

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i3.2358

Ehrlichiosis y anaplasmosis, revisión de tema sobre una enfermedad atípica emergente en humanos

Juan Sebastián Theran León

jtheran554@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

Residente medicina familiar UDES-Bucaramanga, Colombia

Luis Andrés Dulcey Sarmiento

luismedintcol@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>

Especialista en medicina interna. Universidad de los Andes, Bucaramanga

Estephania Saenz Sandoval

esaenz575@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0002-6599-1736>

Estudiante de Medicina,
Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga

Elena María Jaimes Martínez

Elenajaimes26@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9229-3562>

Médico general universidad de Santander, Bucaramanga

Eduardo Andrés Gutiérrez Gómez

Andresggh416@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5535-0388>

Médico general de la Universidad Nacional de Colombia

Kimberley Ordoñez Llanes

kollanes09@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9905-7992>

Médica general de la Universidad Autónoma de Bucaramanga

Daniel Jesús Gil Sierra

Danijgil577@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1988-8575>

Médico general de la Universidad de Santander

Correspondencia: jtheran554@unab.edu.co

Artículo recibido: 02 mayo 2022. Aceptado para publicación: 25 mayo 2022.

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) .

Como citar: Theran León, J. S., Dulcey Sarmiento, L. A., Saenz Sandoval, E., Jaimes Martínez, E. M., Gutiérrez Gómez, E. A., Ordoñez Llanes, K., & Gil Sierra, D. J. (2022). Revisión sistemática sobre el uso de dispositivos ortopédicos en pacientes adultos con pie plano. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(3), 2067-2083. DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i3.2358

Ehrlichiosis y Anaplasmosis, Revisión de tema sobre una enfermedad atípica emergente en humanos

RESUMEN

Introducción: La ehrlichiosis humana y la anaplasmosis son enfermedades febriles agudas transmitidas por garrapatas causadas por varios miembros de los géneros Ehrlichia y Anaplasma. Las infecciones emergentes con nuevas especies de Ehrlichia y Anaplasma se han diagnosticado con más frecuencia en humanos, ya que los reservorios animales y los vectores de garrapatas han aumentado en número y la presencia de poblaciones humanas habitando áreas donde se encuentran reservorios de estas ello favorece su transmisibilidad. **Revisión de tema:** La ehrlichiosis monocitotrópica humana (HME) y la anaplasmosis granulocítica humana (HGA) tienen presentaciones clínicas similares, que incluyen fiebre, dolor de cabeza, anomalías hematológicas (p. ej., leucopenia y trombocitopenia) y enzimas hepáticas elevadas. Las manifestaciones neurológicas se informan con mayor frecuencia con HME. Al igual que otras enfermedades infecciosas, el cultivo de Ehrlichia y Anaplasma es el estándar de oro en el diagnóstico de HME y HGA. Sin embargo, el aislamiento primario puede demorar varias semanas. Se sugiere un diagnóstico mediante la visualización de mórulas intracitoplasmáticas en neutrófilos en pacientes que residen o viajan a un área endémica. El tratamiento básicamente está basado en el uso de la doxiciclina.

Discusión y Conclusiones: La descripción de este tipo de infecciones puede pasar desapercibido en pacientes con cuadros que pueden ser infra valorados o comportarse como una simuladora de otros procesos infecciosos. La prevención es la medida fundamental para evitar la aparición de cuadros por este tipo de germen intracelulares.

Palabras clave: infección; inmunidad; vectores; fiebre.

Ehrlichiosis and Anaplasmosis, A review of an emerging atypical disease in humans

ABSTRACT

Introduction: Human ehrlichiosis and anaplasmosis are tick-borne acute febrile diseases caused by various members of the genera Ehrlichia and Anaplasma. Emerging infections with new species of Ehrlichia and Anaplasma have been diagnosed more frequently in humans, since animal reservoirs and tick vectors have increased in number and the presence of human populations inhabiting areas where reservoirs of these are found favors their spread. transmissibility. **Topic review:** Human monocytotropic ehrlichiosis (HME) and human granulocytic anaplasmosis (HGA) have similar clinical presentations, including fever, headache, hematologic abnormalities (eg, leukopenia and thrombocytopenia), and elevated liver enzymes. Neurological manifestations are more frequently reported with HME. Like other infectious diseases, Ehrlichia and Anaplasma culture is the gold standard in the diagnosis of HME and HGA. However, primary isolation may take several weeks. A diagnosis is suggested by visualization of intracytoplasmic morulae in neutrophils in patients residing in or traveling to an endemic area. The treatment is basically based on the use of doxycycline. **Discussion and Conclusions:** The description of this type of infections can go unnoticed in patients with conditions that can be undervalued or behave as a simulator of other infectious processes. Prevention is the fundamental measure to avoid the appearance of symptoms due to this type of intracellular germs.

Keywords: *infection; immunity; vectors; fever.*

INTRODUCCIÓN

La ehrlichiosis humana y la anaplasmosis son enfermedades febriles agudas transmitidas por garrapatas causadas por varios miembros de los géneros *Ehrlichia* y *Anaplasma* (Alcantara, Gallardo, Hong, & Walker, 2004; Bakken, 1996; Cheng, Kumagai, Lin, Zhang, & Rikihisa, 2006; Olano, Hogrefe, Seaton, & Walker, 2003; Rikihisa, 2010). El principal agente etiológico *Ehrlichia chaffeensis* en el caso de la ehrlichiosis monocitotrópica humana (HME), mientras que *Anaplasma phagocytophilum* es la causa principal de la anaplasmosis granulocítica humana (HGA). Las infecciones emergentes con nuevas especies de *Ehrlichia* y *Anaplasma* se han diagnosticado con mayor frecuencia en humanos, ya que los reservorios animales y las garrapatas que sirven como vectores de estas aunado al contacto humano con ellos en el ámbito de actividades laborales y recreativas son factores de riesgo para su desarrollo.

HME y HGA tienen presentaciones clínicas similares, que incluyen fiebre, dolor de cabeza, anomalías hematológicas (p. ej., leucopenia y trombocitopenia) y alteraciones del perfil hepático.

Los síntomas suelen comenzar una mediana de 9 días después de la picadura de una garrapata, y la mayoría de los pacientes buscan atención médica dentro de los primeros 4 días tras el inicio de los síntomas. Las manifestaciones neurológicas se informan con mayor frecuencia con HME. Este artículo revisa los avances recientes en la comprensión de estas enfermedades rickettsiales en relación con la microbiología, la epidemiología, el diagnóstico, la patogenia, la inmunidad y el tratamiento de la Ehrlichiosis y Anaplasmosis en humanos.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa por medio de una búsqueda en la literatura en diversas bases de datos entre las que se encuentra PubMed, SciELO, Elsevier, Cochrane, con la finalidad de encontrar estudios que reporten epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, manifestaciones clínicas y tratamiento de la ehrlichiosis humana y la anaplasmosis. Se utilizaron varias combinaciones de los siguientes términos de búsqueda: Human ehrlichiosis and anaplasmosis, *Ehrlichia chaffeensis*, enfermedad zoonótica. La revisión se realizó en los idiomas inglés y español.

Se encontraron cerca de 10,000 artículos, de los cuales se incluyeron 20. Los artículos fueron elegidos por su relevancia para el propósito de la revisión con base en la

experiencia clínica y de investigación de los autores. Los textos utilizados para la elaboración de este artículo de revisión incluyen revisiones narrativas, reportes de caso y libros de carácter nacional e internacional.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Características microbiológicas

Las especies *Ehrlichia* y *Anaplasma* son proteobacterias alfa intracelulares obligadas que pertenecen a la familia Anaplasmataceae. Las relaciones evolutivas entre estos patógenos determinadas por el gen del ARN ribosomal 16S (*rrs*) y las comparaciones con GroEL indican que *Ehrlichia* y *Anaplasma* spp comparten un ancestro común con otros patógenos intracelulares obligados, como *Wolbachia*, *Neorickettsia*, *Orientia* y *Rickettsia* (Dumler et al., 2001).

El género *Ehrlichia* contiene 7 especies nombradas: *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. canis*, *E. muris*, *E. ruminantium*, *E. ewingii* y más recientemente, *E. mineirensis*, muchas de las cuales se consideran patógenos zoonóticos humanos. En América del Sur han sido reportados; sin embargo, es principalmente un importante patógeno del ámbito veterinario que infecta naturalmente a los cánidos, causando ehrlichiosis monocítica canina y es transmitida por la garrapata marrón del perro, *Rhipicephalus sanguineus* (Unver, Rikihisa, Karaman, & Ozen, 2009).

Recientemente, se identificó un agente similar a *E. muris* (EMLA) como un nuevo patógeno humano en Minnesota y Wisconsin que es transmitido por *Ixodes scapularis*, lo que contribuye a los casos geográficamente focalizados de EMLA HME en estados más septentrionales de los Estados Unidos (8-11). Especies de *Ehrlichia* y *Anaplasma* son bacterias gram negativas pequeñas (aproximadamente de 0,4 a 1,5 nm) que infectan preferentemente granulocitos (*A. phagocytophilum* y *E. ewingii*) o fagocitos mononucleares (*E. chaffeensis*, *E. canis* y EMLA). Se replican dentro de las vacuolas citoplásmicas del huésped formando microcolonias llamadas mórulas. Todas las especies de *Ehrlichia* y *Anaplasma* patógenas para humanos pueden cultivarse en cultivo celular excepto *E. ewingii*.

Las especies de *Ehrlichia* y *Anaplasma* tienen genomas pequeños (0,8–1,5 um), que han sido moldeados por procesos evolutivos reductivos que han resultado en una pérdida dramática de genes y dependencia de la célula huésped para la supervivencia (Brayton,

Ehrlichiosis y Anaplasmosis, Revisión de tema sobre una enfermedad atípica emergente en humanos

Palmer, & Brown, 2006; C. Cheng et al., 2013; Dumler et al., 2001; Felek, Huang, & Rikihisa, 2003).

Ehrlichia y Anaplasma existen intracelularmente en 2 formas ultraestructurales morfológicamente distintas: células de núcleo denso (DC) (0,4–0,6 nm) y células reticuladas (RC) (0,4–0,6 nm por 0,7–1,9) (Zhang, Popov, Gao, Walker, & Yu, 2007).

Las DC son más pequeñas y tienen una cromatina densa en electrones, mientras que los RC más grandes tienen filamentos de nucleoides y ribosomas uniformemente dispersos. Las DC y RC de *E. chaffeensis* se pueden distinguir por proteínas repetidas en tándem (TRP) expresadas diferencialmente, TRP120 y TRP47 (Luo, Zhang, Nicholson, Zhu, & McBride, 2010).

Las formas de DC son la internalización infecciosa y desencadenante en la célula huésped; dentro de las 24 horas posteriores a la infección, las DC se transforman en RC que comienzan a dividirse por fisión binaria. El ciclo completo de desarrollo se completa a las 72 horas, por lo que los RC maduran y se convierten en DC y se liberan para infectar otras células por mecanismos indefinidos.

Ehrlichia y Anaplasma tienen la estructura característica de la pared celular de los gramnegativos, pero carecen de componentes importantes de la membrana celular, incluidos los lipopolisacáridos (LPS) y los peptidoglicanos.

La infección ocurre al unirse a los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) de las células huésped (Lupfer & Kanneganti, 2013). Por lo tanto, la ausencia de estos (PRR) parecen contribuir a la evasión de la defensa innata del huésped.

El primer caso de HME se describió en 1986 y HME se convirtió en una enfermedad de notificación obligatoria en los Estados Unidos en 1994. El número de casos de ehrlichiosis humana notificados a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) ha aumentado constantemente de menos de 1 por millón en 2000 a 3,4 por millón en 2010. (Demma, Mcquiston, Krebs, Swerdlow, & Holman, 2005). Sin embargo, esta incidencia se basa en la vigilancia pasiva y probablemente sea una subestimación significativa de la incidencia real de la enfermedad. Los estudios prospectivos en áreas endémicas han sugerido tasas de HME de 100 a 200 casos por millón.

La verdadera incidencia de infección humana con *E. chaffeensis* probablemente sea mucho más alta debido al subdiagnóstico y la falta de notificación.

Similar a otras enfermedades transmitidas por garrapatas, la distribución de los vectores artrópodos y reservorios de vertebrados se correlaciona con la incidencia de enfermedades humanas. Estados en la Unión Americana con las tasas más altas reportadas de HME incluyen Missouri, Mississippi, Oklahoma, Tennessee, Arkansas y Maryland. El ciclo zoonótico dominante de *E. chaffeensis* implica un reservorio de muchos ciervos de cola blanca persistentemente infectados (*Odocoileus virginianus*) y el vector de la garrapata, *A. americanum*, frecuente en todo el sureste y centro sur Estados Unidos. Otros reservorios, como perros y coyotes, y otros vectores de garrapatas, incluyendo *Ixodes pacificus*, *Ixodes ricinus*, *Amblyomma testudinarium*, *Amblyomma maculatum* y *Dermacentor variabilis* también pueden tener un papel limitado en la transmisión humana. Al igual que otras garrapatas, las garrapatas *Amblyomma* tienen 3 etapas de alimentación (larva, ninfa, y adulto). Cada etapa de desarrollo se alimenta solo una vez. La transmisión transestadial (es decir, adultos larva- ninfa) de *Ehrlichia* ocurre durante las etapas de alimentación de ninfa y adulto.

En el caso de Anaplasmosis a principios de la década de 1990, pacientes de Michigan y Wisconsin con antecedentes de picadura de garrapata describieron una enfermedad febril similar al HME (Bakken et al., 1998). Estos casos fueron distinguibles por la presencia de cuerpos de inclusión en los granulocitos en lugar de monocitos, lo que hace que este síndrome inicialmente se denomine ehrlichiosis granulocítica humana.

El número de casos de anaplasmosis humana informados a los CDC ha aumentado constantemente desde que la enfermedad pasó a ser de notificación obligatoria, de 348 casos en 2000 a aproximadamente 1800 casos en 2010. La incidencia (el número de casos por cada millón de personas) de anaplasmosis también ha aumentado, de 1,4 casos por millón de personas en 2000 a 6,1 casos por millón de personas en 2010. Sin embargo, la tasa de letalidad se ha mantenido baja, menos del 1% (Bakken et al., 1998). Las tasas de incidencia anual más altas de HGA en los Estados Unidos se han informado en Connecticut (14–16 casos por 100,000), Wisconsin (24–58 casos por 100.000 habitantes) y el estado de Nueva York (2,7 por 100.000).⁶² La vigilancia activa en áreas endémicas ha identificado tasas de incidencia de más de 50 casos por 100.000 habitantes. Al igual que con *E. chaffeensis*, los estudios de vigilancia serológica sugieren que la enfermedad asintomática es común.

Cuadro Clínico

Las manifestaciones clínicas de HME y HGA son inespecíficas y ambas se asocian con síntomas similares a los de la gripe. La fiebre es un síntoma casi universal (97%), seguida por dolores de cabeza (80%), mialgias (57%) y artralgias (41%) (Schutze et al., 2007). Una erupción cutánea es relativamente común entre los niños con HME, que ocurre en el 66% de los casos pediátricos. en comparación con el 21 % de los adultos.

Se presenta una erupción en el 10 % de los casos de HME y puede ser maculopapular, petequiral o caracterizarse por eritrodermia difusa, pero por lo general no afecta la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Náuseas, vómitos, dolor abdominal y tos están presentes de forma variable. Síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea, anorexia y dolor abdominal, especialmente en niños y mujeres embarazadas, se reportan en pacientes con HME. Los pacientes con HME pueden desarrollar trastornos neurológicos como meningitis o meningoencefalitis. El compromiso del sistema nervioso central (SNC) se identifica en aproximadamente el 20% de los pacientes con HME y en algunos casos puede estar asociado con convulsiones y coma (Paddock et al., 2001) Las secuelas neurológicas a largo plazo en los niños son poco comunes, pero incluyen retrasos cognitivos, deterioro de la motricidad fina y pie caído persistente.

HGA se asemeja a HME con respecto a la frecuencia de fiebre, dolor de cabeza y mialgias; pero la erupción es poco común, observada en menos del 10% de los pacientes (Galvão et al., 2003). Al igual que con HME, la leucopenia, la trombocitopenia y las elevaciones de las transaminasas son pistas importantes para el diagnóstico. HGA tiende a ser una enfermedad menos grave que HME, aunque las complicaciones potencialmente mortales, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda y colapso hemodinámico, han sido reportados.

Mecanismos patogénicos

Después de la picadura de una garrapata, *Ehrlichia chaffeensis* infecta los fagocitos mononucleares (monocitos/macrófagos) y se replica alterando los mecanismos de defensa del huésped. Reciente Los estudios han demostrado que *E chaffeensis* explota huéspedes conservados evolutivamente vías de señalización celular y vías de modificación postraduccional del huésped para inhibir defensas innatas del huésped e interactúan con las proteínas diana de la célula huésped para sobrevivir.

A pesar del amplio conocimiento sobre las respuestas inmunitarias adaptativas contra *Ehrlichia*, se sabe poco sobre la señalización inmunitaria innata que conduce a la inducción de respuestas inmunitarias patógenas o protectoras del huésped. Recientemente, unos autores han demostrado que la *ehrlichia* desencadena la activación del inflammasoma, (Yang, Stevenson, Scott, & Ismail, 2015) un complejo multiproteico citosólico desencadenado por los PAMP y los patrones moleculares asociados al daño (Deretic, Saitoh, & Akira, 2013; Kanneganti, 2010).

En el caso de la Anaplasmosis Granulocítica Humana este germen aumenta la producción de la quimiocina IL-8, así como de citocinas proinflamatorias, que pueden explicar mayor reclutamiento de neutrófilos y lesión tisular. Recientemente, un nuevo complejo inflamatorio (NLRC4 [proteína 4 que contiene el dominio de la tarjeta de la familia del receptor tipo nod]), se describió una vía que depende de la prostaglandina E2 (PGE2) y del receptor EP3 (Wang et al., 2016) Estos resultados son sorprendentes, ya que *Anaplasma* no expresa flagelina, que es el PAMP típico para NLRC4 (Bouwman, de Zoete, Bleumink-Pluym, Flavell, & van Putten, 2014; Case et al., 2013).

Respuesta inmune a largo plazo

No se ha investigado la inmunidad a la infección primaria por *E. chaffeensis* en humanos, pero modelos murinos comparativos han proporcionado una idea. Se ha sugerido un papel para la inmunidad mediada por células con base en la gravedad de la infección por *E. chaffeensis* en pacientes infectados por VIH y las respuestas linfoproliferativas observadas en pacientes después de recuperación de HME. Sin embargo, la importancia relativa de mediada por células y humoral la inmunidad no ha sido firmemente establecida. Los estudios que utilizan modelos murinos han sugerido que la inmunidad protectora durante la infección por ehrlichial primaria y secundaria es mediada por inmunidad celular, principalmente células T CD41 que producen IFN-g (es decir, Th1 células) (Bitsaktsis, Huntington, & Winslow, 2004).

Actualmente, se sabe poco sobre la inmunidad después de una infección por *A. phagocytophilum*. Aunque la infección puede resultar en inmunidad a largo plazo, ha habido informes raros de reinfección confirmada por laboratorio. Por lo tanto, las personas que viven en áreas endémicas y están en riesgo de exposición a garrapatas infectadas deben estar alerta para evitar las picaduras de garrapatas y otros patógenos transmitidos por garrapatas. Similar a la inmunidad contra *E. chaffeensis*, la inmunidad

protectora contra *A. phagocytophilum* está mediada por mecanismos inmunes celulares y humorales. En general, se cree que las personas que desarrollan títulos altos de anticuerpos están protegidas contra la reinfección; los pacientes previamente infectados con *A. phagocytophilum* desarrollan títulos altos de anticuerpos que pueden durar hasta 3 años. No se determina claramente si esta persistencia de anticuerpos se debe a una infección persistente o a una reinfección (Bitsaktsis, Huntington, & Winslow, 2004). De manera similar, no se sabe si la infección previa de humanos conduce a respuestas de células T y B de memoria específicas de antígeno que protegen a las personas contra la reinfección. Las vacunas no están disponibles actualmente para ninguno de los 2 germen.

Diagnostico

El diagnóstico de HME y HGA se basa principalmente en la sospecha clínica debido a la disponibilidad limitada de pruebas de diagnóstico rápido, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y la ausencia de anticuerpos séricos detectables en el momento de la presentación clínica (4 días después del inicio de la clínica). Enfermedad) (Kocianová et al., 2008) El pronóstico empeora si el tratamiento no se administra o se retrasa; por lo tanto, es importante que se inicie la terapia empírica con doxiciclina para cualquier paciente con hallazgos clínicos y de laboratorio compatibles. El diagnóstico inicial de Ehrlichiosis se puede basar en hallazgos bioquímicos y hematológicos inespecíficos. Sin embargo, las pruebas de confirmación deben realizarse a diferentes intervalos después del inicio de la enfermedad.

Debido a su alta especificidad (60 a 85 %) y sensibilidad (60 a 85 % para *E. chaffeensis* y 67 a 90 % para *A. phagocytophilum*), así como a su rápido tiempo de respuesta, el diagnóstico de infección por ehrlichial por PCR se ha convertido en la prueba de elección para confirmar la serología que indica HME y HGA. La PCR es la única prueba diagnóstica definitiva para la infección por *E. ewingii* porque la bacteria no es cultivable, aunque se desconoce la sensibilidad y especificidad de este enfoque (Doyle et al., 2005).

Se sugiere un diagnóstico de HEE mediante la visualización de mórulas intracitoplasmáticas en neutrófilos en pacientes que residen o viajan a un área endémica de HME (en lugar de HGA). Las mórulas se pueden visualizar tanto en la sangre como, en raras ocasiones, en el LCR (Buller et al., 1999).

Manejo terapéutico

Las pruebas de susceptibilidad in vitro han demostrado que *E. chaffeensis* es resistente a representantes de la mayoría de las clases de antibióticos, incluidos los aminoglucósidos (gentamicina), las fluoroquinolonas (ciprofloxacina), las penicilinas (penicilina), los macrólidos y los cetólidos (eritromicina) y telitromicina) y a fármacos que contienen sulfas (cotrimoxazol). (Dumler, 2005; Wormser et al., 2006). El cloramfenicol es un fármaco alternativo que se ha considerado para el tratamiento de HGA o HME.

Sin embargo, este fármaco está asociado con varios efectos secundarios y puede requerir el control de los índices sanguíneos; por lo tanto, ya no está disponible en forma oral en los Estados Unidos.

La doxiciclina es el tratamiento recomendado para cualquiera de los 2 germenés; la dosis para adultos es de 100 mg por vía oral dos veces al día, y la dosis pediátrica para niños de menos de 45,4 kg (100 lb) es 2,2 mg/kg dos veces al día. La respuesta al tratamiento suele ser rápida y si la fiebre persiste más de 72 horas después del inicio del tratamiento sugiere fuertemente un diagnóstico alternativo. La dosis recomendada es de 100 mg por dosis administrada dos veces al día (vía oral) o por vía intravenosa) para adultos o 2,2 mg/kg de peso corporal por dosis administrada dos veces diariamente (por vía oral o intravenosa) para niños que pesen menos de 45,4 kg (100 lb).

A pesar de que ningún estudio ha abordado específicamente la duración del tratamiento, la mayoría de las autoridades recomendar continuar los antibióticos durante 3 a 5 días después de la defervescencia (Biggs et al., 2016; Hongo & Bloch, 2006) y tal vez más tiempo (p. ej., un total de 10 a 14 días) si hay compromiso del SNC.⁸¹ Durante el embarazo, la doxiciclina está contraindicada; Se ha informado de un tratamiento exitoso con rifampicina y puede ser una alternativa efectiva.

La terapia antibiótica preventiva para la infección por ehrlichial no está indicada para pacientes que han tenido picaduras de garrapatas recientes y no están enfermos. Evitar las picaduras de garrapatas y la eliminación inmediata de las garrapatas sigue siendo el enfoque de prevención definitivo. Las personas que viven en áreas endémicas deben usar ropa de colores claros durante las actividades al aire libre, lo que les permite ver las garrapatas que se arrastran. Los adultos que corren un alto riesgo de ser picados por garrapatas deben aplicar repelentes quimioprolácticos en la piel expuesta que evita que las garrapatas se adhieran mientras las repele.

Las personas deben inspeccionar cuidadosamente su cuerpo, cabello y ropa al regresar de áreas potencialmente infestadas de garrapatas y deben quitarse inmediatamente cualquier garrapata adherida. Los estudios han demostrado que puede ser necesario un período de 4 a 24 horas desde que las garrapatas infectadas se adhieren al huésped antes de que se produzca la transmisión efectiva de Ehrlichia y Anaplasma. Por lo tanto, la eliminación inmediata y completa de las garrapatas adheridas es fundamental para la prevención de la transmisión y la infección (Bakken & Dumler, 2006).

CONCLUSIONES

La descripción de este tipo de infecciones puede pasar desapercibido en pacientes con cuadros que pueden ser infra valorados o comportarse como una simuladora de otros procesos infecciosos.

Realmente es escasa la literatura reportada al respecto y más aun en el ámbito nacional solo se limita a casos descritos de forma aislada. No existen guías de manejo en el entorno nacional y se observa que los clínicos están muy poco familiarizados con este tipo de infecciones.

Los métodos diagnósticos son escasos y se requiere de personal altamente calificado para poder identificar este tipo de gérmenes intracelulares.

Destaca que las opciones terapéuticas son escasas y en el caso de ciertas poblaciones especiales se vuelve especialmente conflictivo. La prevención es la medida fundamental para evitar la aparición de cuadros por este tipo de gérmenes intracelulares.

LISTA DE REFERENCIAS

- Alcantara, V. E., Gallardo, E. G., Hong, C., & Walker, D. H. (2004). Typhus Group Rickettsiae Antibodies in Rural Mexico. *Emerging Infectious Diseases*, 10(3), 549–551. <https://doi.org/10.3201/eid1003.030438>
- Bakken, J. S. (1994). Human Granulocytic Ehrlichiosis in the Upper Midwest United States. *JAMA*, 272(3), 212. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520030054028>
- Bakken, J. S. (1996). Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 275(3), 199–205. <https://doi.org/10.1001/jama.275.3.199>
- Bakken, J. S., & Dumler, J. S. (2006). Clinical Diagnosis and Treatment of Human Granulocytotropic Anaplasmosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1078(1), 236–247. <https://doi.org/10.1196/annals.1374.042>

- Bakken, J. S., Goellner, P., van Etten, M., Boyle, D. Z., Swonger, O. L., Mattson, S., Dumler, J. S. (1998). Seroprevalence of Human Granulocytic Ehrlichiosis Among Permanent Residents of Northwestern Wisconsin. *Clinical Infectious Diseases*, 27(6), 1491–1492. <https://doi.org/10.1086/515048>
- Biggs, H. M., Behravesh, C. B., Bradley, K. K., Dahlgren, F. S., Drexler, N. A., Dumler, J. S., . . . Traeger, M. S. (2016). Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever and Other Spotted Fever Group Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis — United States. *MMWR. Recommendations and Reports*, 65(2), 1–44. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6502a1>
- Bitsaktsis, C., Huntington, J., & Winslow, G. (2004). Production of IFN- γ by CD4 T Cells Is Essential for Resolving Ehrlichia Infection. *The Journal of Immunology*, 172(11), 6894–6901. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.11.6894>
- Bouwman, L. I., de Zoete, M. R., Bleumink-Pluym, N. M. C., Flavell, R. A., & van Putten, J. P. M. (2014). Inflammasome Activation by *Campylobacter jejuni*. *The Journal of Immunology*, 193(9), 4548–4557. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400648>
- Brayton, K. A., Palmer, G. H., & Brown, W. C. (2006). Genomic and proteomic approaches to vaccine candidate identification for *Anaplasma marginale*. *Expert Review of Vaccines*, 5(1), 95–101. <https://doi.org/10.1586/14760584.5.1.95>
- Buller, R. S., Arens, M., Hmiel, S. P., Paddock, C. D., Sumner, J. W., Rikihisa, Y., . . . Storch, G. A. (1999). *Ehrlichia ewingii*, a Newly Recognized Agent of Human Ehrlichiosis. *New England Journal of Medicine*, 341(3), 148–155. <https://doi.org/10.1056/nejm199907153410303>
- Case, C. L., Kohler, L. J., Lima, J. B., Strowig, T., de Zoete, M. R., Flavell, R. A., . . . Roy, C. R. (2013). Caspase-11 stimulates rapid flagellin-independent pyroptosis in response to *Legionella pneumophila*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(5), 1851–1856. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211521110>
- Castillo, C. G., Eremeeva, M. E., Paskewitz, S. M., Sloan, L. M., Lee, X., Irwin, W. E., . . . Pritt, B. S. (2015). Detection of human pathogenic *Ehrlichia muris*-like agent in *Peromyscus leucopus*. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 6(2), 155–157. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2014.11.006>

- Chan, K., Marras, S. A., & Parveen, N. (2013). Sensitive multiplex PCR assay to differentiate Lyme spirochetes and emerging pathogens *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia microti*. *BMC Microbiology*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-295>
- Cheng, C., Nair, A. D. S., Indukuri, V. V., Gong, S., Felsheim, R. F., Jaworski, D., . . . Ganta, R. R. (2013). Targeted and Random Mutagenesis of *Ehrlichia chaffeensis* for the Identification of Genes Required for In vivo Infection. *PLoS Pathogens*, 9(2), e1003171. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003171>
- Cheng, Z., Kumagai, Y., Lin, M., Zhang, C., & Rikihisa, Y. (2006). Intra-leukocyte expression of two-component systems in *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophilum* and effects of the histidine kinase inhibitor closantel. *Cellular Microbiology*, 8(8), 1241–1252. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00704.x>
- Demma, L. J., Mcquiston, J. H., Krebs, J. W., Swerdlow, D. L., & Holman, R. C. (2005). Epidemiology Of Human Ehrlichiosis And Anaplasmosis In The United States, 2001–2002. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 73(2), 400–409. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2005.73.400>
- Deretic, V., Saitoh, T., & Akira, S. (2013). Autophagy in infection, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*, 13(10), 722–737. <https://doi.org/10.1038/nri3532>
- Doyle, C. K., Labruna, M. B., Breitschwerdt, E. B., Tang, Y. W., Corstvet, R. E., Hegarty, B. C., . . . McBride, J. W. (2005). Detection of Medically Important *Ehrlichia* by Quantitative Multicolor TaqMan Real-Time Polymerase Chain Reaction of the *dsb* Gene. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 7(4), 504–510. [https://doi.org/10.1016/s1525-1578\(10\)60581-8](https://doi.org/10.1016/s1525-1578(10)60581-8)
- Dumler, J. S. (2005). *Anaplasma* and *Ehrlichia* Infection. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1063(1), 361–373. <https://doi.org/10.1196/annals.1355.069>
- Dumler, J. S., Barbet, A. F., Bekker, C. P., Dasch, G. A., Palmer, G. H., Ray, S. C., . . . Rurangirwa, F. R. (2001). Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and

- «HGE agent» as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 51(6), 2145–2165. <https://doi.org/10.1099/00207713-51-6-2145>
- Dunning Hotopp, J. C., Lin, M., Madupu, R., Crabtree, J., Angiuoli, S. V., Eisen, J., . . . Tettelin, H. (2006). Comparative Genomics of Emerging Human Ehrlichiosis Agents. *PLoS Genetics*, 2(2), e21. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020021>
- Felek, S., Huang, H., & Rikihisa, Y. (2003). Sequence and Expression Analysis of virB9 of the Type IV Secretion System of *Ehrlichia canis* Strains in Ticks, Dogs, and Cultured Cells. *Infection and Immunity*, 71(10), 6063–6067. <https://doi.org/10.1128/iai.71.10.6063-6067.2003>
- Galvão, M. A. M., Dumler, J. S., Mafra, C. L., Calic, S. B., Chamone, C. B., Filho, G. C., . . . Walker, D. H. (2003). Fatal Spotted Fever Rickettsiosis, Minas Gerais, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, 9(11), 1402–1405. <https://doi.org/10.3201/eid0911.030193>
- Hongo, I., & Bloch, K. C. (2006). Ehrlichia infection of the central nervous system. *Current Treatment Options in Neurology*, 8(3), 179–184. <https://doi.org/10.1007/s11940-006-0008-8>
- Kanneganti, T. D. (2010). Central roles of NLRs and inflammasomes in viral infection. *Nature Reviews Immunology*, 10(10), 688–698. <https://doi.org/10.1038/nri2851>
- Kocianová, E., Košť'ánová, Z., Štefanidesová, K., Špitalská, E., Boldiš, V., Hučková, D., & Stanek, G. (2008). Serologic evidence of *Anaplasma phagocytophilum* infections in patients with a history of tick bite in central Slovakia. *Wiener klinische Wochenschrift*, 120(13–14), 427–431. <https://doi.org/10.1007/s00508-008-1000-y>
- Luo, T., Zhang, X., Nicholson, W. L., Zhu, B., & McBride, J. W. (2010). Molecular Characterization of Antibody Epitopes of *Ehrlichia chaffeensis* Ankyrin Protein 200 and Tandem Repeat Protein 47 and Evaluation of Synthetic Immunodeterminants for Serodiagnosis of Human Monocytotropic Ehrlichiosis. *Clinical and Vaccine Immunology*, 17(1), 87–97. <https://doi.org/10.1128/cvi.00331-09>
- Lupfer, C., & Kanneganti, T. D. (2013). The expanding role of NLRs in antiviral immunity. *Immunological Reviews*, 255(1), 13–24. <https://doi.org/10.1111/imr.12089>

- Olano, J. P., Hogrefe, W., Seaton, B., & Walker, D. H. (2003). Clinical Manifestations, Epidemiology, and Laboratory Diagnosis of Human Monocytotropic Ehrlichiosis in a Commercial Laboratory Setting. *Clinical and Vaccine Immunology*, 10(5), 891–896. <https://doi.org/10.1128/cdli.10.5.891-896.2003>
- Paddock, C., Folk, S., Shore, G., Machado, L., Huycke, M., Slater, L., . . . Childs, J. (2001). Infections with *Ehrlichia chaffeensis* and *Ehrlichia ewingii* in Persons Coinfected with Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases*, 33(9), 1586–1594. <https://doi.org/10.1086/323981>
- Pritt, B. S., Sloan, L. M., Johnson, D. K. H., Munderloh, U. G., Paskewitz, S. M., McElroy, K. M., . . . Ereemeeva, M. E. (2011). Emergence of a New Pathogenic *Ehrlichia* Species, Wisconsin and Minnesota, 2009. *New England Journal of Medicine*, 365(5), 422–429. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1010493>
- Rikihisa, Y. (2010). Molecular events involved in cellular invasion by *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophilum*. *Veterinary Parasitology*, 167(2–4), 155–166. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.09.017>
- Saito, T. B., Thirumalapura, N. R., Shelite, T. R., Rockx-Brouwer, D., Popov, V. L., & Walker, D. H. (2014). An Animal Model of a Newly Emerging Human Ehrlichiosis. *Journal of Infectious Diseases*, 211(3), 452–461. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu372>
- Saito, T. B., & Walker, D. H. (2015). A Tick Vector Transmission Model of Monocytotropic Ehrlichiosis. *Journal of Infectious Diseases*, 212(6), 968–977. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv134>
- Schutze, G. E., Buckingham, S. C., Marshall, G. S., Woods, C. R., Jackson, M. A., Patterson, L. E., & Jacobs, R. F. (2007). Human Monocytic Ehrlichiosis in Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 26(6), 475–479. <https://doi.org/10.1097/inf.0b013e318042b66c>
- Unver, A., Rikihisa, Y., Karaman, M., & Ozen, H. (2009). An acute severe ehrlichiosis in a dog experimentally infected with a new virulent strain of *Ehrlichia canis*. *Clinical Microbiology and Infection*, 15, 59–61. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02634.x>
- Wang, X., Shaw, D. K., Hammond, H. L., Sutterwala, F. S., Rayamajhi, M., Shirey, K. A., . . . Pedra, J. H. F. (2016). The Prostaglandin E2-EP3 Receptor Axis Regulates *Anaplasma phagocytophilum*-Mediated NLRC4 Inflammasome Activation. *PLOS Pathogens*, 12(8), e1005803. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005803>

- Wormser, G. P., Dattwyler, R. J., Shapiro, E. D., Halperin, J. J., Steere, A. C., Klemperer, M. S., . . . Nadelman, R. B. (2006). The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 43(9), 1089–1134. <https://doi.org/10.1086/508667>
- Yang, Q., Stevenson, H. L., Scott, M. J., & Ismail, N. (2015). Type I Interferon Contributes to Noncanonical Inflammasome Activation, Mediates Immunopathology, and Impairs Protective Immunity during Fatal Infection with Lipopolysaccharide-Negative *Ehrlichiae*. *The American Journal of Pathology*, 185(2), 446–461. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.10.005>
- Zhang, J. Z., Popov, V. L., Gao, S., Walker, D. H., & Yu, X. J. (2007). The developmental cycle of *Ehrlichia chaffeensis* in vertebrate cells. *Cellular Microbiology*, 9(3), 610–618. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00812.x>