usuarios que se realizaron pruebas de basófilos y fueron positivos en el FCB. Asimismo, se halló en las pruebas de cayados y fueron positivos en el FCB, no se presentaron resultados por fuera del rango establecido.

En las pruebas de monocitos y positivos en el FCB, 35,2% presentó resultados por fuera del rango establecido. Con respecto a plaquetas y positivos en el FCB, 1,3% presentó resultados por fuera del rango normal. Se obtuvo que del total de pacientes que se realizaron pruebas de glóbulos blancos y fueron positivos en el FCB, el 13,4% presentó resultados por fuera del rango recomendable. Se determinó que del total de pacientes que se realizaron antígenos febriles y fueron positivos en el FCB, se encontraron como hallazgos positivos la Salmonella typhi

O (n=10), proteus OX19 (n=9), Salmonella typhi. h (n=9), brucella abortus (n=6), Salmonella O. paratyphi A (n=6), Salmonella O. paratyphi B (n=3), Salmonella h. paratyphi A (n=2), Salmonella h. paratyphi B (n=1). Finalmente, del total de pacientes que se realizaron antígenos febriles y fueron positivos en el FCB, se determinó como hallazgos de anaplasma/rickettsia y fueron positivos a proteus OX19 (n=3), brucella abortus (n=2), Salmonella typhi O (n=2), Salmonella typhi. h (n=1).

DISCUSIÓN

Las enfermedades transmitidas por garrapatas, se encuentran en el grupo de padecimientos transmitidos por vectores. Por su continua y rápida diseminación a nivel mundial son denominadas también enfermedades emergentes. Asimismo, por el incremento en el número de nuevas infecciones y de enfermedades zoonóticas las garrapatas son descritas como vectores transmisores de patógenos (McCown, 2015), de los cuales la Ehrlichiosis y la Anaplasmosis hacen parte de ellas. Se realizó la investigación de acuerdo a los datos obtenidos por el Centro diagnóstico AURILAB en el periodo 2017-2022, procesando un total de 638 pruebas para descartar de hemopatógenos, obteniendo que la distribución por sexo es de 54,9% femenino y 45,1% masculino. A diferencia de Tamí (2003) que analizó un total de 182 muestras de sangre, 120 del sexo femenino y 62 del sexo masculino, para la búsqueda del microorganismo mediante la revisión de frotis de capa blanca concentrada. Mientras que Lotric-Furlan et al. (2015) en su comparación de dos grupos obtuvieron hallazgos similares en cuanto al sexo, al igual que Gómez (2015) el sexo estuvo representado por el 54,7% masculino y 45,3% femenino.

La distribución por edad estuvo entre 8 meses y 89 años, en el sexo femenino hubo una media de 40,44 años y masculino 35,71 años. A diferencia de Gómez (2015) quien obtuvo en sus grupos de edades partiendo desde 0 la edad mínima, y siendo la máxima 79 años. Tamí (2003) tuvo una edad de 1 año y 84 años. Las edades del estudio de Abarca et al. (2008) fluctuaban entre 5 y 82 años, con una mediana de 34 años. Se observa en la diferente literatura que esta patología puede presentarse a cualquier edad (Koh et al., 2018; Pérez et al., 2019; Lotrič-Furlan et., 2015).

Además, se diagnosticaron 54,9% positivos, lo que indica 350 casos del total de frotis de capa blanca procesados. Siendo similar a Tamí (2003) quien encontró a través del frotis de capa blanca el 33,87% de casos positivos. También Pérez et al. (2019) obtuvieron 137 (22,3%) muestras con estructuras citoplasmáticas en los monocitos, compatibles con Ehrlichia sp. mórulas, fueron identificadas. Mientras que Abarca et al. (2008) en su estudio identificaron casos de Anaplasma de 18,5%. A diferencia de Gómez (2015) quien consiguió un porcentaje de 2,7% de Anaplasma spp. Por su parte, la prevalencia de infección reciente y pasada para ehrlichias encontrada por Anaya-Ramírez et al. (2017) fue de 3,7% y 19,0% respectivamente.

Al respecto, el mayor número de resultados positivos fue en el año 2018 (n=97), aunque en 2017 se observó un porcentaje de 66,9% considerando el total de pruebas que se procesaron en ese año. El mayor porcentaje de positivos fueron del sexo femenino (56,6%). A diferencia de Pérez et al. (2019), 62% eran hombres, mientras que Palacios-Salvatierra et al. (2017) establecieron mayor frecuencia del sexo femenino (65,7%). Por su parte,

Tamí (2003) encontró (39,17%) pertenecientes al sexo femenino y (33,87%) fueron del sexo masculino.

Aunado a lo anterior, se describe que el 53,4% de las pruebas de laboratorio procesadas fueron a pacientes provenientes del municipio Libertador, seguido de Campo Elías (12,1%). La literatura indica históricamente que la enfermedad es endémica en regiones tropicales y subtropicales, pero se reporta cada vez más en regiones de clima templado. Ello puede atribuirse a varios factores, los cuales incluyen el mejoramiento en las herramientas de diagnóstico, los cambios ambientales y climáticos (calentamiento global) que influyen directamente en la distribución de las garrapatas y la gran cantidad de viajes de un lugar a otro, lo cual ha contribuido al establecimiento de esta enfermedad en áreas no endémicas (Gutierrez et al., 2016).

Con relación, a los grupos etarios de los casos, el mayor porcentaje fue de 31 a 35 años (11,1%), seguido del grupo de 46 a 50 años (10,0%), la distribución por edad, en el sexo femenino, media (39,93 años); mientras que, en masculino, media (35,21 años). Para Pérez et al. (2019) el grupo etario de 0 a 4 años presentó el mayor número de casos positivos, seguido del grupo de 5 a 9 años. Mientras que Palacios-Salvatierra et al. (2017) obtuvieron mayor frecuencia del sexo femenino (65,7%), y la mediana de edad en 32 años en los sujetos. Mientras que en el estudio de Tamí (2003) el rango de edad de los 68 pacientes con infección Ehrlichia estuvo entre 1 y 84 años con un promedio de 32,32 años, agrupados según la edad. Esta enfermedad no tiene predilección por la edad o el sexo y pone en peligro los sistemas orgánicos del huésped de manera diferente y con distintos grados de severidad (Munhoz et al., 2012; Da Silva et al., 2013).

En efecto, el resultado de frotis de capa blanca para diagnosticar Ehrlichia obtuvo una probabilidad de verdaderos positivos de 0,885 (p-valor<,001) con un valor de sensibilidad de 77,7%, mientras que en el resultado de Anaplasma-rickettsia su valor fue menor de verdaderos positivos de 0,617 (p-valor<,001) con un valor de sensibilidad de 23,4%. Por tanto, el uso de esta prueba diagnóstica puede ser de utilidad para estudios de seroprevalencia o para apoyar la sospecha clínica de la enfermedad, tanto en caninos como en humanos. Mylonakis et al. (2003) y Salam et al. (2012) evidenciaron que los frotis realizados a partir del concentrado de leucocitos para la búsqueda de mórulas han presentado una mayor sensibilidad (66%) comparado con el frotis de sangre periférica (8%); no obstante, las mórulas se han observado con mayor frecuencia en los linfocitos que en los monocitos.

En la actualidad, diferentes laboratorios en el mundo dedicados a la investigación de este microorganismo implementan métodos que facilitan el estudio de un número grande de muestras, lo que permite conocer género y especie. Sin embargo, hasta ahora, el único método de diagnóstico específico confiable, económico y disponible en Venezuela es la identificación directa del microorganismo por visualización de mórulas en frotis. Sin embargo, la sensibilidad de este método depende forzosamente de un microscopio de excelente óptica, de la calidad del frotis, del tiempo consumido en examinar el extendido, de la inmunocompetencia del paciente, tipo de tropismo que presente el agente infeccioso y, muy especialmente, de la experiencia del profesional que realiza la búsqueda. Así, se ha reportado que en el 50% de pacientes con Anaplasma se han descrito inclusiones intracitoplásmicas en neutrófilos (Walker, 2000). En monocitos es menos frecuente: del 7 al 17% de casos (Barenfanger et al.,1996). Mientras que Tamí et al. (1994) detectaron la presencia de mórulas

en plaquetas en el 45% de humanos que mantienen contacto estrecho con garrapatas.

De los 110 exámenes a los que se les realizó PCR, se obtuvo una PCR > 6 mg/dL (44,5%), de los cuales 29,1% fueron positivos al FCB, mientras que los positivos de Ehrlichia fueron 25,5% y los positivos de Anaplasma rickettsia 3,6%. Relacionándose con Lotric-Furlan et al. (2015) evidenciaron en su estudio la proteína C reactiva elevada (>5 mg/L) en el 96% de los casos positivos de Ehrlichiosis con un OR de 10.49 ($p < 0,001$). La revisión de la literatura indica, que la fase aguda es la primera línea de defensa de la respuesta del organismo frente a distintas agresiones (Ceron et al., 2005; Cray et al., 2009).

Se trata de una respuesta rápida del sistema inmunitario para desencadenar múltiples cascadas de activación de la inmunidad innata del cuerpo. La Proteína C Reactiva (PCR) es un componente esencial de la respuesta de fase aguda, se ha demostrado que es una medida indicativa del estado inflamatorio del cuerpo (Caspi et al., 1987; Ceron et al., 2005). Dada la rápida puesta en marcha de la respuesta de fase aguda y su breve duración, se considera que es uno de los marcadores más tempranos de enfermedad puesto que está activa incluso antes de que aparezcan los signos clínicos de la enfermedad (Petersen et al., 2004; Jain et al., 2011). Aunque la PCR es un marcador inespecífico de la inflamación, puede resultar beneficiosa en el seguimiento de la progresión de la enfermedad o de estados infecciosos activos. Además, la corta vida media de la PCR hace que baje su concentración de forma correlacionada con la disminución de la inflamación. Esto proporciona información en tiempo real sobre el estado inflamatorio del paciente, completando así el cuadro clínico del paciente en el momento de hacer la prueba (Castellote, 2008).

También se evidenció la VSG en niños >13, FCB positivo (44,4%), Ehrlichia positivo (44,4%), en los hombres 50% fue positivo en FCB y Ehrlichia y con valores de VSG > 10, en los femeninos el caso positivo de FCB, Ehrlichia y Anaplasma tuvo un valor de VSG > 15. Lotric-Furlan et al. (2015) encontraron VSG elevada (>20 mm/h) en el 77,4% de todos los casos positivos con un OR de 6.18 ($p < 0,001$). Todo proceso inflamatorio en fase de actividad determina un incremento de la concentración en el plasma de diversas proteínas que, en conjunto, se conocen como proteínas reactivas o reactantes de fase aguda. La presencia de dichas proteínas en el plasma durante los episodios de inflamación provoca un cambio en la carga de la superficie de los hematíes que tienden a sedimentar con mayor rapidez. La VSG es, por tanto, un método indirecto de la valoración de las distintas proteínas de la fase aguda. La proteína que más contribuye al aumento de la VSG es el fibrinógeno (en un 55%), seguido de la alfa-2 macroglobulina, inmunoglobulinas y albúmina (Merino, 2002).

La hematología representa una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico de la Ehrlichiosis y Anaplasmosis, debido a que la bacteria y las alteraciones más importantes de la enfermedad se evidencian a nivel sanguíneo. Se realizó hematología completa en los pacientes evidenciándose, los positivos en FCB y hemoglobina 5,3% de los niños tuvieron valores fuera del rango normal, en el caso de mujeres 16,8% y en los hombres 8,8%. La ehrlichiosis y anaplasmosis pueden generar anemia hemolítica aguda (Montes et al., 2012). También se encontró linfocitos 44,8%, neutrófilos 21,0% eosinófilos 16,8% monocitos 35,2%, plaquetas 1,3%; glóbulos blancos 13,4%, hematocrito 33,3% presentó resultados por fuera del rango establecido. Mientras que no se evidenció alteración en los basófilos. La literatura indica la alteración más común leucopenia, trombocitopenia

y anemia (Rikihisa, 2010; Harrus y Waner, 2011; Das y Konar, 2013).

Finalmente, otros estudios que se realizaron en los positivos al frotis de capa blanca fueron cayados, todos los pacientes resultaron por fuera del rango establecido; en los antígenos febriles anaplasma/rickettsia y fueron positivos a proteus OX19 (n=3), brucella abortus (n=2), Salmonella typhi O (n=2), Salmonella typhi. h (n=1).

CONCLUSIONES

Se determinó en la muestra y periodo de estudio que más de la mitad de los usuarios fue de sexo femenino. La edad promedio de los exámenes fue de 40 años. En cuanto a procedencia, más de la mitad provino del municipio Libertador, seguido de Campo Elías.

Se obtuvo que más de la mitad de las pruebas de hematógenos fue positivo en el frotis de capa blanca, además cuatro de cada diez fueron casos de ehrlichia y uno de cada diez presentó anaplasma-rickettsia. Se evidenció una sensibilidad y probabilidad de verdaderos positivos de ehrlichia de ocho casos de cada diez con respecto a la técnica de frotis de capa blanca, mientras que al anaplasma-rickettsia hubo seis de cada diez verdaderos positivos, con un valor de sensibilidad de aproximadamente en uno de cada cuatro pruebas. Se halló que más de los casos fue de sexo femenino, la edad promedio de los positivos estuvo en el grupo de 31 a 35 años, seguido del grupo de 46 a 50 años. En cuanto a procedencia, la mitad provino del municipio Libertador, seguido del municipio Campo Elías.

En la asociación de los estudios complementarios de laboratorio con la presencia de bacterias del género ehrlichia y anaplasma, se determinaron valores alterados en VSG y linfocitos en cuatro de cada diez casos; en la HB, existe una mayor frecuencia en mujeres; también se encontró que dos de cada diez presentaron neutrófilos fuera de los valores normales; en lo relacionado a hematocrito y monocito una tercera parte evidenció fuera de la estandarización; en los eusínófilos, diecisiete de cada cien y glóbulos blancos en trece de cada cien presentaron resultados por fuera del rango considerado; no existieron alteraciones en los basófilos y sí en la totalidad de cayados; existió un bajo porcentaje que no tuvo problemas en las plaquetas. Finalmente, existieron hallazgos vinculados a los antígenos febriles de algunos casos, principalmente en salmonella typhi O y proteus OX19.

RECOMENDACIONES

Generar un registro que especifique los signos, síntomas, tiempo desde el inicio de los síntomas, uso de antibiótico, para vincular la clínica a la ehrlichiosis y anaplasmosis, así como el contacto con perros y gatos. Se recomienda que las instituciones de salud tengan un registro detallado y vigilancia epidemiológica y de salud pública sobre ehrlichiosis y anaplasmosis, para observar la incidencia de esta patología, así como el diagnóstico y tratamiento oportuno.

Es necesario el control de la enfermedad través de la aplicación de insecticidas a sitios donde se desarrolle la

patología, también la aplicación de insecticidas directa a los vectores y estrategias de vigilancia entomológica.

Generar estrategias de promoción para la salud, con el apoyo de los organismos de salud pública relacionados con el tema y considerando que se debe vincular con la salud veterinaria.

CONFLICTO DE INTERÉS

La autora declara no presentar conflictos de interés.

REFERENCIAS

- Abarca, V., López, J., González, A., Dabanch, P., Torres, H., Solari, G., & Perret, P. (2008). Seroepidemiological evidence of human exposure to anaplasma sp in Santiago Chile. *Rev Chilena Infectol.*, 1(1), 358-361.
- Anaya-Ramírez, E., Palacios-Salvatierra, R., Mosquera, P., Álvarez, C., Peralta, C., Gonzales, R., y Sakuray, S. (2017). Prevalencia de anticuerpos a Rickettsias y Ehrlichias en cuatro departamentos fronterizos del Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 34(2), 268-272. <https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2017.342.1812>
- André, M. (2018). Diversity of Anaplasma and Ehrlichia/Neoehrlichia agents in terrestrial wild carnivores worldwide: implications for human and domestic animal health and wildlife conservation. *Front Vet Sci*, 5(1), 293. doi: 10.3389/fvets.2018.00293.
- Asociación Médica Mundial. (2013). *Declaración de Helsinki– principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*. <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>
- Barenfanger, J., Patel, P., & Dumler, J. (1996). Identifying human ehrlichiosis. *Lab Med*, 27(1), 372-374.
- Botero, A., Munoz, F., Miranda, J. (2014). Primer caso de ehrlichiosis monocítica humana reportado en Colombia. *Infectio*, 18(4), 162-166.
- Cray, C., Zaias, J., & Altman, N. (2009). Acute phase response in animals: a review. *Comp. Med.* 59, 517–26.
- Caspi, D., Snel, F., Batt, R., Bennett, D., Rutteman, G., Hartman, E., Baltz, M., Gruys, E., & Pepys, M. (1987). C-reactive protein in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 48(1), 919-21.
- Castellote, F. (2008). Velocidad de sedimentación “extrema” vs. proteína C reactiva. *Anales de Medicina Interna*, 25(5), 250-251.
- Ceron, J., Eckersall, P., & Martýnez-Subiela, S., (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Vet. Clin. Pathol.* 34, 85-99.
- Da Silva, A., Munhoz, T., Faria, J., Vargas-Hérendez, G., Machado, R., Almeida, T., Moresco, R., Stefani, L., & Tinucci-Costa, M. (2013). Increase nitric oxide and oxidative stress in dogs experimentally infected by Ehrlichia canis: effect on the pathogenesis of the disease. *Vet. Microbiol*, 164(3-4), 366-369.
- Dumler, J., Barbet, A., Dasch, G., & Bekker, C. (2001). Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: Unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2145-2165.
- Franco-Zetina, M., Adame-Gallegos, J., y Dzul-Rosado, K. (2019). Efectividad de los métodos diagnósticos para la detección de ehrlichiosis monocítica humana y canina. *Revista chilena de infectología*, 36(5), 650-655. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182019000500650>
- Gómez, V. (2015). *Caracterización microbiológica y molecular de patógenos emergentes: anaplasma spp, babesia spp y ehrlichia spp causantes, de antroponosis en la ciudad de Cartagena* [Tesis de maestría, Universidad de Cartagena].
- Gutierrez, C., Perez, L., y Agrela, I. (2016). Ehrlichiosis Canina. *Saber*, 28(4), 641-665.
- Harrus, S. & Waner, T. (2011). Diagnosis of canine monocytotropic ehrlichiosis (Ehrlichia canis): an overview. *Vet J*, 187(3), 292-6.
- Jain, S., Gautam, V. & Naseem, S., (2011). Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 3, 118.
- Koh, F., Kho, K., Kisomi, M., Wong, L., Bulgiba, A., & Tan, P. (2018). Ehrlichia and Anaplasma infections: Serological evidence and tick surveillance in peninsular Malaysia. *J Med Entomol*, 55(2), 269-76. doi:

10.1093/jme/tjx204

- Lotrič-Furlan, S., Rojo, T., Jelovšek, M., Petrovec, M., Avšič-Županc, T., & Lusa, L. (2015). Comparison of clinical and laboratory characteristics of patients fulfilling criteria for proven and probable human granulocytic anaplasmosis. *Microbes and Infection*, 17(11 y 12), 829-833. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2015.09.017>
- McCown, M., Monterroso, V., y Cardona, W. (2015). Monitoreo de Ehrlichia canis, Anaplasma phagocytophilum, Borrelia burgdorferi, y Dirofilaria immitis en perros de tres ciudades en Colombia. *Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 10(2), 224-231.
- Merino, J. (2002). Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular. *Medicina integral*, 39(7), 325-329.
- Mylonakis, M., Koutinas, A., Billinis, C., Leontides, L., Kontos, V., & Papadopoulos, O. (2003). Evaluation of cytology in the diagnosis of acute canine monocytic ehrlichiosis (Ehrlichia canis): A comparison between five methods. *Vet Microbiol*, 91(2-3), 197-204.
- Munhoz, T., Faria, J., Vargas-Hernández, G., Fagliari, J., Santana, A., Machado, R., & Tinucci-Costa, M. (2012). Experimental Ehrlichia canis infection changes acute-phase proteins. *Rev. Bras. Parasitol. Vet.*, 21(3), 206-212.
- Montes, J., De la Vega, F., Bello, A., Fortich, A. (2012). Coinfección de babesiosis y ehrlichiosis: un caso en Cartagena de indias, Colombia. *Revista Ciencias Biomédicas*, 3(2), 339-345. <https://doi.org/10.32997/rcb-2012-3132>
- Organización Mundial de la Salud. (OMS, 2020). “Respuesta Mundial para el Control de Vectores” 70.^a Asamblea Mundial de la Salud Rev.1 Punto 14.2 del orden del día provisional.
- Paddock, C., & Childs, J. (2003). Ehrlichia chaffeensis: a prototypical emerging pathogen. *ClinMicrobiol Rev*, 16(1), 37-64. doi: 10.1128/cmr.16.1.37-64.2003
- Palacios-Salvatierra, R., Anaya-Ramírez, E., Juscamayta-López, J., Cáceres-Rey, O., Mendoza-Uribe, L. y Mosquera-Visaloth, P. (2017). Perfil epidemiológico y molecular de Rickettsiosis en localidades de frontera peruana. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*, 34(1), 76-84. doi: 10.17843/rpmesp.2017.341.2769.
- Pérez, C., Fuentes, H., Paredes, E., Hernández, W., y González, M. (2019). Estructuras citoplasmáticas compatibles con Ehrlichia sp. en muestras sanguíneas humanas recolectadas durante el periodo 2015-2017 en el estado Aragua, Venezuela. *Zootecnia Tropical*, 37(3/4), 83-92.
- Petersen, H., Nielsen, J., & Heegaard, P. (2004). Application of acute phase protein measurements in veterinary clinical chemistry. *Vet. Res.* 35, 163-87.
- Rikihisa, Y. (2010). Molecular events involved in cellular invasion by Ehrlichia chaffeensis and Anaplasma phagocytophilum. *Vet Parasitol*, 167(2-4), 155-66. doi: 10.1016/j.vetpar.2009.09.017.
- Salam, M., Khan, M., G., Bhaskar, K., Afrad, M., Huda, M., & Mondal, D. (2012). Peripheral blood buffy coat smear: A promising tool for diagnosis of visceral leishmaniasis. *J Clin Microbiol*, 50(3), 837-40. doi: 10.1128/JCM.05067-11
- Tamí, I. (2003). Ehrlichiosis humana: Ehrlichia trombocítica en sangre periférica. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 23(2), 135-141.
- Vidal, J., Acevedo, T., Osorno, D., Uran, J. y Cardona-Arias, J. (2019). Prevalencia de anaplasma spp. en humanos: revisión sistemática de la literatura entre 2000 y 2017. *Investigaciones Andina*, 21(39), 239-252.
- Walker, D., Dumler, J., & Marrie, T. (2016) *Rickettsiosis*. In: Harrison principios de medicina interna. 19a Ed.
- Walker, D. (2000). and the Task Force on Consensus Approach for Ehrlichiosis (CAFE): Diagnosing human ehrlichioses: Current status and recommendations. *ASM New*; 66, 287-290.