

## ESTUDIO RETROSPECTIVO DE CASO-CONTROL DE EHRlichiosis CANINA EN LA FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS: PERIODO 2002-2005

RETROSPECTIVE CASE CONTROL STUDY OF CANINE EHRlichiosis AT THE VETERINARY  
FACULTY OF UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS: 2002-2005 PERIOD

Ana María Contreras S.<sup>1</sup>, César Gavidia Ch.<sup>1,2</sup>, Olga Li E.<sup>3</sup>, Diego Díaz C.<sup>4</sup> y Luis Hoyos S.<sup>3</sup>

### RESUMEN

La ehrlichiosis canina es reconocida como una enfermedad infecciosa importante de distribución mundial y potencialmente mortal de los perros y otros miembros de la familia Canidae. Es ocasionada por *Ehrlichia canis* y transmitida por la garrapata marrón del perro *Rhipicephalus sanguineus*. El objetivo de este trabajo fue realizar un estudio retrospectivo de tipo caso-control para evaluar los factores de riesgo asociados a la presentación de ehrlichiosis canina en pacientes de la Clínica de Animales Menores y del Laboratorio de Patología Clínica de la Facultad de Medicina Veterinaria de la UNMSM. Con este fin se utilizaron datos de historias clínicas entre los años 2002-2005, de los cuales se consiguieron tanto los casos (caninos con ehrlichiosis: n=50) como los controles (caninos sin ehrlichiosis: n=100). Los datos recolectados fueron agrupados según raza, sexo, edad, historia de garrapatas y lugar de origen, y fueron analizados mediante la prueba de Chi Cuadrado para determinar la asociación entre las variables. Se estimaron los odds ratios (OR) crudo y ajustado para cuantificar el grado de riesgo de las variables en estudio. De los casos, el 50% fue de raza grande, 72% fueron machos, el 68% fue mayor de 2 años y el 82% tuvo historia de infestación por garrapatas. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad fueron razas grandes (OR=12.8, p=0.024), raza Pastor alemán (OR=12.2, p<0.01), edad (≥2-4 años: OR= 4.0, p=0.008) e historia de garrapatas [82% (48/50) para los casos y 1% (1/100) para los controles].

**Palabras clave:** *E. canis*, garrapata, caso-control, factores de riesgo, odds ratio

### ABSTRACT

Canine ehrlichiosis is a worldwide well known infectious disease and potentially lethal to dogs and other members of the Canidae family. It is caused by *Ehrlichia canis* and transmitted by the brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus*. The aim of this work

<sup>1</sup>Laboratorio de Medicina Preventiva Veterinaria, <sup>3</sup>Laboratorio de Patología Clínica Veterinaria,

<sup>4</sup>Clínica de Animales Menores, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima

<sup>2</sup>E-mail: [cgavidiac@unmsm.edu.pe](mailto:cgavidiac@unmsm.edu.pe), [cmgavidia@yahoo.com](mailto:cmgavidia@yahoo.com)

was to carry out a retrospective case-control study in order to evaluate the risk factors associated with the presence of canine ehrlichiosis in dogs that have been patients at the Clinic of Small Animals and at the Clinical Pathology Laboratory of the Veterinary Faculty, San Marcos University, Lima. For this purpose, cases (dogs with ehrlichiosis: n=50) as well as controls (dogs without ehrlichiosis: n=100) from clinical records in the period of 2002-2005 were used. Data was grouped by breed, sex, age, history of tick presence, and home location. Chi square, odds ratio (OR), and logistic regressions were performed. Among the cases, 50% were of large breeds, 72% were males, 64% were  $\geq 2$  years old, and 82% had ticks. The risk factors associated with the disease were large breeds (OR=12.8, p=0.024), German Shepherd dog (OR=12.2, p<0.01), age ( $\geq 4$  years: OR= 4.0, p=0.008) and tick history [82% (48/50) for the cases and 1% (1/100) for the controls].

**Key words:** *E. canis*, tick, case-control, risk factors, odds ratio

## INTRODUCCIÓN

La ehrlichiosis canina es reconocida como una enfermedad infecciosa importante y potencialmente mortal de los perros y otros miembros de la familia Canidae (Waner y Harrus, 2000). Se presenta en los países templados, tropicales y subtropicales del mundo en correspondencia con el rango geográfico de la garrapata marrón del perro (Ettinger, 1992).

El agente etiológico de la ehrlichiosis es una bacteria intracelular obligatoria, gram-negativa, de forma cocoide que requiere de un mamífero como reservorio y de un artrópodo como vector (Tami, 2003). Son varias las especies de Ehrlichias capaces de infectar al perro, pero *Ehrlichia canis* es la especie de mayor importancia a nivel mundial, la cual se transmite por la garrapata *Rhipicephalus sanguineus* e infecta predominantemente a las células mononucleares (Pusterla *et al.*, 1998). Una vez que el animal ha sido infectado, el síndrome progresa a través de varias fases (aguda, subclínica y crónica), donde cada estado puede caracterizarse por una variedad de anormalidades clínicas y hematológicas (Bulla *et al.*, 2003).

Si bien *E. canis* fue identificada por primera vez en Algeria en 1935, recién se le

prestó atención en 1987 cuando la *E. chaffeensis*, un microorganismo muy emparentado (presenta 98.2% de homología con el rADN [16S] de *E. canis*), fue identificado como la causa de la ehrlichiosis monocítica humana (Waner y Harrus, 2000). En años recientes, ha sido aislada y caracterizada una nueva especie de ehrlichia monocítica procedente de Venezuela, que podría tratarse de una subespecie de *E. canis* (López *et al.*, 1999), por lo que la ehrlichiosis humana ha sido considerada una enfermedad de importancia zoonótica por la Organización Panamericana de Salud (OPS) (Moreira *et al.*, 2002).

Algunos estudios de ehrlichiosis canina han demostrado una mayor susceptibilidad del perro Pastor Alemán a esta enfermedad en comparación con otras razas (Harrus *et al.*, 1997; Leiva *et al.*, 2005).

La ehrlichiosis canina en el Perú viene adquiriendo un mayor protagonismo, aunque aún es escasa la información que se tiene sobre aspectos clínicos y epidemiológicos. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue realizar un estudio retrospectivo de tipo caso-control para evaluar los factores de riesgo asociados a la presentación de ehrlichiosis canina en pacientes de una clínica veterinaria de la ciudad de Lima en el periodo 2002-2005.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se hizo un estudio retrospectivo de casos de ehrlichiosis canina en la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (FMV-UNMSM). El tamaño de la muestra por evaluar se calculó en base a una fórmula para estudios de caso-control, con nivel de confianza del 95%, un error máximo permisible de 5%, 2 controles por caso, y un odds ratio estimado para presencia de garrapata de 2.88 (Nuñez, 2002), determinándose un mínimo de 41 casos positivos (caninos con ehrlichiosis) y 82 controles (caninos sin ehrlichiosis).

Se revisaron las historias clínicas y registros de la Clínica de Animales Menores y del Laboratorio de Patología Clínica de la FMV-UNMSM comprendidas en el periodo de enero 2002 y agosto 2005 (aproximadamente 25,000), y se seleccionaron los 50 casos con diagnóstico positivo y confirmado a Ehrlichiosis canina. Del mismo modo, se seleccionó 100 registros al azar de caninos negativos para utilizarlos como animales controles.

Se consideró como animal positivo aquel que presentó sintomatología (depresión, anorexia, fiebre alta, epistaxis, petequias, linfadenomegalia, problemas oculares, disnea, dolor articular) y hematología (trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia y anemia) compatible con Ehrlichiosis, y que, además, la muestra de sangre resultó serológicamente positiva a *E. canis* con el kit comercial de ELISA Snap® 3Dx® (IDEXX Labs), prueba que tiene una especificidad de 100% y una sensibilidad de 95% (Adrianzén, 2003). Así mismo, se consideró como negativo a todo animal diagnosticado o tratado por cualquier enfermedad diferente a Ehrlichiosis.

Se registró la raza (según el tamaño como pequeña, mediana y grande; y según el grupo racial como Pastor Alemán y otras), sexo, edad ( $\leq 2$ ,  $>2-4$ ,  $\geq 4$  años), lugar de origen (zona norte, centro, sur, este y oeste de Lima), e historia de garrapatas (sí, no). Para

determinar la asociación entre las variables a estudiar con la presencia de la enfermedad se hizo un análisis bivariado asociando las variables con los casos y controles mediante la prueba de Chi Cuadrado, y el cálculo de Odds Ratio (OR) individuales para cada factor de riesgo. Además, se hicieron dos regresiones logísticas (una con las razas subdivididas según peso y la otra con la variable raza separada por pastores alemanes versus el resto de razas) para estimar los Odds Ratios (OR) ajustados para cada factor con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

## RESULTADOS

En el Cuadro 1 se muestra la distribución porcentual de casos y controles distribuidos por raza, edad e historia de presencia de garrapatas. Se obtuvo un total de 15 razas en el grupo bajo estudio. Se encontró asociación significativa para el tipo de raza según el tamaño ( $p < 0.05$ ), grupo racial ( $p < 0.01$ ), edad ( $p < 0.05$ ) e historia de garrapatas ( $p < 0.01$ ). Las variables sexo y lugar de origen no mostraron asociación con la presencia de la enfermedad.

Las dos regresiones logísticas mostraron valores similares entre sí (Cuadro 3), encontrándose que las razas grandes fueron 12.8 veces más probable de ser positivos a la enfermedad en comparación con las razas pequeñas (OR= 12.8,  $p < 0.05$ ), y el pastor alemán en comparación con las otras razas tuvo un riesgo 12.2 veces mayor de presentar la enfermedad (OR=12.2,  $p < 0.05$ ); ambos datos ajustados por las variables sexo, edad y lugar de origen. Así mismo, los animales mayores de dos a cuatro años de edad tuvieron un riesgo de 4 veces más con respecto a animales de hasta dos años (OR=4,  $p < 0.05$ ) y (OR=3.9,  $p < 0.05$ ) para las dos regresiones logísticas utilizadas, respectivamente, ajustado por las variables raza, sexo y lugar de origen.

Cuadro 1. Distribución porcentual de caninos positivos a *E. canis* (Casos) y negativos (Controles), según raza, edad e historia de garrapatas en historias clínicas de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima. Periodo 2002-2005

	Caso (n=50)	Control (n=100)	Chi Cuadrado
Raza según tamaño			
Pequeña	2.0	11.0	p<0.05
Mediana	48.0	57.0	
Grande	50.0	32.0	
Grupo racial			
Pastor Alemán	24.0	4.0	p<0.01
Otros	76.0	96.0	
Edad (años)			
≤2	32.0	53.0	p<0.05
>2-4	34.0	17.0	
≥4	34.0	30.0	
Historia de garrapata			
Con	82.0	1.0	p<0.01
Sin	18.0	99.0	
Total	100.0	100.0	

El OR crudo mostró mayor riesgo de presentar la enfermedad para las variables historia de garrapatas y raza [las razas grandes con respecto a las razas pequeñas (OR=8.6, p<0.05), y pastores alemanes con respecto al resto de razas (OR=7.6, p<0.05)]. Del mismo modo, los animales de dos a cuatro años de edad mostraron un mayor riesgo con respecto a animales menores de dos años (OR=3.3, p<0.05). La zona Sur de Lima mostró ser un factor de protección con respecto a la zona Norte (OR=0.2, p<0.05) (Cuadro 2).

## DISCUSIÓN

Tres de las cinco variables evaluadas (raza en sus dos variantes, edad y antecedente de garrapatas) estuvieron asociadas con la presentación de la enfermedad. La predis-

posición del Pastor Alemán a presentar ehrlichiosis clínica, principalmente con la fase crónica, ha sido reportada en la literatura, y probablemente esté asociada con una falla en la respuesta inmune (Leiva *et al.*, 2005). Harrus *et al.* (1997) encontraron que los signos de anemia y leucopenia severa, tendencia al sangrado y la raza Pastor Alemán fueron importantes indicadores del bajo nivel de supervivencia de los casos de ehrlichiosis canina

Los perros de razas grandes mostraron mayor riesgo de presentar la enfermedad con respecto a las razas pequeñas. Moreira *et al.* (2002) encontraron resultados similares, pero además observaron que los canes que vivían en casas (y no en departamentos) y aquellos que pasaban más horas fuera de sus viviendas tenían mayor exposición al vector.

Cuadro 2. Análisis de Odds Ratio crudo para detectar factores asociados entre las variables raza, sexo, edad y lugar de origen, y la presentación de ehrlichiosis canina

Variable	Odds ratio	I.C.	Probabilidad (p)
Raza según tamaño			
Pequeña	1	---	---
Mediana	4.6	0.5 – 39.4	n.s.
Grande	8.6	1.0 – 78.8	0.0219
Grupo racial			
Otros	1	---	---
Pastor Alemán	7.6	2.2 – 26.6	0.0002
Sexo			
Hembra	1	---	---
Macho	1.8	0.9 – 3.6	n.s.
Edad (años)			
≤2	1	---	---
>2-4	3.2	1.3 – 8.0	0.0064
≥4	1.7	0.8 – 4.0	n.s.
Lugar de origen			
Norte	1	---	---
Centro	0.15	0.16 – 1.48	n.s.
Sur	0.16	0.02 – 1.06	0.0303
Este	0.26	0.04 – 1.61	n.s.
Oeste	0.60	0.07 – 5.15	n.s.

I.C.: Intervalo de confianza del 95%  
n.s.: Estadísticamente no significativo

Estos hallazgos, y la tendencia de tener canes de razas pequeñas en los edificios de viviendas multifamiliares, podrían explicar los resultados del presente estudio.

Los perros de mediana edad tienen mayores oportunidades de estar expuestos al vector (Rodríguez-Vivas *et al.*, 2004) que los cachorros. Esto puede explicarse por la costumbre de los dueños de sacar a la calle a los animales cuando completan sus vacunas y consideran que tienen menos riesgo de contraer enfermedades infecciosas.

No se encontró asociación entre la variable lugar de origen con la presencia de la enfermedad, siendo este estudio el primer trabajo que cubre varias zonas de Lima Metro-

politana donde se evalúa esta condición. Adrianzén (2002) analizó el efecto de la zona sobre la cantidad de animales positivos, pero trabajó únicamente con tres distritos de Lima y sin encontrar diferencias estadísticas. El lugar de origen fue la única variable con resultados opuestos entre los análisis realizados, pues al realizar el OR individual se encontró una asociación para la zona norte respecto de la zona sur, mientras que al realizar el OR ajustado no se encontró tal asociación. Es posible que alguna de las variables tuviera una mayor influencia al realizar el OR ajustado afectando la importancia del lugar de origen. Sin embargo, y a pesar de estos resultados, se debería tener en consideración que la zona norte tiene una alta población canina y elevada prevalencia de garrapatas

Cuadro 3. Comparación de los resultados de las dos regresiones logísticas para hallar los factores de riesgo en la presentación de ehrlichiosis canina

Variable	OR Ajustado		IC 95%		Probabilidad (p)	
	RL 1	RL 2	RL 1	RL 2	RL 1	RL 2
Raza/Peso (RL1)						
Pequeñas <sup>a</sup>	1					
Medianas	5.1		0.6 – 45.2		n.s.	
Grandes	12.8		1.4 - 118		0.024	
Raza/Raza (RL2)						
Otros <sup>a</sup>		1				
Pastor alemán		12.2		3.3 – 44.8		<0.01
Sexo						
Hembra <sup>a</sup>	1	1				
Macho	1.6	1.9	0.7 – 3.6	0.8 – 4.6	n.s.	n.s.
Edad						
< 2 años <sup>a</sup>	1	1				
> 2- 4 años	4	3.9	1.5 - 11	1.4 – 10.5	0.007	0.008
> 4 años	1.7	1.4	0.6 – 4.6	0.5 – 3.8	n.s.	n.s.
Lugar de origen						
Norte <sup>a</sup>	1	1				
Centro	0.17	0.15	0.02 – 1.4	0.01 – 1.4	n.s.	n.s.
Sur	0.16	0.19	0.02 – 1.1	0.03 – 1.3	n.s.	n.s.
Este	0.39	0.35	0.06 – 2.6	0.04 – 2.4	n.s.	n.s.
Oeste	0.97	1.32	0.1 – 8.8	0.1 – 12.3	n.s.	n.s.

CI 95%: Intervalo de confianza

OR: Odds ratio

<sup>a</sup>: Variable usada como valor de referencia

n.s.: No significativo

RL1: primera regresión logística

RL2: segunda regresión logística

(30%) (Estares *et al.*, 2000), lo cual muestra el potencial de riesgo de esta zona.

Por último, la asociación del sexo con la presencia de la enfermedad ha sido estudiada por varios autores (Inokuma *et al.*, 1999; Nuñez, 2002; Rodríguez-Vivas *et al.*, 2004; Hoyos *et al.*, 2007), encontrando resultados similares al presente estudio.

## CONCLUSIONES

- Las razas grandes tienen un riesgo 12.8 veces mayor de presentar ehrlichiosis con respecto a las razas pequeñas.
- El pastor alemán es 12.2 veces más probable de presentar ehrlichiosis que canes de otras razas de la zona de Lima.

- Los animales entre dos y cuatro años de edad tienen cuatro veces más probabilidad de presentar la enfermedad que animales menores de dos años.
- El antecedente de garrapata es un factor esencial en la presentación de ehrlichiosis canina.

#### LITERATURA CITADA

1. **Adrianzén J, Chávez A, Casas E, Li O. 2003.** Seroprevalencia de la dirofilariosis y ehrlichiosis canina en tres distritos de Lima. *Rev Inv Vet, Perú* 14(1): 43-48.
2. **Bulla C, Takahira RK, Araujo Jr JP, Trinca LA, Lopes RS, Wiedmeyer CE. 2003.** The relationship between the degree of thrombocytopenia and infection with *Ehrlichia canis* in an endemic area. *Vet Res* 35(1): 141-163.
3. **Estares L, Chávez A, Casas E. 2000.** Ectoparásitos en caninos de los distritos de la zona climática norte de Lima Metropolitana. *Rev Inv Vet, Perú* 11: 72-76.
4. **Ettinger F. 1992.** Tratado de medicina interna veterinaria. 3ª ed. Buenos Aires: Ed. Intermédica. 1996 p.
5. **Harrus S, Kass PH, Waner T. 1997.** Canine monocytic ehrlichiosis: a retrospective study of 100 cases, and an epidemiological investigation of prognostic indicators for the disease. *Vet Rec* 141: 360-363.
6. **Hoyos L, Li O, Alvarado A, Suárez F, Díaz D. 2007.** Evaluación del examen hematológico en el diagnóstico de ehrlichiosis canina. *Rev Inv Vet, Perú* 18(2): 133-139.
7. **Inokuma H, Ohono K, Yamamoto S. 1999.** Serosurvey of *Ehrlichia canis* y *Hepatozoon canis* infection in dogs in Yamaguchi Prefecture, Japan. *J Vet Med Sci* 61: 1153-1155.
8. **Leiva M, Naranjo C, Peña MT. 2005.** Ocular signs of canine monocytic ehrlichiosis: a retrospective study in dogs from Barcelona, Spain. *Vet Ophthalmol* 8: 387-393.
9. **López J, Castillo A, Muñoz M, Hildebrandt S. 1999.** Hallazgo de *Ehrlichia canis* en Chile, Informe preliminar. *Arch Med Vet* 31: 211-214.
10. **Moreira SM, Bastos CV, Araujo RB, Santos M, Passos LMF. 2002.** Estudio retrospectivo (1998 a 2001) da erliquiose canina em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Arq Bras Med Vet Zootec* 50: 20-25.
11. **Núñez L. 2002.** Estudio de la seroprevalencia de *Ehrlichia canis* en México. [Internet], [14 julio 2005]. Disponible en: [http://www.maicode-mexico.com.mx/espanol/protocolo\\_canino.htm](http://www.maicode-mexico.com.mx/espanol/protocolo_canino.htm)
12. **Pusterla N, Pusterla JB, Deplazes P, Wolfensberg C, Muller W, Horauf A, Reusch C, Lutz H. 1998.** Seroprevalence of *Ehrlichia canis* and of Canine Granulocytic Ehrlichia infection in dogs in Switzerland. *J Clin Microbiol* 38: 3460-3462.
13. **Rodríguez-Vivas RI, Albornoz REF, Bolio GME. 2004.** *Ehrlichia canis* in dogs in Yucatan, Mexico: seroprevalence, prevalence of infection and associated factors. *Vet Parasitol* 127: 75-79.
14. **Tami I. 2003.** Ehrlichiosis humana: *Ehrlichia trombofílica* en sangre periférica. *Rev Soc Ven Microbiol* 23: 135-141.
15. **Waner T, Harrus S. 2000.** Canine monocytic ehrlichiosis. [Internet], [04 mayo 2005]. Disponible en: [http://www.ivis.org/advances/Infect\\_Dis\\_carmichael/waner/chapter\\_frm.asp](http://www.ivis.org/advances/Infect_Dis_carmichael/waner/chapter_frm.asp)