

Ehrlichiosis humanas: infecciones zoonóticas emergentesE. Martínez Pérez¹, E. Martínez Piédrola²*Med Mil (Esp) 2000; 56 (2): 96-100***RESUMEN**

Objetivos.—Destacar la importancia en patología humana de las zoonosis emergentes y el posible riesgo al que pueden estar expuestos los miembros de las Fuerzas Armadas (FAS). **Fuentes de datos.**—Medline, Internet, Revistas nacionales y extranjeras. **Selección de estudios.**—Basados en los que se refieren a la descripción de casos, distribución mundial, etiología, epidemiología, clínica, métodos diagnósticos, tratamiento y prevención. **Síntesis de datos.**—Se analizan los factores de riesgo que condicionan la morbilidad y letalidad del proceso. **Conclusiones.**—Teniendo en cuenta los estudios multivariados se destaca la importancia actual de las ehrlichiosis humanas como enfermedades emergentes de reciente aparición. Consideradas en principio como procesos poco frecuentes y localizados en ciertos territorios con diferencias geográficas y regionales concretas actualmente se describen cada vez más mayor número de casos e infecciones subclínicas en diversas naciones, incluidas las del mundo desarrollado. Su aparición en las FAS puede constituir una amenaza que debe ser tenida en cuenta por los servicios sanitarios. Se trata de enfermedades cuyo cuadro clínico es poco específico razón por lo que cuando no son diagnosticadas precozmente y tratadas adecuadamente pueden evolucionar de forma desfavorable.

PALABRAS CLAVE.— Ehrlichiosis - Humanas - Zoonosis - Emergentes - Militares Fuerzas Armadas.

*Aunque muchas cosas sean demasiado extrañas para creerlas,
nada lo es tanto como para que no pueda haber sucedido.*

Thomas Hardy

En los últimos años están haciendo acto de presencia, adquiriendo gran relevancia clínica y epidemiológica, nuevas formas de infección que están modificando y renovando substancialmente la configuración y contenidos clásicos de la patología infecciosa humana para las que reserva la denominación de enfermedades infecciosas emergentes cuya incidencia no solo ha aumentado en las últimas décadas sino que amenazan con hacerlo en el futuro.

Entre estas enfermedades infecciosas emergentes las ehrlichiosis humanas han adquirido carta de naturaleza. En principio las ehrlichiosis fueron procesos tradicionalmente considerados como enfermedades propias de los animales, transmitidas por garrapatas, por cuyo razón su interés se circunscribía únicamente al campo de la medicina veterinaria. Sin embargo, desde hace más de una década vienen describiéndose numerosos casos de estas enfermedades en el hombre motivo por el cual las ehrlichiosis tienen la consideración de zoonosis emergentes, es decir, procesos infecciosos de origen animal que afectan al hombre en el que han hecho acto de presencia de poco tiempo a esta parte.

En 1935 dos veterinarios franceses Donatien y Lestoquard (1) describen por primera vez la ehrlichiosis canina como enfermedad que afectaba a perros muy parasitados por garrapatas. En las extensiones de sangre observaron en el interior de los mono-

citos unas agrupaciones de microorganismos parecidas a Rickettsias. Al nuevo agente intracelular se denominó en razón al animal al que afectaba *Rickettsia canis* al que posteriormente se reclasificó incluyéndole en un nuevo género, *Ehrlichia*, en honor del médico alemán Paul Ehrlich que puso los cimientos experimentales de la quimioterapia de la que es considerado padre y fundador.

En 1968 se registró un importante brote de una enfermedad hemorrágica mortal entre los perros de la policía militar de las tropas americanas situadas en Vietnam que recibió el nombre de pancitopenia canina tropical, enfermedad hemorrágica de distribución mundial, incluida España, causada por *Ehrlichia canis* y transmitida por la garrapata del perro (*Rhipicephalus sanguineus*) que abrió las investigaciones no solo para una mejor comprensión de las manifestaciones clínico-patológicas de lo que posteriormente se denominó ehrlichiosis canina sino también para el desarrollo de los tests serológicos diagnósticos para descubrir la infección (2, 3).

Además de *Ehrlichia canis* existen otras especies de ehrlichia que afectan también a diversos animales en los que causan una patología específica: *Ehrlichia risticii* es el agente productor de la colitis ehrlichiana equina o fiebre de Potomac, *Ehrlichia phagocytophila* provoca una enfermedad febril en el ganado ovino y bovino causando pérdidas en la producción cárnica y lechera y *Ehrlichia equi* se asocia a fiebre, edema de miembros inferiores, vasculitis y hemorragia en ruminantes (3).

Los microorganismos pertenecientes al género *Ehrlichia* lo constituyen bacterias pequeñas, gram negativas, pleomórficas, intracelulares obligadas, pertenecientes a la familia *Rickettsiaceae*. A diferencia de lo que sucede con las rickettsias que se replican en las células endoteliales del huésped las ehrlichias infectan las células fagocitarias, macrófagos y granulocitos, multiplicándose en su interior, dando lugar a unas microcolonias, agregados o cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos denominados mórulas. El agente patógeno se mantiene en la naturaleza a través de un

¹ Profesor Titular de Microbiología UCM. Hospital Militar Universitario Gómez-Ulla.

² Comandante San. Méd. Especialista en Medicina Interna. Hospital Militar Vigil de Quiñones. Sevilla.

Dirección para la correspondencia: E. Martínez Pérez. Hospital Militar Universitario Gómez-Ulla. Pabellón docente. Gta. del Ejército s/n. 28047 Madrid.

ciclo en el que intervienen mamíferos y artrópodos vectores que actúan como huéspedes intermediarios (4).

La infección humana fue descrita por primera vez en Japón en 1954 en un paciente que presentaba fiebre, adenopatías y linfocitosis, enfermedad parecida a la mononucleosis infecciosa, a cuyo agente causal se le denominó *Ehrlichia senetsu* (5), proceso actualmente localizado en Japón y sudeste asiático que raramente requiere tratamiento antibiótico 6-7

Hace algo más de una década han emergido dos nuevas especies de *Ehrlichia* con diferencias geográficas regionales en cuanto a su presentación y también en cuanto a su respectivo vector. Mientras una especie infecta a los monocitos causando la ehrlichiosis monocítica humana (EMH), la otra, por el contrario, tiene preferencia por los granulocitos neutrófilos causando la ehrlichiosis granulocítica humana (EGH). Aunque se trata de dos enfermedades distintas ambas tienen manifestaciones clínicas y datos de laboratorio muy parecidos.

En 1986 se diagnostica en EE.UU el primer caso de EMH en un paciente que tras haber estado de vacaciones en Arkansas (EE.UU.) y haber sido mordido por garrapatas presentaba un cuadro de malestar general, mialgias y dolor de cabeza, que empeoró progresivamente con pancitopenia y coagulación intravascular diseminada (8). Se tardaron dos meses en diagnosticar el proceso hasta que pudo demostrarse que su sangre contenía anticuerpos contra *Ehrlichia canis*, agente de la pancitopenia canina tropical ya señalado. En el interior de los leucocitos mononucleares se observaron unas vacuolas que contenían bacterias que tras exámen por microscopía electrónica se identificaron como microorganismos con un gran parecido con las ehrlichias. Tuvieron que transcurrir cuatro años para que pudiera identificarse el agente causal aislado de un recluta destinado en Fort Chaffee, (Arkansas), cuya unidad estaba emplazada en un lugar en el que los campos de instrucción y adiestramiento están muy infestados por garrapatas razón por la cual al patógeno aislado se denominó *Ehrlichia chaffeensis*, microorganismo muy relacionado con *Ehrlichia canis* (9, 10). La infección se transmite principalmente por otra garrapata (*Amblyomma americanum*) aunque también pueden intervenir otras especies como vectoras (11).

Desde entonces se han descrito numerosos casos de EMH en todo el mundo tanto en Europa (12) como en África (13). En EE.UU. en el período comprendido entre 1986-1999 se registraron 742 casos (14) y en un estudio realizado entre 647 soldados expuestos a mordedura por garrapatas en un lugar donde estas son endémicas el 1,5% desarrollaron anticuerpos contra el agente causal a partir de las seis semanas de permanencia en la zona. En otro estudio llevado a cabo entre 27 militares que habían tenido un cuadro febril y que habían estado a su vez muy expuestos a garrapatas se demostró que una tercera parte habían padecido una infección por *E. chaffeensis* (15) microorganismo cuyo reservorio en la naturaleza lo constituyen los ciervos, caballos y perros (16). Actualmente se puede considerar a *E. chaffeensis* como un muy probable candidato a agente infeccioso en España (17).

Al principio se pensó que *E. chaffeensis* era la única causa de la ehrlichiosis humana, sin embargo tuvieron que transcurrir ocho años hasta que en 1994 se describiera en Minnesota y

Wisconsin (EE.UU) los primeros casos de una enfermedad infecciosa clínicamente muy parecida a la ya conocida EMH pero que, a diferencia de ella, las inclusiones citoplasmáticas (mórulas) se observaban en los neutrófilos circulantes en vez de en los monocitos. A la nueva enfermedad se le denominó EGH (18, 19) proceso que causa una elevada morbilidad y que incluso puede llegar a ser mortal y su etiología atribuida a otra especie de *Ehrlichia* hasta entonces no descrita, actualmente inominada, pero genéticamente muy similar a otras especies de *Ehrlichia* como *E. phagocytophila* y *E. equi* causantes de la ehrlichiosis granulocítica animal en Norteamérica y Europa respectivamente (20, 21). El agente vector es también otra garrapata perteneciente al género *Ixodes* que parasita al ciervo y el reservorio podría estar constituido por ratones, el propio ciervo, caballo, carnero cabras y perros (15, 20).

De la misma manera que sucede con la EMH, la EGH está experimentando un aumento significativo tanto en EE.UU como en otros países. Aunque en general se desconoce la prevalencia e incidencia de la EGH la amplia distribución geográfica de las garrapatas del ciervo sugiere una prevalencia elevada de aquella, especialmente en los países y regiones donde las garrapatas *Ixodes* y la borreliosis de Lyme son endémicas, lo que sugeriría que ambos procesos pudieran tratarse de una infección concurrente o coinfección (15, 22). Tan solo en EE.UU. en el período comprendido entre 1988-1999 se notificaron 449 casos coincidiendo con un aumento del número de estados que hicieron que la enfermedad fuera de declaración obligatoria (14).

Los primeros casos descritos en Europa de EGH fueron en Eslovenia en una región donde la borreliosis de Lyme es endémica (23, 24). En otras naciones europeas tan diferentes como el Reino Unido, Noruega, Suecia, Dinamarca, Alemania, Italia, Suiza y Bulgaria se han efectuado estudios seroepidemiológicos que han puesto en evidencia la presencia de anticuerpos frente a *Ehrlichia* tanto en pacientes con enfermedad de Lyme como en aquellos otros expuestos a mordedura de garrapatas (25-34).

En un estudio llevado a cabo entre el personal militar residente en una zona densamente poblada de garrapatas se demostró que la mordedura de éstas se asociaba con una seroconversión positiva de anticuerpos frente a especies de *Ehrlichia* lo que traducido a términos prácticos indica que las infecciones transmitidas por garrapatas representan una amenaza para el personal militar que permanece en zonas donde esta infección es endémica. El uso de uniformes impregnados con permetrin se tradujo en un descenso significativo del riesgo de infección (36).

Tanto la EMH como la EGH son más frecuentes en personas que habitan o permanecen en el medio rural presentándose en primavera y verano (Abril-Septiembre) época en las que las garrapatas se alimentan más activamente razón por la cual durante este período existen mayores posibilidades de transmisión de la infección (16). Es muy probable que las ehrlichias hayan adquirido la capacidad de ocasionar una infección persistente en los mamíferos que actúan como reservorios como medio de supervivencia ecológica ya que hasta el momento no se ha podido demostrar que ninguna especie de ehrlichia se haya transmitido transováricamente entre las garrapatas vectoras (15). El período de incubación de ambos tipos de ehrlichiosis huma-

nas desde que se produce la mordedura de la garrapata o se ha estado expuesto a ella hasta el inicio de los síntomas es de unos 7-9 días aproximadamente (15, 35).

El espectro clínico de la enfermedad tanto de la EMH como de la EGH varía desde las formas benignas a las mortales. Complicaciones graves son la meningoencefalitis, síndrome del distress respiratorio del adulto e infecciones oportunistas (37). Aunque las infecciones son más frecuentes en los hombres que en las mujeres la morbilidad y mortalidad suele ser mayor en las mujeres, ancianos y muy especialmente en pacientes inmunodeprimidos que corren un grave peligro de muerte (7, 38). Las ehrlichiosis deben incluirse entre las enfermedades oportunistas en trasplantados especialmente en quienes pudieran haber estado expuestos a garrapatas por haber permanecido en zonas donde éstas son endémicas (39). Se debe pensar en esta enfermedad en todo paciente que presente un cuadro de tipo gripal con antecedentes de mordedura de garrapata (40).

Las ehrlichiosis son enfermedades completamente diferentes de las vasculopatías causadas por las rickettsias. En las ehrlichiosis no hay afectación vascular teniendo en cambio como células diana a los granulocitos neutrófilos en el caso de la EGH y a los macrófagos cuando se trata de la EMH (15). Tanto en una como en otra se alteran los mecanismos de defensa normales del huésped produciéndose cambios en la capacidad fagocitaria inespecífica de los neutrófilos en la primera y en los de la inmunidad específica mediada por los linfocitos T y B en la segunda (15).

Desde el lugar donde se ha producido la mordedura de la garrapata la infección difunde por el organismo alcanzando el hígado, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos pudiendo ocasionalmente llegar a los pulmones. El resultado de ello es la producción de respuestas inmunológicas e inflamatorias que dan lugar a la destrucción de las células circulantes infectadas, secuestro o formación de un granuloma (41).

Aunque todavía se desconocen la fisiopatología completa y los mecanismos que intervienen en el desarrollo de ambos procesos es muy probable que sean la edad y la inmunocompetencia del huésped los principales factores determinantes de la aparición de la enfermedad (41). En la gravedad de la infección intervienen tres factores: la virulencia del germen, la capacidad de respuesta inflamatoria del organismo en general y de la inmune del huésped en particular (15).

En general el cuadro clínico de las ehrlichiosis es muy poco expresivo por lo que para su diagnóstico es fundamental la presunción de la enfermedad teniendo en cuenta los síntomas y signos señalados y el antecedente haber sufrido el paciente la mordedura de una garrapata.

Tras el período de incubación medio de 7-9 días ya señalado las ehrlichiosis se manifiestan clínicamente como un cuadro febril de comienzo súbito, inespecífico y de apariencia gripal, con cefalea, mialgias y escalofríos. Menos frecuentemente se constata tos, disnea, sudoración, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y desorientación (41). Al principio del cuadro clínico no es frecuente la aparición de exantema (macular, papular, petequeal o eritematoso) aunque puede haber acto de presencia a los 5-6 días del inicio de los otros síntomas, hecho que permite distinguir las ehrlichiosis de otras enfermedades infecciosas transmitidas por garrapatas (16, 38).

La evolución clínica de la enfermedad varía desde las formas inaparentes, asintomáticas, o paucisintomáticas a las de curso prolongado y complicado hasta las mortales debido principalmente a infecciones secundarias. En todo caso el número de las infecciones autolimitadas, asintomáticas o silentes, triplican al de las complicadas. Las formas graves con fracaso orgánico sistémico representan el 16% de los casos (15).

La duración media de las ehrlichiosis suele ser de unos 21 días. Igual que sucede con todas las infecciones causadas por rickettsias cuanto mayor sea el intervalo que media entre el inicio de la enfermedad y la instauración del tratamiento más grave es el curso de aquella o el riesgo de muerte que se sitúa entre el 7%-10% de los pacientes para la EGH y del 2%-5% para la EMH (15).

Respecto al diagnóstico de laboratorio debe tenerse en cuenta que la EMH y la EGH son dos enfermedades distintas causadas a su vez por diferentes agentes etiológicos y como tales el diagnóstico de laboratorio requiere el uso de pruebas específicas para cada una de ellas. Las investigaciones que confirman la EMH no identifican la EGH y viceversa (15). Los resultados obtenidos en un análisis sistemático de sangre durante la fase aguda de la enfermedad: anemia, leucopenia o trombopenia (o ambas), elevación de las transaminasas, etc, son muy significativos y constituyen una valiosa ayuda para el diagnóstico de presunción de ambos procesos y punto de partida para la investigación de otras pruebas diagnósticas (15).

Los valores de las enzimas hepáticas (transaminasas, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa) se elevan rápidamente en los primeros días del curso de la enfermedad constituyendo aspectos muy sugerentes de una ehrlichiosis pero sin embargo, tienden a normalizarse a partir de la primera semana a pesar de la persistencia de los síntomas clínicos (16, 42). El no tener en cuenta este hecho puede inducir a sentar un diagnóstico erróneo de aquí la necesidad de utilizar otras pruebas de laboratorio que confirmen la sospecha clínica de la enfermedad (42).

En la EMH el examen de las extensiones de sangre periférica para detectar la presencia de inclusiones ehrlichiales en el interior de las células mononucleares (mórulas) podría constituir un hallazgo fundamental pero en contra de lo que cabría esperar es una técnica que, además de ser poco sensible, requiere para su ejecución personal de laboratorio experimentado porque que en estos pacientes las mórulas ehrlichiales se observan con poca frecuencia (41).

La prueba fundamental para el diagnóstico microbiológico de la EMH, el cultivo y aislamiento, es de poca utilidad para el diagnóstico precoz de la infección por *E. chaffeensis* ya que los intentos de cultivar este agente han tenido poco éxito y han requerido más de un mes para su identificación (15).

Sin embargo, gracias al aislamiento *E. chaffeensis* se ha logrado obtener su antígeno específico para emplearlo en el diagnóstico serológico de la enfermedad por inmunofluorescencia indirecta (IFI). Actualmente se recomienda para poder establecer este diagnóstico que se cumpla una de las siguientes condiciones: 1.- Que se haya producido una seroconversión con un incremento en el título de anticuerpos frente a *E. chaffeensis* cuatro veces superior al valor inicialmente encontrado (título mínima 1/64) o bien 2.- El hallazgo en una determinación única de un título alto de anticuerpos (≥ 128) en todo paciente

cuya historia clínica sea compatible con esta enfermedad (16). Obviamente la investigación de la seroconversión no es un procedimiento para establecer el diagnóstico de la enfermedad válido ni útil para el paciente ya que es necesario que transcurra un largo lapso de tiempo para que se produzca la respuesta inmune y la instauración del tratamiento no puede por supuesto diferirse hasta que se disponga de los resultados (15). Solo tiene valor para establecer un diagnóstico con carácter retrospectivo.

Las técnicas inmunocitológicas e inmunohistológicas son de relativa utilidad para la demostración de las mórulas puesto que solo detectan la infección en menos del 50% de los casos (44).

Durante la fase aguda de la enfermedad la prueba diagnóstica más fiable para la EMH es la amplificación de los ácidos nucleicos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de la sangre de los pacientes. La sensibilidad es del 80-87% y su especificidad casi de un 100% (16).

A diferencia de lo que sucede en la EMH en la que las mórulas se observan con muy poca frecuencia en la EGH cuando el exámen microscópico de las extensiones de sangre obtenida durante la fase aguda de la enfermedad se realiza con detenimiento sí que es posible descubrirlas en el citoplasma de los neutrófilos circulantes constituyendo éste el método más rápido y práctico de cribado diagnóstico (45). Cuanto más grave sea la enfermedad mayores son las posibilidades de observar las mórulas en el interior de los neutrófilos pero aquellas dejan de observarse a las 24-48 horas de haber iniciado un tratamiento con doxiciclina hecho a tener en cuenta porque un resultado negativo cuando se da esta circunstancia no debe excluir la EGH (45).

Los pacientes con EGH producen anticuerpos no solo contra el agente específico de la enfermedad sino también contra otros microorganismos genéticamente muy parecidos: *E phocytophila*/ *Ehrlichia equi* (patógeno de los rumiantes el primero y responsable de la ehrlichiosis granulocítica equina y canina el segundo). Estos anticuerpos demostrables por también por IFI se detectan como muy pronto a partir de los 10 días del comienzo de la enfermedad alcanzando sus concentraciones máximas a las 4-6 semanas del inicio de aquella (42).

Al principio y en razón a esa similitud genética existente entre el agente productor de la EGH y las dos especies de ehrlichia señaladas se empleó antígeno de *E. equi* para diagnóstico serológico por IFI y demostrar así la presencia de anticuerpos contra la enfermedad. Al haberse conseguido recientemente el crecimiento del agente productor de la EGH en cultivo de tejidos de células promielocíticas humanas se ha podido disponer de suficiente cantidad de antígeno específico para realizar el diagnóstico serológico de la enfermedad pero es una técnica por el momento restringida a laboratorios de investigación (6, 45).

Actualmente se recomienda para poder confirmar el diagnóstico serológico de la EGH por IFI que se cumpla una de estas dos condiciones: 1.- Que el título de anticuerpos encontrado sea como mínimo de 1/80. 2.- Que se produzca una seroconversión ante el agente de la EGH o en su defecto frente al de *E equi* con un incremento igual o cuatro veces o más superior al título de anticuerpos inicialmente hallado (18, 20). A pesar de esa similitud genética existente cuando se usa antígeno de *E. phocytophila* la sensibilidad del método es menor razón por la cual los anticuerpos se detectan a títulos inferiores (45).

Igual que sucede con la EMH la positividad de la reacción en cadena de la polimerasa constituye el método diagnóstico de confirmación de la EGH aún cuando el aislamiento por cultivo representa el procedimiento de referencia utilizado para definir la sensibilidad y especificidad de otras pruebas diagnósticas que se están desarrollando en la actualidad (45, 46).

Las ehrlichias son sensibles a las tetraciclinas. Para el tratamiento se emplea la doxiciclina por vía oral o intravenosa (100 mg/2 veces día para adultos y 3mg/Kg. y día en los niños repartido también en dos dosis). Con esa pauta terapéutica se logra la defervescencia en las primeras 24-48 horas aunque debe prolongarse un mínimo de 3 días hasta una duración total de 5-7 días (15). El tratamiento nunca debe retrasarse pendiente de la confirmación serológica o de la PCR ya que la enfermedad causa una mortalidad entre el 5-10% de los casos. La rifampicina y el cloranfenicol pueden emplearse en aquellos casos en los que las tetraciclinas estén absolutamente contraindicadas (47).

La prevención de la infección consiste en evitar la fijación de las garrapatas. El empleo de ropas de color claro ayuda a descubrirlas antes de que se fijen en el huésped. Cuando se haya permanecido al aire libre se debe hacer un examen cuidadoso de la superficie corporal y si se encontrara alguna garrapata se debe retirar con suavidad utilizando unas pinzas procurando que no queden las piezas bucales clavadas en la piel. La colocación sobre el cuerpo de unas gotas de cloroformo o éter facilitan su extracción debiéndose desinfectar a continuación cuidadosamente el lugar donde aquella estaba fijada (15). La impregnación de ropas con permetrin reduce el riesgo de fijación de las garrapatas (36).

La quimioprofilaxis no se recomienda de forma indiscriminada pero se aconseja el uso empírico de tetraciclina o doxiciclina en todo paciente que presente un cuadro febril inespecífico con antecedentes de exposición a garrapatas que haya permanecido en zonas donde se registran casos de ehrlichiosis (15).

Las ehrlichiosis humanas pueden constituir un nuevo problema sanitario para las Fuerzas Armadas (FAS) dado su cada vez mayor movilidad bien en maniobras de campo, operaciones conjuntas o participando en misiones de pacificación y de cooperación en diversas regiones y partes del mundo. El despliegue o asentamiento en zonas donde los reservorios y vectores tienen su hábitat natural, hecho que se constata cada vez en más países, incluidos los más desarrollados, constituye un riesgo nuevo e importante a tener en cuenta.

Las enfermedades emergentes en general y estas zoonosis en particular representan nuevas formas de enfermar y su reconocimiento e identificación suponen un reto para los servicios sanitarios de las FAS. Se trata de procesos capaces de poner a prueba su eficacia ante la amenaza que representa la posibilidad real de un riesgo para los componentes o expedicionarios encuadrados en unidades que por razones de su asentamiento y localización geográfica pueden estar expuestos a contraer la enfermedad. No en vano las ehrlichiosis humanas constituyen entidades de reciente aparición no suficientemente conocidas ni valoradas en cuanto a su posibilidad de presentación y alcance.

La posibilidad de adquirir cualquiera de los dos tipos de ehrlichiosis entre los componentes de las FAS está estrechamente relacionada con el riesgo de exposición tanto mayor cuanto mayor y más duradera sea su permanencia en campaña. Antece-

dentés ya existen lo que debe alertar sobre la amenaza que suponen este tipo de nuevas enfermedades humanas.

El conocimiento previo de las enfermedades prevalentes en la zona ayudará a su vez no solo a valorar las posibilidades reales de su presentación sino que permitirá, además de aplicar las medidas de prevención procedentes, identificar con mayor facilidad estas zoonosis emergentes e instaurar el tratamiento precoz adecuado evitando así una de los posibles riesgos de evolución desfavorable que implicaría un diagnóstico incierto. La aparición de infecciones bacterianas hasta ahora no conocidas hace cada día más necesario la mejora de los sistemas de vigilancia epidemiológica nacionales empleando estrategias prospectivas para poderlas reconocer precozmente, identificar el agente causal, establecer los criterios diagnósticos, mejorar el tratamiento y poner en práctica con éxito los métodos más adecuados para la prevención y control

BIBLIOGRAFÍA

- Donatien A, Lestoquard F. Existence en Algérie d'une rickettsia du chien. *Bull Soc Pathol Exot* 1935; 28: 418-19.
- Huxsoll DL, Hildebrandt PK, Nims RM, Walker JS. Tropical canine pancytopenia. *J Am Vet Res* 1971; 32: 1651-8.
- Rilihisa Y. The tribe of Ehrlichiae and ehrlichial diseases. *Clin Microbiol Dis* 1991; 4: 286-308.
- McDade. Ehrlichiosis: a disease of animals and humans. *J Infect Dis* 1990; 161: 609-17.
- Fukuda T, Keida Y, Kitao. Studies of causative agent of «Hyuga netsu» disease. *Med Biol* 1954; 23: 200-5.
- Goodman JL, Nelson C, Vitale B, et al. Direct cultivation of the causative agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 209-15.
- Schaffner W, Standaert SM. Ehrlichiosis- in pursuit of an emerging infection (Editorial) *N Engl J Med* 1996; 334: 262-3.
- Maeda K, Markowitz N, Hawley RC et al. Human infection with Ehrlichia canis a leukocytic rickettsia. *N Engl J Med* 1987; 316: 853-6.
- Fishbein DB, Yevich SJ, Sánchez JL. Serologic studies of military personnel exposed to ticks during field exercises in Arkansas. En: Program and abstracts of the Ninth Sesqui-Annual Meeting of the American Society for Rickettsiology and Rickettsial Diseases (Galveston, Tx) 1991.
- Anderson BE, Dawson JE, Jones DC, Wilson KH. Ehrlichia chaffeensis a new species associated with human ehrlichiosis. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2838-42.
- Anderson BE, Sims KG., Olson GJ, Childs JE, et al. Amblyomma americanum: A potential vector of human ehrlichiosis. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 239-44.
- de Moraes D, Dawson JE, Greene C et al. First european case of ehrlichiosis. *Lancet* 1991; 338: 633-4.
- Uhaa JJ, Mac Lean JD, Greene CR, Fishbein DB. A case of human ehrlichiosis acquired in Mali: clinical and laboratory findings. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46: 161-4.
- McQuiston JH, Paddock CD, Holman RC, Childs JE. The human ehrlichiosis in the United States. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 635-42.
- Dumler JS, Bakken JS. Ehrlichial diseases of humans: Emerging tick-borne infections. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1102-10.
- Fishbein DB, Dawson JE, Robinson LE. Human ehrlichiosis in the United States, 1985 to 1990. *Ann Intern Med* 1994; 120: 736-43.
- Oteo JA, Martínez de Artola V, Eiros JM^a. Ehrlichiosis humana en España. Algunas consideraciones epidemiológicas. *Enf Infecc Microbiol Clín* 1995; 13: 265.
- Bakken JS, Dumler JS, Chen SM, et al. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States: a new species emerging? *JAMA* 1994; 272: 212-18.
- Dumler JS, Bakken JS. Human granulocytic ehrlichiosis in Wisconsin and Minnesota: a frequent infection with the potential for persistence. *J Infect Dis* 1996; 173: 1027-30.
- Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, Waljer DH. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as agent of human disease. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 589-95.
- Dumler JS, Asanovich KM., Bakken JS et al. Serologic cross-reactions among Ehrlichia equi, Ehrlichia phagocytophila and human granulocytic Ehrlichia. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1098-103.
- Marzzella FM, Roman A, Pérez. A case of concurrent presentation of human ehrlichiosis and Lyme disease in Connecticut. *Conn Med* 1996; 60: 515-9.
- Petrovec A, Lotric Furlan S, Zupanc TA et al. Human disease in Europe caused by granulocytic Ehrlichia species. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1556-9.
- Lotric Furlan S, Petrovec M, Zupanc TA et al. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe: clinical and laboratory findings for four patients from Slovenia. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 424-8.
- Brouqui P, Dumler JS, Lienhard R et al. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Lancet* 1995; 346: 782-3.
- Sumption KJ, Wright DJM, Cutler SJ, Dale BAS. Human ehrlichiosis in the UK. *Lancet* 1995; 346: 1487-8.
- Bakken JS, Krueth J, Tilden RL et al. Serological evidence of human granulocytic ehrlichiosis in Norway. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 829-32.
- Dumler JS, Dotevall L, Gustafson R, Granström M. A population-based seroepidemiology study of human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis on the West Coast Sweden. *J Infect Dis* 1997; 175: 720-22.
- Bjoersdorff A, Berglund J, Kristiansen BE, Soderstrom C, Eliasson I. Varying clinical picture and course of human granulocytic ehrlichiosis. Twelve Scandinavian cases of the new tick-borne zoonoses are presented. *Lakartidningen* 1999; 26: 4200-4.
- Lebech AM, Hansen K, Pancholi P, Sloan LM et al. Immunoserologic evidence of human granulocytic ehrlichiosis in danish patients with Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 173-6.
- Fingerle V, Goodman JL, Johnson RC et al. Human granulocytic ehrlichiosis in Southern Germany: increased seroprevalence in high-risk groups. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3244-7.
- Nuti M, Serafini DA, Bassetti D et al. Ehrlichia infection in Italy. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 663-5.
- Pusterla N, Weber R, Wolfensberger C, Schar G et al. Serological evidence of human granulocytic ehrlichiosis in Switzerland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 207-9.
- Christova IS, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis in Bulgaria. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 58-61.
- Eng TR, Harkess JT, Fishbein DB, Dawson JE et al. Epidemiologic, clinical and laboratory findings of human ehrlichiosis in the United States 1988. *JAMA*; 264: 2251-8.
- Yevich SJ, Sánchez JL, DeFraités RF, Rives CC et al. Seroepidemiology of infections due to spotted group rickettsiae and Ehrlichia species in military personnel exposed in areas of the United States where such infections are endemic. *J Infect Dis* 1995; 171: 1266-73.
- Dumler JS, Bakken JS. Human ehrlichiosis: newly recognized infections transmitted by ticks. *Ann Rev Med* 1998; 49: 201-13.
- Walker DH, Dumler JS, Ehrlichiae chaffeensis (human ehrlichiosis) and other ehrlichiae. En Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principles and practice of infectious diseases, 4 Ed New York. Churchill Livingstone 1995; 1747-51.
- Adachi JA, Grimm EM, Johnson P, Uthman et al. Human granulocytic ehrlichiosis in a renal transplant patient: case report and review of the literature. *Transplantation* 1997; 64: 1139-42.
- Fritz CL, Glaser CA. Ehrlichiosis. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12: 123-36.
- Glushko GM. Human ehrlichiosis. *Postgrad Med* 1997; 101: 225-30.
- Bakken J. The discovery of human granulocytotropic ehrlichiosis. *J Lab Clin Med* 1998; 132: 175-80.
- Petersen LR, Sawyer LA, Fishbein DB, et al. An outbreak of ehrlichiosis in members of an Army Reserve unit exposed to ticks. *J Infect Dis* 1989; 159: 562-8.
- Dumler JS, Dawson JE, Walker DH. Human ehrlichiosis: hematopathology and immunohistologic detection of Ehrlichia chaffeensis. *Hum Pathol* 1994; 24: 391-6.
- Bakken JS, Krueth, Wilson-Norskog C, Tilden et al. Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis. *JAMA* 1996; 275: 199-205.
- Horowitz HW, Aguero-Rosenfeld ME, McKenna DF, Holmgren D et al. Clinical and laboratory spectrum of culture-proven granulocytic ehrlichiosis comparison with culture-negative cases. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1314-17.
- Weinstein RS. Human ehrlichiosis. *Am Fam Physician* 1996; 54: 1971-6.