

Estrategia de Ehrlichia Chaffeensis para Evitar el Mecanismo de Defensa Celular en Ehrlichiosis Monocítica Humana

Nayelli Delgado Arellano¹

nayellidelgado@uagro.mx

<https://orcid.org/0009-0009-8953-7704>

Universidad Autónoma de Guerrero

Facultad de Medicina Veterinaria

y Zootecnia No.1

Laboratorio de Hematología y Bioquímica Clínica

José Bernardo Hernández Jiménez

josehernandezj88@dgetaycm.sems.gob.mx

<https://orcid.org/0009-0008-4701-8546>

Dirección General de Educación Tecnológica

Agropecuaria y Ciencias del Mar

Centro de Bachillerato

Tecnológico Agropecuario No. 288

RESUMEN

Introducción. Existen diferentes vectores en la transmisión de enfermedades en los animales y el humano; después de los mosquitos, las garrapatas son el segundo vector, los cuales son motivo de preocupación para la salud pública, por su morbilidad y mortalidad en seres humanos alrededor del mundo. Por ejemplo la Ehrlichiosis monocítica la pueden padecer tanto perros como humanos, transmitida por Ehrlichia canis y Ehrlichia chaffeensis, es una bacteria Gram negativa obligatoria intracelular. Estas son transmitidas por dos especies de garrapatas: Rhipicephalus sanguineus vector de la Ehrlichia canis y Amblyomma americanum para E.Chaffeensis quien origina Ehrlichiosis Monocítica Humana la cual es una enfermedad infecciosa febril emergente transmitida por la mordedura de garrapatas y latentemente mortal. **Objetivo.** Describir la enfermedad, mecanismo de transmisión y la estrategia principal de Ehrlichia chaffeensis para evitar el mecanismo de defensa en leucocitos causado en Ehrlichiosis Monocítica Humana. **Metodología:** Revisión descriptiva por medio de una búsqueda en la literatura en diversas bases de datos Google Académico, PubMed, SciELO, Redalyc, utilizando los términos “Ehrlichiosis Monocítica Humana”, “Ehrlichia Chaffeensis”. **Resultados y conclusión:** se revisaron y consultaron artículos científicos, encontrando la estrategia de Ehrlichia Chaffeensis, distribución, mecanismo de transmisión, patogenia, cuadro clínico y diagnóstico de la Ehrlichiosis Monocítica Humana.

Palabras clave: mosquitos; garrapatas; infecciosa; vectores.

¹ Autor principal

Correspondencia: nayellidelgado@uagro.mx

Ehrlichia Chaffeensis Strategy to Avoid the Cellular Defense Mechanism in Human Monocytic Ehrlichiosis

ABSTRACT

Introduction. There are different vectors in the transmission of diseases in animals and humans; After mosquitoes, ticks are the second vector, which are of concern for public health, due to their morbidity and mortality in humans around the world. For example, monocytic Ehrlichiosis can be suffered by both dogs and humans, transmitted by Ehrlichia canis and Ehrlichia chaffeensis is an obligatory intracellular Gram-negative bacteria. These are transmitted by two species of ticks: Rhipicephalus sanguineus, vector of Ehrlichia canis, and Amblyomma americanum for E. Chaffeensis, which causes Human Monocytic Ehrlichiosis, which is an emerging febrile infectious disease transmitted by tick bites and latently fatal. **Aim.** Describe the disease, transmission mechanism and the main strategy of Ehrlichia chaffeensis to avoid the defense mechanism in leukocytes caused in Human Monocytic Ehrlichiosis. **Methodology.** Descriptive review through a literature search in various databases Google Scholar, PubMed, SciELO, Redalyc, using the terms “Human Monocytic Ehrlichiosis”, “Ehrlichia Chaffeensis”. **Results and conclusion.** scientific articles were reviewed and consulted, finding the Ehrlichia Chaffeensis strategy, distribution, transmission mechanism, pathogenesis, clinical picture and diagnosis of Human Monocytic Ehrlichiosis.

Keywords: *mosquitos; garrapatas; infecciosa; vectores.*

*Artículo recibido 20 agosto 2023
Aceptado para publicación: 25 setiembre 2023*

INTRODUCCIÓN

Desde principios del Siglo XX los mosquitos y las garrapatas son el primer y segundo vector respectivamente en la transmisión de enfermedades en los animales y el humano. Son parásitos obligados que pueden transmitir diversos patógenos, tales como bacterias, espiroquetas, rickettsias, protozoarios, virus, nematodos y toxinas. Entre las enfermedades más comunes transmitidas al hombre se encuentran la enfermedad de Lyme, Ehrliquiosis, Babesiosis, Fiebre de las Montañas Rocosas, fiebre de la garrapata de Colorado, tularemia, fiebre Q, parálisis por garrapata, fiebre botonosa y encefalitis por garrapata. Además, pueden propiciar infecciones secundarias y reacciones alérgicas a la proteína de la saliva que producen.

En el país contamos con zonas tropicales y húmedas que son las condiciones ambientales favorables que se necesitan para el desarrollo de los parásitos antes mencionados, cabe considerar que es favorable para la aparición de varias enfermedades que facilitan su difusión. Las garrapatas que viven en zonas tropicales y subtropicales, transmiten al perro y humano la enfermedad de: *Ehrlichiosis canina* y *Ehrlichiosis humana* respectivamente.

El género *Ehrlichia* está conformado por *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia ewingii*, *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia muris* y *Ehrlichia ruminantum* y fue propuesto en honor al microbiólogo alemán Paul Ehrlich, que la describió por primera vez en Estados Unidos en 1945. Enfatizando que los principales portadores son perros, gatos, ganado vacuno y caballos.

Esta enfermedad fue descrita en el año 1935 en Argelia, a partir de experimentos realizados con perros. Después de la primera descripción en Argelia en 1935, Ehrliquia se registró en numerosas áreas en todo el mundo, con frecuencias más altas en las regiones tropicales y subtropicales, donde la mayor incidencia de casos ocurre entre abril y septiembre. La Ehrlichiosis monocítica que padecen tanto perros como humanos; es causada por *Ehrlichia canis* y *Ehrlichia chaffeensis*, respectivamente. Estas son transmitidas por dos especies de garrapatas: *Rhipicephalus sanguineus* o garrapata parda del perro vector de la *E. canis* y *Amblyoma americanum* para la *E. chaffeensis*. Esta enfermedad se manifiesta después de un periodo de incubación de 12 a 14 días, produciendo síntomas similares a la gripe o enfermedades tropicales como: fiebre, cefalea, anorexia, vómitos y mialgia. Es frecuente la aparición de leucopenia, trombocitopenia y enzimas hepáticas

anormales, seguidas de lesiones pulmonares y renales, convulsiones y coma, pero rara vez es mortal.

Los perros en la actualidad tienen un papel importante en la transmisión de infecciones por parásitos, virus, bacterias y hongos, debido a que están en contacto directo con el humano. La *Ehrlichiosis* es transmitida por las garrapatas que han ingerido sangre de un animal infectado, de esta forma las secreciones salivales de la garrapata contaminan el área de alimentación en el hospedero susceptible, ocasionando el pasaje del microorganismo vía mecánica. Una vez que llega al torrente sanguíneo, *Ehrlichia* se multiplica en células mononucleares circulantes, las células infectadas son transportadas vía sanguínea a otros órganos, especialmente pulmones, riñones y meninges produciendo una serie de alteraciones fundamentalmente en la red vascular y el cuadro hematológico. 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.

Teniendo en cuenta los antecedentes y la motivación que ha despertado, por sus características que presenta en nuestro medio esta enfermedad, se ha visto la necesidad de realizar esta revisión con el objetivo de describir la enfermedad, mecanismo de transmisión y la estrategia principal de *Ehrlichia chaffeensis* para evitar el mecanismo de defensa celular originada en Ehrlichiosis Monocítica Humana.

Historia y Distribución de la Ehrlichiosis Monocítica Humana

En 1953 fue detectado el primer agente ehrlichial en humanos en Japón por Misao y Kobayashi, al cual se le otorgo el nombre de *Ehrlichia sennetsu*. El síndrome producido por este agente fue llamado fiebre de Sennetsu, el cual es semejante a la mononucleosis. Esta especie se encuentra filogenéticamente relacionada con *Ehrlichia risticii*, causante de la fiebre equina del Potomac y de algunas infecciones en perros.

En 1986, la ehrlichiosis humana fue diagnosticada por primera vez fuera de Asia, en los Estados Unidos, en un paciente con sintomatología compatible con Fiebre de las Montañas Rocosas. Este paciente fue negativo serológicamente a *Rickettsia rickettsii* y dos semanas antes había estado en Arkansas expuesto a picaduras de garrapatas, se le realizó un análisis y se evidenció la presencia

de un agente muy relacionado con *Ehrlichia canis* (*E. canis*); mientras que en 1990, con motivo de prácticas militares que realizaban en Fuerte Chaffee, Arkansas Occidental, quince miembros de la Guardia Nacional del Estado de Iowa presentaron síntomas parecidos a una rickettsiosis humana transmitida por garrapatas, denominada Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas; los organismos causantes fueron aislados e identificados como una nueva especie de *Ehrlichia*, a la que se denominó *Ehrlichia chaffeensis* (*E. chaffeensis*), la cual es capaz de infectar a los perros de manera natural y dar lugar a una enfermedad grave, serológicamente indistinguible de la causada por *E. canis* o *Ehrlichia ewingii* (*E. ewingii*).

Evidentemente, en el año 2006, en una clínica en el estado de Lara, Venezuela, 20 pacientes con signos clínicos relacionados de ehrlichiosis, fueron estudiados, detectando los siguientes resultados: 30% de los pacientes fueron positivos para *E. canis*, mediante PCR utilizando el gen ARNr 16S. Al compararlas con las cepas de EE.UU, las secuencias genéticas del ARNr 16S de los seis pacientes tuvieron la misma mutación presente en la cepa de *E. canis* causante de la ehrlichiosis humana previamente aislada de un humano asintomático debido a que presentan una similitud de al menos 97.7%. Además este estudio es el primer reporte de infección por *E. canis* en pacientes humanos con signos clínicos de Ehrlichiosis Monocítica Humana (HME).

Esta infección ha sido reportada en Norteamérica, Asia y Europa; sin embargo, se ha encontrado también evidencia serológica en países tropicales de América donde ha sido reportada en áreas endémicas que describen casos de Ehrlichiosis en humanos y caninos de países como: Brasil¹⁶, Chile¹², Costa Rica¹⁵, Colombia²⁻⁵⁻⁹⁻¹⁰, Cuba¹⁷, México⁸, Paraguay³, Perú⁶, Venezuela.

La EMH fue reportada por primera vez en México en la Península de Yucatán en 1999. En México, en el año 2003, Ochoa Núñez realizó un estudio buscando *E. canis* en perros, y encontró hasta un 33% de perros enfermos con cuadros febriles, lo cual nos hace pensar que muchos casos no son diagnosticados⁸.

En agosto del 2013, una mujer 31 años del Estado de México, fue hospitalizada debido a que presentaba manifestaciones clínicas de la enfermedad (leucopenia, anemia, trombocitopenia, concentraciones elevadas de transaminasas y hepatoesplenomegalia). La paciente estuvo hospitalizada por 32 días con el tratamiento recomendado doxiciclina, lamentablemente no

reaccionando al tratamiento, ya que presentaba problemas respiratorios y las anormalidades hematológicas persistieron ocasionando la muerte¹⁸⁻¹⁹. Algunos autores consideran una triada mortal la leucopenia, trombocitopenia y concentraciones elevadas de transaminasas, acompañado de un salpullido característico de la enfermedad en pacientes con HME.

La ehrlichiosis es una enfermedad infecciosa producida por bacterias género *Ehrlichia* de la familia Anaplasmataceae los cuales afectan a los animales e incluso, al humano (Tabla N°1)¹², son Gram negativas intracelulares obligadas de tipo pleomórficas y con frecuencia esferoide u ovoide, transmitida a los humanos a través de la picadura de garrapatas infectadas.

Tabla 1
Especies ehrlichiales que infectan personas y animales domésticos.

Espece enfermedad es	Distribución geográfica	Vector	Leucocitos infectados	Hospeder o infectado en forma natural	Hospedero infectado experimentalmente
Monocítica					
E. canis (Erlchiosis Monocítica canina)	Mundial, tropical y templado	Rhipicephalus sanguineus	Células mononucleares, linfocitos	canidae	ninguno
E. chaffeensis (erlichiosis monocítica humana)	EUA (principalmente el sur)	Amblyomma americanum, Dermacentor variabilis	Células mononucleares, neutrófilos, linfocitos	Humanos, perros, venados	Perro, venado de cola blanca, ratones de pata blanca

Tomado y modificado de Dumler *et. al.*, 2001.

E. chaffeensis, agente responsable de la EMH¹¹, las células principales como sitio blanco de *E. chaffeensis* son monocitos y macrófagos, que están equipados profesionalmente para fagocitar con una variedad de microbicidas dependiente e independientes de oxígeno.

E. chaffeensis tiene como vector la garrapata *Amblyoma americanum*³, mediante transfusiones sanguíneas de un individuo afectado a otro susceptible¹², y causa una gran gama de síntomas, los cuales van desde ser muy leves hasta causar la muerte¹⁸⁻¹⁹. Esta transmisión vectorial hace que la

prevalencia de la infección depende de la distribución geográfica de su vector. Puede infectar tanto a perros como a humanos

En la EMH la magnitud de la enfermedad dependerá de tres factores fundamentales: los vectores, los reservorios y los hospederos vertebrados. Las regiones geográficas están determinadas por la presencia de garrapatas vectores competentes y hospederos reservorios, tales como: *Amblyomma americanum* (garrapata de la estrella solitaria) y *Odocoileus virginianus* (venado de cola blanca). El venado de cola blanca, *Odocoileus virginianus*, es persistentemente bacterémico pero no desarrolla signos clínicos de infección. Los humanos son considerados como hospederos accidentales para *E. chaffeensis*²²⁻²³.

La EMH ha sido reportada como una enfermedad zoonótica emergente y se han reportado múltiples casos alrededor del mundo. Se debe considerar que el cuadro clínico puede variar de asintomático a fatal. Por otro lado, se debe indagar que la EMH causada por *E. chaffeensis* es considerada la más grave.

Clasificación Taxonómica

En 2001 Dumler y colaboradores llevaron a cabo una reorganización de los géneros *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Cowdria*, *Neorickettsia* y *Wolbachia*, que previamente habían sido clasificados en base a sus características morfológicas, ecológicas, epidemiológicas y clínicas.

En la nueva clasificación taxonómica se emplearon análisis genéticos basados en la similitud del RNA ribosómico, del *groESL heat shock operon* y de genes que codifican proteínas de superficie, quedando finalmente la familia Anaplasmataceae dividida en tres genogrupos o géneros: *Ehrlichia*, *Anaplasma* y *Neorickettsia* (Figura N°1)²⁴, cuyos miembros producen, por lo general, una elevada reacción antigénica cruzada entre especies de un mismo genogrupo.

Figura N° 1

Taxonomía actual de Ehrlichia basada en Dumler *et. al.*, 2001

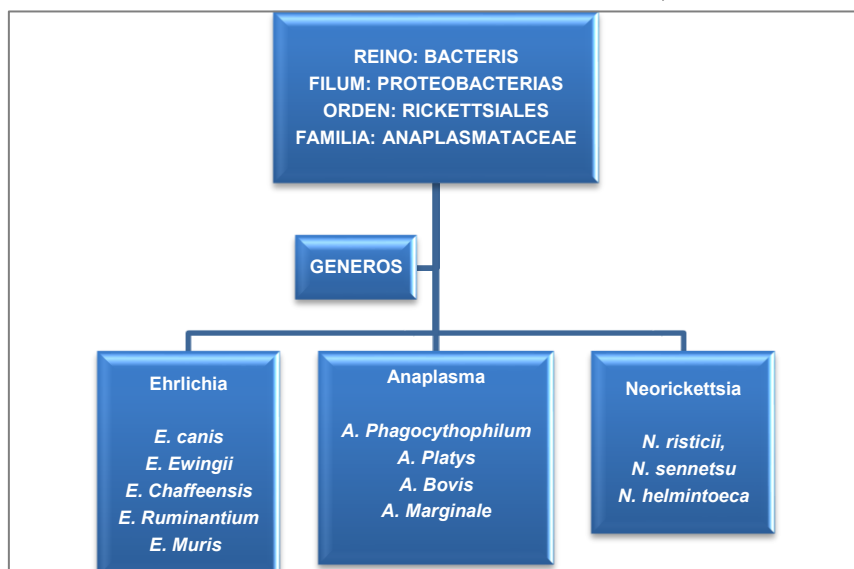


Tabla N°2

Taxonomía de la garrapata *Amblyomma Americanum*

Phylum:	<i>Anthropoda</i>
Clase:	<i>Arácnida</i>
Subclase	<i>Euarachnida</i>
Orden:	<i>Acarina</i>
Suborden:	<i>Ixodoidea</i>
Familia:	<i>Ixodidea</i>
Género:	<i>Amblyomma</i>
Especie:	<i>Americanum</i>

Tabla N°3

Características de la garrapata *Amblyomma Americanum*²

Puesta de la hembra	4000 huevos aproximadamente
Eclosión de los huevos	17 – 30 días o más
Nutrición de la larva	2 – 6 días
Muda de la larva	5 – 23 días
Nutrición de la ninfa	4 – 9 días
Muda de la ninfa	11 – 73 días
Nutrición del hembra	6 – 21 días
Supervivencia de la larvas no alimentadas	+ de 8.5 meses
Supervivencia de la ninfa no alimentadas	+ de 6 meses
Supervivencia de adultos no alimentados	+ 19 meses

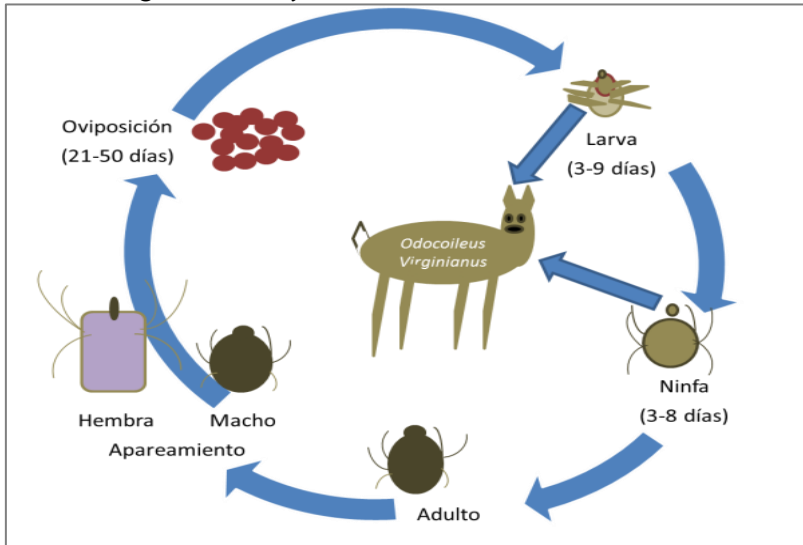
Mecanismo de transmisión

El ciclo biológico de *Amblyomma americanum* establecido en la transmisión de *E. chaffeensis* es similar al de otras especies de garrapatas, en la cual, las larvas no infectadas obtienen sangre de reservorios vertebrados bacterémicos (por ejemplo, venado de cola blanca), se infectan y mantienen las ehrlichias hasta el estadio de ninfa. Las ninfas infectadas pueden transmitir *E. chaffeensis* a hospederos reservorios susceptibles (otros venados, lobos, coyotes) o a hospederos accidentales como el hombre, durante la adquisición de la sangre²². Las garrapatas adultas infectadas que han adquirido las ehrlichias por transmisión transestadial, no transovárica de estadios ninfales infectados o por medio de la adquisición de sangre de venados infectados durante la picadura de ninfas no infectadas, pueden transmitir *E. chaffeensis*.

Las formas ninfales y adultas de *Amblyomma americanum* son más activas durante los meses de abril a junio. Las cabras domésticas pueden servir como hospederos en todas las etapas del ciclo de vida de *Amblyomma americanum*²⁸. Los caninos domésticos son potencialmente reservorios más importantes para cualquier patógeno zoonótico que afecta a los seres humanos debido a la magnitud de su población, su frecuente presencia, su estilo habitual de vida que le dan acceso a lugares infestados de garrapatas, y su proximidad a los seres humanos (Figura N° 2).

La garrapata obtiene el agente al alimentarse de animales que presentan la fase aguda del padecimiento y tal vez en la fase subclínica. De este modo estudios han confirmado que una garrapata adulta puede sobrevivir de 155 a 568 días sin alimentarse y que tiene la capacidad de contagiar el agente hasta 155 días post infección²⁸⁻²⁹.

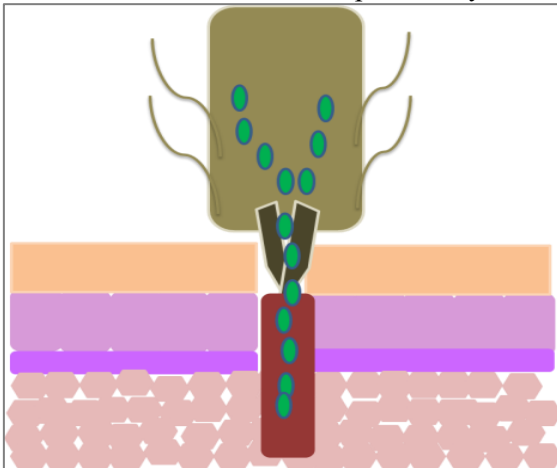
Figura 2
Ciclo Biológico de *Amblyoma Americanum*,



Elaboración propia, 2023

Los microorganismos presentes en la saliva del artrópodo pasan al torrente sanguíneo del huésped y se reproduce en las células sanguíneas hasta formar las mórulas. Después de la desintegración de la mórula se liberan nuevos cuerpos elementales que invaden nuevas células sanguíneas. La infección internamente del animal se dispersa vía sanguínea o linfática en las células mononucleares infectadas, alcanzando a otros sistemas orgánicos como hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos donde se multiplican (Figura N° 3).

Figura N° 3
Transmisión de *E. Chaffensis* por *Amblyoma Americanum*



Elaboración propia, 2023

En las garrapatas, *E. chaffeensis* se multiplica en el interior de los hemocitos y de las células de las glándulas salivares; así también, pueden entrar en la pared del tracto digestivo, concretamente en el epitelio del intestino medio.

El venado de cola blanca (*Odocoileus virginianus*) es la única especie vertebrada encontrada como hospedero completo y suficiente para mantener el ciclo de transmisión de *E. chaffeensis*²², debido a que esta especie es la fuente más importante de sangre para las garrapatas adultas y estadios juveniles de *A. americanum*³¹. Pero se ha aislado a la bacteria de muchas otras especies, incluyendo a cabras, ovejas, caninos domésticos, coyotes, conejos silvestres, zorros rojos, mapaches, zarigüeyas y aves migratorias

Patogénesis e Inmunidad

Una vez transmitida a los humanos, *E. chaffeensis* tiene la asombrosa destreza para tomar a las células inmunes de defensa de primera línea como sus sitios especiales de permanencia. Las células más infectadas son los monocitos pero también se han observado en linfocitos, linfocitos atípicos, promielocitos, metamielocitos, neutrófilos en banda y segmentados. Estas bacterias luego se replican en las inclusiones unidas a la membrana en el citoplasma del hospedero formando las mórulas. La célula infectada contiene típicamente 1 a 2 mórulas pero se pueden encontrar hasta 15 en pacientes inmunosuprimidos.

Cambios Moleculares que Ocurren Durante la Internalización y Creación del Compartimento Replicativo

La entrada de *E. chaffeensis* a las células anfitrionas es independiente de microfilamentos, es decir, no entra por fagocitosis, pero si es dependiente de actividad de transglutaminasas, las cuales son inevitables para que ocurra una endocitosis mediada por receptores. Un incremento del Calcio libre (Ca^{2+}) en el citoplasma del hospedero es esencial para que la bacteria pueda entrar en los monocitos y macrófagos. Esta bacteria induce el incremento de (Ca^{2+}) y a través de los siguientes eventos de señalamiento: entrecruzamiento de proteínas por transglutaminasas, fosforilación de tirosinas, activación de la fosfolipasa C gamma 2 (PLC- γ 2) y la producción de Inositol Trifosfato (IP3)³³.

La endocitosis mediada por caveolas o balsas lipídicas es un sistema de vesículas traficantes que sobrepasan las vías de los fagolisosomas, y por lo tanto es utilizada por una gran variedad de microorganismos patógenos que entran a las células del hospedero. La entrada de *E. chaffeensis* involucra a este sistema.

Las balsas lipídicas son microambientes lipídicos especializados en las superficies celulares. Éstos son ricos en colesterol, proteínas ancladas al glicosilfosfatidilinositol (GAPs), gangliósidos de glicoesfingolípidos (GMI), y diversos tipos de proteínas de membrana involucradas en transducción de señales como receptores, transductores de señales y transportadores de membrana.

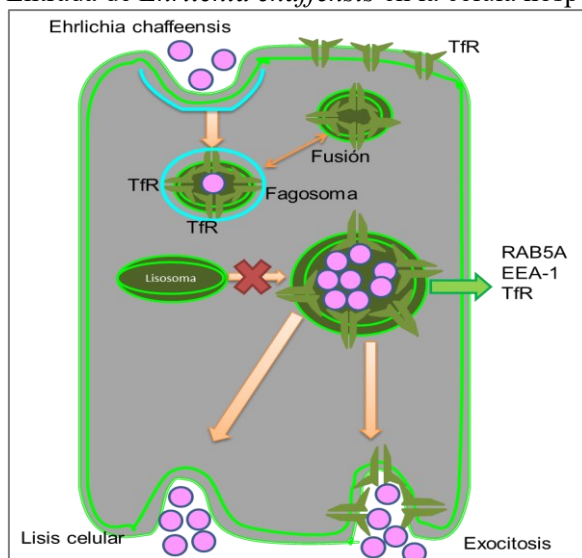
Los GAPs se requieren para la internalización de *E. chaffeensis*. Mientras que la clatrina, una proteína involucrada en la endocitosis, nunca ha sido asociada a la internalización de esta bacteria. La caveolina-1 y las proteínas fosforiladoras de tirosina, incluyendo a la PLC- γ 2, están localizadas junto con las inclusiones replicadoras tempranas y tardías de *E. chaffeensis*.

Es muy probable, que la unión de *E. chaffeensis* a receptores no identificados activen algunos receptores de tirosina quinasas, éstas a su vez fosforilan proteínas en caveolas. PLC- γ 2 es una de las proteínas que se encuentra en las células hospederas contagiadas por *E. chaffeensis*, que son rápidamente fosforiladas por tirosinas. Así mismo, el sustrato de PLC- γ 2, el 4.5-bifosfato de fosfatidilinositol (PIP₂), es además rico en caveolas. Las caveolas pueden facilitar la acción enzimática de PLC- γ 2, lo que conlleva a un incremento en los niveles intracelulares de Ca²⁺, el cual es esencial para la infección bacterial.

Los monocitos eliminan microorganismos a través de mecanismos dependientes de oxígeno, por ejemplo, en la fusión de fagosomas que contienen bacterias, gránulos, péptidos antimicrobiales (como defensinas o lisosomas) y enzimas hidrolíticas de lisosomas, o a través del secuestro de nutrientes vitales (como el hierro). *E. chaffeensis* modula el tráfico de vesículas para evitar que lleguen a los lisosomas. Esta modulación es esencial, ya que estas bacterias residen exclusivamente en fagocitos con abundantes lisosomas. Además, estas bacterias son susceptibles a enzimas lisosomales y pH ácido.

Sus inclusiones replicativas de *E. chaffeensis* son endosomas tempranos que no llegan a madurar a endosomas tardíos³³. Se ha observado que la invasina activadora de entrada de Ehrlichia (EtpE) participa en la adhesión y entrada a las células de mamíferos. Esta proteína de membrana se une al glicosilfosfatidilinositol (GPI) unido a proteínas dentro de las caveolas en la superficie celular del monocito⁷. Se ha observado que después de la internalización *E. chaffeensis* queda contenida en vacuolas que se convierten en los endosomas tempranos expresando las proteínas Rab5A (se encuentra en fagosomas nacientes y endosomas tempranos que carecen de la capacidad microbicida necesaria para matar patógenos; esto requiere una maduración posterior a endosomas tardíos y posterior fusión con lisosomas)³⁴ y el antígeno 1 endosomal temprano (EEA1), se acumula transferrina y el receptor de la transferrina (RTr), el cual durante el desarrollo del endosoma temprano contribuye a adquirir hierro de la célula hospedadora. En etapas más tardías desaparece EEA1, aparece Rab7, se mantiene Rab5A, los RTr y faltan las proteínas lisosomales, indicando que las inclusiones se encuentran en las etapas finales del endosoma (Figura N° 4). Este proceso tiene como objetivo escapar de la fusión con los lisosomas.

Figura N° 4
Entrada de *Ehrlichia chaffeensis* en la célula hospedera,.



E. chaffeensis se replica en un compartimento unido a la membrana que se asemeja a un endosoma temprano, ya que contiene EEA1, Rab5A y receptor de transferrina, pero no de marcadores lisosomales.

El hierro es un nutriente muy dependiente para la persistencia de esta bacteria. Las inclusiones replicativas de *E. chaffeensis* acumulan receptores de transferrina y tienen acceso a la piscina de hierro lábil. En la fase temprana de la infección *E. chaffeensis* probablemente mata al monocito por el vaciamiento del hierro disponible del citoplasma derivado de transferrina.

E. chaffeensis ha adoptado dos estrategias para evadir el mecanismo de defensa innata por los fagocitos:

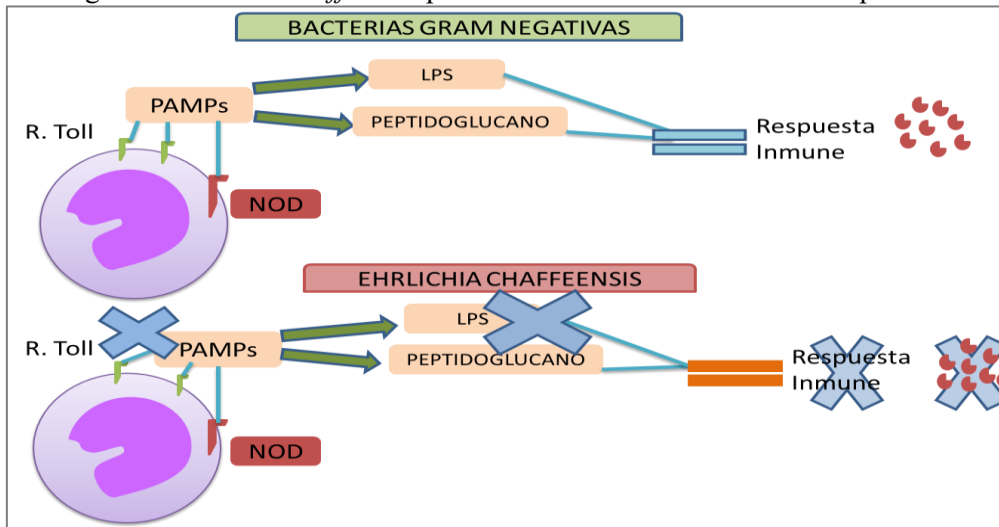
1) Los monocitos-macrófagos y neutrófilos expresan en su membrana receptores de reconocimiento de patrones como los receptores tipo Toll y en su citoplasma se encuentra el receptor dominio de oligomerización unido a nucleótido (NOD). Estos receptores reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PMAPs) como el lipopolisacárido (LPS) y el peptidoglicano. Estas uniones inducen una respuesta por parte de la inmunidad innata de la célula, con la constante eliminación del patógeno.

Los hemocitos de las garrapatas además reconocen los PMAPs y se activa la inmunidad innata de los vectores para eliminar los microorganismos.

Estudios realizados con *E. chaffeensis* y *E. phagocytophilum* han manifestado que a diferencia de *Rickettsia* spp. y de la mayoría de las bacterias Gram negativas, no presentan los genes que codifican el LPS y el peptidoglicano en la pared celular, por lo que estas bacterias incorporan el colesterol procedente de las membranas de las células huésped para avalar la integridad de su membrana. La ventaja de no poseer LPS y peptidoglicano es que inhibe la unión de estos ligandos a los receptores, por lo que tanto los leucocitos hospedadores como los hemocitos de las garrapatas no se activan para destruir al microorganismo. La pérdida de estos genes en *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* ha facilitado la adaptación de estas bacterias a las células leucocíticas y las de la garrapata vector.

Figura N° 5

Estrategia de *Ehrlichia Chaffeensis* para evitar el mecanismo de defensa por monocitos



Elaboración propia, 2023.

La generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno, por el complejo fagocítico NADPH oxidasa (NOX₂) tras el encuentro de patógenos es un clásico mecanismo de defensa antimicrobiana dependiente del oxígeno de los fagocitos. El anión superóxido (O₂⁻) sirve como material de partida para la producción de poderosos microbicidas incluido ROS, el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), halógenos oxidados, radicales hidroxilo y oxígeno. *E. chaffeensis* aislado es bastante sensible a ROS y pierde su infectividad con la exposición a este.

2) *E. chaffeensis* al carecer de lipopolisacárido y peptidoglicano, que típicamente activan el NOX₂ complejo fagocítico de monocitos humanos. Por lo tanto, la supresión de la producción de ROS es otra de las estrategias adoptada por *E. chaffeensis* para evitar este mecanismo de defensa innata por monocitos. Además, *E. chaffeensis* bloquea activamente el O₂, por lo que no ensambla el complejo NOX₂ en su membrana.

Si bien *E. chaffeensis* muere fácilmente al exponerse a ROS, parece crucial que las bacterias entren en las células de manera sigilosa sin activar la célula y así evitar la inducción de la generación de ROS. Sin embargo *E. chaffeensis* bloquea la activación del complejo NOX₂ dentro de los 30 minutos de coincubación en monocitos humanos:

Debido a que no se ha encontrado actividades de endotoxinas o exotoxinas durante la infección de *E. chaffeensis*, las citoquinas pro-inflamatorias del hospedero son consideradas las responsables de los cambios patológicos y de los signos clínicos de la EMH. Ya que el LPS no es detectable en esta bacteria, menciona que hicieron experimentos para saber cómo y cuáles son los componentes de esta bacteria para inducir la expresión de citoquinas, y encontraron que parece ser que un residuo de carbohidrato del microorganismo es el responsable de la generación de IL-1 β , IL-8, e IL-10 por los monocitos humanos a las 24 horas de establecida la bacteria. Además, ellos encontraron que la bacteria no inducía la producción de TNF- α , IL-6, lo que significa que esto podría retardar el desarrollo del sistema inmune protector y por lo tanto ayuda a que la bacteria se establezca en macrófagos

En los procesos de adhesión, internalización, proliferación, exocitosis y propagación intracelular de *Ehrlichia spp.* con la intervención de varias vías de señalización destacan con la adquisición de nutrientes, evasión lisosomal y la inhibición de la apoptosis de la célula huésped. La infección se disemina vía sanguínea o linfática dentro de las células mononucleares infectadas, llegando a otros sistemas orgánicos como hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos donde se multiplican

Cuadro clínico

Una a dos semanas (9 días en promedio) tras la exposición a garrapatas infectadas, las personas experimentan una fase prodrómica caracterizada por malasia, dolor lumbar o síntomas gastrointestinales, o pueden desarrollar súbitamente fiebre (>39°C). Es muy probable que las personas con EMH busquen atención médica a los 3 a 4 días tras el comienzo de los síntomas, y los signos clínicos frecuentemente incluyen fiebre (en más del 95% de los enfermos), dolor de cabeza (en el 60-75% de los enfermos), mialgias (en el 40-60% de los enfermos), náuseas (40-50% de los enfermos), artralgias (30-35% de los enfermos) y malestar general (en el 30-80% de los enfermos)

Durante el curso de la enfermedad, se desarrollan otras manifestaciones multisistémicas en aproximadamente 10-40% de los afectados con EMH. Estas manifestaciones incluyen tos, faringitis, linfadenopatía, diarreas, vómitos, dolor abdominal, y cambios en el estado mental. En

menor frecuencia se ha reportado conjuntivitis, disuria y edema periférico. El 30-40% aproximadamente de personas con EMH reporta tener sarpullido o “rash”, pero éste es más común entre adultos infectados con VIH y puede ocurrir en los dos tercios de los niños enfermos

Diagnóstico

Para el diagnóstico de la ehrlichiosis se emplean diversas técnicas laboratoriales que incluyen: la identificación de mórulas o cuerpos de inclusión en frotis sanguíneos y la detección de anticuerpos mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI). Recientemente se ha incrementado el uso de técnicas moleculares tales como la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) debido a su alta sensibilidad y especificidad. La secuenciación y el aislamiento primario en cultivo celular son otras técnicas empleadas en casos importantes y generalmente para fines de investigación

La técnica más simple, rápido y económico para descubrir la bacteria, es la visualización de la mórula en células de sangre periférica; en efecto, es también la técnica menos sensible e inespecífica, debido a que no se detectarán bajas cantidades circulantes de bacterias en sangre, y en ocasiones, es posible encontrar inclusiones no relacionadas a *Ehrlichia* que pueden causar confusión en el diagnóstico. Finalmente, esta técnica no permite la diferenciación entre las diferentes especies de la familia *Anaplasmataceae*, por presentar una morfología idéntica y poseer tropismo por las mismas células¹⁵.

Para la detección de *E. chaffeensis*, optimizaron una prueba de ELISA basada en péptidos sintéticos TRP120 y TRP32, dos proteínas inmunoreactivas de *E. chaffeensis* más sensibles para el serodiagnóstico.

CONCLUSIÓN

Actualmente la convivencia con animales de compañía, es una condición frecuente en el medio urbano. Lejos de ser mascotas o acompañantes comunes de los humanos, los animales son portadores de agentes nocivos y transmisores de enfermedades para el humano, debido a esto el índice de enfermedades infecciosas ha incrementado significativamente en los últimos años. *Ehrlichia chaffeensis* ha desarrollado estrategias para evitar su fagocitación dentro de los monocitos a pesar de ser células fagocíticas, gracias a la pérdida de sus genes para la biosíntesis

de peptidoglicano y lipopolisacárido en la pared celular y a pesar de ser una bacteria Gram negativa, lo cual le ha dado la facilidad de incrustarse, alimentarse y replicarse sin ser destruida por los lisosomas de los monocitos debido a que no es detectada como un agente patógeno y no se activa para eliminar el microorganismo evadiendo así los mecanismos de defensa innata del huésped, el mismo proceso se observa en la garrapata *Amblyoma americanum* sus hemocitos no detectan la bacteria como agente patógeno para su destrucción, lo que le facilita la transmisión al humano. Por lo cual se debe dar a conocer la importancia de la garrapata y sus principales consecuencias, además de sensibilizar a la población en el cuidado y manejo de los animales de compañía y/o producción que son los principales vectores de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Tinoco-Gracia L., Quiroz-Romero H., Quintero-Martínez M.T., Rentería-Evangelista T.B., González-Medina Y., Barreras-Serrano A., Hori-Oshima S., Moro M.H. y Vinasco J., 2009. Prevalence of *Rhipicephalus sanguineus* ticks on dogs in a region on the Mexico-USA border. *Vet Rec.* 164, 59-61.
- Betancur O., Betancourt A. y Giraldo C. 2015. Importance of ticks in the transmission of zoonotic agents. *Rev MVZ Córdoba.* 2015 Dic;15 (1):5053-67.
- Tintel A.M.J., Amarilla S.P. y Nara E.M. 2016. Ehrlichiosis, enfermedad transmitida por garrapatas y potencial zoonosis en Paraguay (Ehrlichiosis, tick-borne disease: a potential zoonosis in Paraguay). *REDVET - Revista electrónica de Veterinaria - ISSN 1695-7504.* <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>. 2016 Volumen 17 N° 9.
- Tamí I.C. y Tamí-Maury I.M. 2004. Identificación morfológica de *Ehrlichia* sp. en las plaquetas de pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana, en Venezuela. *Rev Panam Salud Pública.* 2004;16(5):345–9.
- Salazar H., Buriticá E.F., Echeverry D.F., Barbosa I. 2014. Seroprevalencia de *Ehrlichia canis* y su relación con algunos parámetros clínicos y hematológicos en caninos admitidos en clínicas veterinarias de la ciudad de Ibagué (Colombia). *Revista Colombiana de Ciencia Animal, Vol. 7, No. 1, 2014.*

- Huerto-Medina E. y Dámaso-Mata B. 2015. Factores asociados a la infección por *Ehrlichia canis* en perros infestados con garrapatas en la ciudad de Huánuco, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2015; 32(4):756-60.
- Gutiérrez C.N. Pérez-Ybarra L. y Agrela I.F. 2016. Ehrlichiosis Canina. *Saber*, Universidad de Oriente, Venezuela. Vol. 28 N° 4: 641-665. (2016).
- Beatriz S.A., Pina C.S., Gabriel T.M.P., Mayoral S.A., Mayoral M.A., Pérez-Campos M.L., López M.J. y Pérez-Campos E. 2014. Infección humana asintomática por contacto con perros. Un caso de ehrlichiosis humana. *Gaceta Médica de México*. 2014; 150:171-4.
- González G.A.M., Rojas H.E.F., Pulido- Medellín M.O. y García- Corredor D.J. 2013. Correlación entre hemograma y frotis sanguíneo para determinar *E. canis* en la vereda Peñitas de Puente Nacional. *Ciencia y Agricultura* Vol. 10 - N° 1 (2013), p.17-23. ISSN 0122-8420.
- Hidróon B.A., Muñoz R.F., y Vega M.J. 2014. Primer caso de ehrlichiosis monocítica humana reportado en Colombia. *Infectio*. 2014; 18(4):162-166. Publicado por Elsevier España, S.L.U.
- Dumler J.S., Madigan, J.E., Pusterla N. and Bakken J.S. 2007. Ehrlichioses in Humans: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:S45–51.
- López D.J., Rivera S.M., Concha G.J.C., Gatica Q.S, Loeffeholz M. and Barriga V.O. 2003. Ehrlichiosis humana en Chile, evidencia serológica. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 67-70.
- Waner T. y Harrus S. 2000. Ehrlichiosis monocítica canina. *International Veterinary Information Service* (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA.
- Carrillo L.M., Betancur S., Roldán D., Pérez T.E., Galeano D., Loaiza E.T. y Giraldo CA. Implementación de un método basado en PCR, para el diagnóstico de *Ehrlichia* spp., en caninos de Medellín (Colombia). *Rev CES Med Vet Zootec* 2012; Vol 7 (2): 38-46.
- Dolz G., Abrego L. Romero L.E., Campos-Calderón L., Bouza-Mora L., Jiménez-Rocha A.E. 2013. Ehrlichiosis y anaplasmosis en Costa Rica. IV Congreso latinoamericano de

enfermedades rickettsiales. San José, costa rica. Acta Médica Costarricense. ISSN 0001-6012/2013/55/3/34-40

Vieira, R.F., Biondo, A., Guimarães, A.M., Santos, A., Santos, R., Dutra, L., Diniz, P.P., Morais, H.A., Messick, J., Labruna, M. y Vidotto, O. 2011. Ehrlichiosis in Brazil. Revista Brasileira de Parasitología Veterinaria, V. 20, N. 1, p. 1-12.

Leon A. y Demedio J.M.M. Diagnóstico de Ehrlichiosis en caninos en la ciudad de La Habana. Redvet [Internet]. 2008;III:1–22. Available from: www.veterinaria.org/revistas/recvet/n050508/050802.pdf.

Sosa-Gutierrez C.G., Solorzano-Santos F., Walker H.D., Torres J., Serrano A.C., and Gordillo-Pérez G. 2016. Fatal Monocytic Ehrlichiosis in Woman, México. Emerg Infect Dis. 2016 May; 22(5): 871–874. doi: 10.3201/eid2205.151217

Arraga-Alvarado. Ehrlichiosis Humana. Revisión. Invest CUn 35 (4): 209-222,1994

Teymournejad O, Lin M, Rikihisa Y. 2017. Ehrlichia chaffeensis and its invasin EtpE block reactive oxygen species eneration by macrophages in a DNase X-dependent manner. mBio 8:e01551-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01551-17>

Abarca V.K., López Del P.J., González A.P., Dabanch P.J., Torres H.M., Solari G.V. y Perret P.C. 2008. Evidencia seroepidemiológica de exposición humana a *Anaplasma* sp en Santiago, Chile. Rev Chil Infect 2008; 25 (5): 358-361

Paddock C.D. and Childs JE. 2003. *Ehrlichia chaffeensis*: a prototypical emerging pathogen. Clin. Microb. Rev. 16(1):37-64

Ganguly S. and Mukhopadhyay S.K. Tick-borne ehrlichiosis infection in human beings. *J Vector Borne Dis* 45, December 2008, pp. 273–280

Dumler, J., Barbet, A.; Bekker, C.; Dash, G.; Palmer, G. H; Ray, S. Rikihisa, Y., and 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

a subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*; 51:2145-2165.

- Sainz A., Roura X., Miró G., Estrada-Peña A., Kohn B., Harrus S. and Solano-Gallego L. 2015. Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. Sainz et al. *Parasites & Vectors* (2015) 8:75. DOI 10.1186/s13071-015-0649-0
- Holderman J.C. and Kaufman E.P. Lone Star Tick *Amblyomma americanum* (Linnaeus) (Acari: Ixodidae). This document is EENY580, one of a series of the Department of Entomology and Nematology, UF/IFAS Extension. Original publication date November 2013. Revised January 2014. Reviewed February 2017. Visit the EDIS website at <http://edis.ifas.ufl.edu>.
- Estrada-Peña A. 2015. Orden Ixodida: Las garrapatas. *Revista Ibero Diversidad Entomológica @ccesible "IDE@"* - SEA, nº 13 (30-06-2015): 1–15. ISSN 2386-7183.
- Parola P. and Raoult D. 2001. Ticks and Tickborne Bacterial Diseases in Humans: An Emerging Infectious Threat. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32:897-928
- Mani R.J., Metcalf J.A. and Clinkenbeard K.D. 2015. *Amblyomma americanum* as a Bridging Vector for Human Infection with *Francisella tularensis*. *PLoS ONE* 10(6): e0130513. doi:10.1371/journal.pone.0130513
- Procajlo A., Skupien E.M., Bladowski M. and Lew S. 2011. Monocytic ehrlichiosis in dogs. *Polish Journal of Veterinary Sciences* Vol. 14, No. 3 (2011), 515-520
- Heise R.S., Elshahed M.S., and Little S.E. 2010. Bacterial Diversity in *Amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae) With a Focus on Members of the Genus *Rickettsia*. *J. Med. Entomol.* 47(2): 258-268 (2010); DOI: 10.1603/ME09197
- Manzanilla J, García ME, Moissant E, García FA, Tortolero E. 2002. Two species of ticks of the genus *Amblyomma* (Acari: Ixodidae) on dogs of the Aragua state, Venezuela. *Entomotropica* 17(2):177-180
- Rikihisa Y. 2010. Molecular Events Involved in Cellular Invasion by *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophilum*. *Vet Parasitol.* 2010 February 10; 167(2-4): 155. doi:10.1016/j.vetpar.2009.09.017.

- Rikihisa Y. 2017. Subversion of RAB5-regulated autophagy by the intracellular pathogen *Ehrlichia chaffeensis*, Small GTPases, DOI: 10.1080/21541248.2017.1332506
- Lin M., Kikuchi T., Brewer M.H., Norbeck D.A., and Rikihisa Y. 2011. Global proteomic analysis of two tick-borne emerging zoonotic agents: *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia chaffeensis*. Original research article. published: 17 February 2011. doi: 10.3389/fmicb.2011.00024
- Luo T. and McBride W.R. 2012. *Ehrlichia chaffeensis* TRP32 Interacts with Host Cell Targets That Influence Intracellular Survival. American Society for Microbiology. July 2012 Volume 80 Number 7. Infection and Immunity p. 2297–2306 doi:10.1128/IAI.00154-12
- Akhilakur R.M., Cheng Z., Matsuo J. and Rikihisa Y. 2012. Penicillin-Binding Protein of *Ehrlichia chaffeensis*: Cytokine Induction Through MyD88-Dependent Pathway. The Journal of Infectious Diseases 2012;206:110–6. DOI: 10.1093/infdis/jis313
- Franco-Zetina, Manuel, Adame-Gallegos, Jaime, & Dzul-Rosado, Karla. (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>