



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
LABORATORIO DE PATOLOGÍA CLÍNICA

Av. Circunvalación – Cda. 29 San Borja
Telf. 435-3348 – Anexo 237



Ensayo Clínico de la aplicación de Proxifen® 23 L.A. (asociación de oxitetraciclina y ketoprofeno) vía subcutánea en el tratamiento de Ehrlichiosis canina

C. A. Lázaro¹, L. A. Hoyos², D. Díaz³, V. Fernández³, O. Li²

¹Laboratorio de Salud Pública y Salud Ambiental, ²Laboratorio de Patología Clínica, ³Laboratorio de Farmacología y Toxicología.
Facultad de Medicina Veterinaria. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima – Perú.

RESUMEN

Seis caninos, diagnosticados con ehrlichiosis canina en base a su perfil hematológico, fueron sometidos a un tratamiento con **Proxifen® 23 L.A.** (asociación de oxitetraciclina y ketoprofeno) vía S.C. a razón de 20 mg/kg de oxitetraciclina. Los animales recibieron 4 aplicaciones vía subcutánea de **Proxifen® 23 L.A.** en un lapso de 8 días, luego del cual se evaluó la respuesta local a la aplicación y los valores hematológicos. Se concluyó que **Proxifen® 23 L.A.** es efectivo en el tratamiento de ehrlichiosis canina, que la aplicación vía subcutánea no produjo efectos secundarios locales y que puede ser usado como buena alternativa a los esquemas de tratamiento parenterales utilizados comúnmente.

Palabras claves: Proxifen® 23 L.A., ehrlichiosis canina, perfil hematológico, caninos.

INTRODUCCIÓN

La ehrlichiosis canina (EC), es una enfermedad infecciosa causada principalmente por *Ehrlichia canis* la cual infecta células mononucleares (monocitos y linfocitos) (Dumler *et al.*, 2001). El vector principal es el *Rhipicephalus sanguineus* o garrapata café del perro (Groves *et al.*, 1975). La infección ocurre después que una garrapata ha 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. (Neer, 2000).



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
LABORATORIO DE PATOLOGIA CLINICA

Av. Circunvalación – Cda. 29 San Borja
Telf. 435-3348 – Anexo 237



Posterior al período de incubación, se puede observar dos fases: **aguda** (2 a 4 semanas), en donde los microorganismos se multiplican en células mononucleares (macrófagos y linfocitos) (Neer, 2000; Ettinger, 1992). En esta fase los signos clínicos son inaparentes y es probable confundirlos con otras infecciones (leptospirosis, babesiosis y anemias deficitarias), encontrándose frecuentemente fiebre, pérdida de peso, apatía, anorexia y vómitos (Parnell, 2004). Otros signos incluyen hemorragias (petequias y equimosis en piel y mucosas, hematuria, melena, hemorragias retinianas o conjuntivales, epistaxis, etc.), dolor muscular, exudado inflamatorio a nivel ocular y hematuria (Sainz et al., 2000). Al análisis clínico, la trombocitopenia, es el hallazgo más común y consistente en la ehrlichiosis canina (Waner *et al.*, 1995), así como la anemia y la leucopenia (Neer, 2000; Ettinger, 1992).

La etapa **crónica** se caracteriza por pancitopenia debido a aplasia medular, encontrándose también pérdida progresiva de peso, anorexia, mucosas pálidas, hemorragias de retina, mucosas y piel. La epistaxis se observa hasta en un 50% de los casos en esta fase y es considerada como distintivo de la enfermedad. También puede observarse signos neurológicos consistentes con meningoencefalitis (Beaufils, 1997).

La **oxitetraciclina** es un antibiótico de amplio espectro con actividad bacteriostática que es ampliamente utilizado en el tratamiento de enfermedades que involucren bacterias Gram positivas y Gram negativas (Boot, 1992; Sumano, 1997). Actualmente es la droga de primera elección para el tratamiento contra *Ehrlichia canis*, el agente que causa la ehrlichiosis monocítica canina, dosificada a razón de 20 mg/kg/día vía intravenosa por un periodo de 10 – 21 días (Nelson y Couto, 1995).

Si bien es cierto, este esquema es efectivo para la resolución de la enfermedad, para el dueño del paciente es muy complicado asistir diariamente al consultorio para la aplicación del producto, lo cual trae como consecuencia la interrupción del tratamiento y recaída del paciente, por este motivo se busca la implementación de otros esquemas alternativos para un control adecuado de la enfermedad.

La asociación de oxitetraciclina y ketoprofeno en su formulación de larga acción (**Proxifen® 23 L.A.**) provee una adecuada, sistemática y controlada terapia antibiótica de por lo menos 3 a 4 días siendo esta una alternativa terapéutica para el control de la enfermedad ya que reduciría la frecuencia de



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
LABORATORIO DE PATOLOGIA CLINICA
Av. Circunvalación – Cda. 29 San Borja
Telf. 435-3348 – Anexo 237



aplicaciones parenterales. En nuestro medio no se han realizado ensayos clínicos que demuestren el beneficio de este producto en el tratamiento de ehrlichiosis canina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Lugar de ejecución

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Patología Clínica y en el Laboratorio de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Animales

Para el presente trabajo se contó con 6 caninos los cuales debían ser diagnosticados clínicamente con ehrlichiosis canina.

Obtención de información

La información de los pacientes se obtuvo por medio de la historia clínica realizada en la clínica de procedencia (Cuadro 1), esta consistía básicamente en:

- Examen clínico completo
- Edad
- Raza
- Hemorragias
- Antecedentes de garrapatas

Cuadro 1: Factores determinantes en la elección de pacientes para el estudio

Identificación	Sexo	Edad	Trombocitopenia	Leucopenia	Anemia	Hemorragia	Antecedentes de Garrapatas
C1	M	2 – 4 años	Si	Si	Si	No	Si
C2	M	> 4 años	Si	Si	Si	No	Si
C3	M	> 4 años	Si	Si	Si	No	Si
C4	H	> 4 años	Si	No	Si	Si	Si
C5	H	2 – 4 años	Si	Si	Si	No	Si
C6	H	2 – 4 años	Si	Si	Si	Si	Si



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
LABORATORIO DE PATOLOGIA CLINICA

Av. Circunvalación – Cda. 29 San Borja
Telf. 435-3348 – Anexo 237



Toma de muestra

El examen hematológico será realizado basándose en las técnicas descritas para la determinación del hematocrito (Ht), hemoglobina (Hb), recuento de glóbulos blancos y rojos, recuento diferencial y número de plaquetas, especificados en el Manual de Patología Clínica publicado por Benjamin (1991).

Diseño experimental

El tratamiento de los animales seleccionados para el estudio consistió en la aplicación subcutánea de **Proxifen® 23 L.A.** (asociación de oxitetraciclina y ketoprofeno) a razón de 20 mg/kg de oxitetraciclina. Para cada paciente el tratamiento tuvo una duración de una semana, siendo el esquema de dosificación interdiario (día 1, 3, 5 y 7). En este tiempo los pacientes fueron evaluados constantemente. Concluido el tratamiento parenteral (1 semana), se obtuvieron muestras sanguíneas para la evaluación correspondiente.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Luego del tratamiento con **Proxifen® 23 L.A.** vía subcutánea los pacientes mostraron clínicamente una recuperación favorable tal como lo demuestran los análisis hematológicos correspondientes (Cuadro 2). Al inicio del ensayo, los 6 pacientes mostraban cuadros de anemia, leucopenia y trombocitopenia que los hacían compatibles con la enfermedad, adicionalmente presentaban sangrado y antecedentes de presencia de garrapatas. Finalizado el tratamiento con **Proxifen® 23 L.A.** vía subcutánea los valores de leucocitos, hematocrito y plaquetas aumentaron considerablemente acercándose a los valores normales. Cabe mencionar que la totalidad de los pacientes continuaron bajo un tratamiento de Doxiciclina vía oral (10 – 12 mg/kg) por un lapso de 3 a 4 semanas para la resolución completa de la enfermedad.

Del mismo modo, la vía de aplicación no produjo efectos secundarios en la mayoría de los pacientes, esta era una preocupación muy importante en el estudio ya que frecuentemente la aplicación de productos por esta vía produce leves cuadros de inflamación (Cuadro 3), traduciéndose en una molestia para el paciente. Los episodios de dolor mostrados por algunos pacientes en las primeras aplicaciones están asociados al estrés del animal por ser inyectado, ya que solo fue apreciado al momento de la aplicación y posteriormente no manifestaron dolor alguno a la palpación en la zona de aplicación.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
LABORATORIO DE PATOLOGIA CLINICA

Av. Circunvalación – Cda. 29 San Borja
Telf. 435-3348 – Anexo 237



Cuadro 2: Valores hematológicos al inicio y al final del tratamiento

Identificación	Inicio del tratamiento parenteral			Fin del tratamiento parenteral		
	Serie Roja (Hematocrito)	Serie Blanca (Leucocitos)	Serie Trombocítica (Plaquetas)	Serie Roja (Hematocrito)	Serie Blanca (Leucocitos)	Serie Trombocítica (Plaquetas)
C1	25	8 200	120,000	33	9 800	190,000
C2	31	7 600	150,000	37	10 200	200,000
C3	36	8 300	100,000	40	11 600	180,000
C4	28	9 400	95,000	38	10 700	160,000
C5	29	7 100	145,000	39	9 400	230,000
C6	19	4 300	65,000	33	7 300	140,000

Rangos de referencia:

Serie Roja (Hematocrito %): 37 – 55

Serie Blanca (Leucocitos/ul): 9 000 - 12 000

Serie Trombocítica (Plaquetas/ul): 200,000 - 400,000

Cuadro 3: Exploración clínica en el área de aplicación 12 horas post tratamiento con Proxifen® 23 L.A.

Identificación	1ra Dosis*		2° Dosis*		3era Dosis*		4ta Dosis*	
	Dolor	Inflamación	Dolor	Inflamación	Dolor	Inflamación	Dolor	Inflamación
C1	Si	No	No	No	No	No	No	No
C2	No	No	Si	No	No	No	No	No
C3	No	No	No	No	No	No	No	No
C4	No	No	No	No	No	No	No	No
C5	Si	No	No	No	No	No	No	No
C6	No	No	No	No	No	No	No	No

* 1ª Dosis: Día 1; 2ª Dosis: Día 3; 3ª Dosis: Día 5; 4ª Dosis: Día 7

Aplicación de Proxifen® 23 L.A. vía subcutánea a razón de 20 mg/kg de oxitetraciclina

Podemos concluir que la utilización de Proxifen® 23 L.A. (asociación de oxitetraciclina y ketoprofeno) por vía subcutánea es efectiva como alternativa de tratamiento ante los esquemas habituales que involucran una mayor frecuencia de dosificaciones parenterales. Esto trae como consecuencia una disminución del estrés en los pacientes y una reducción de los costos (gastos de aplicación, transporte, etc.) y de tiempo que involucra este esquema.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
LABORATORIO DE PATOLOGÍA CLÍNICA

Av. Circunvalación – Cda. 29 San Borja
Telf. 435-3348 – Anexo 237



BIBLIOGRAFÍA

1. **Dumler, J. S., A. F. Barbet, C. P. J. Bekker, G. A. Dasch, G. H. Palmer, S. C. Ray, Y. Rikihisa, and F. R. Rurangirwa. 2001.** Reorganization of Genera in the Families *Rickettsiaceae* and *Anaplasmataceae* in the order Rickettsiales; Unificating of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia*, and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*; Description of six New Species Combinations; and Designation of *Ehrlichia equi* and "HGE agent" as Subjective Synonyms of *Ehrlichia phagocytophilum*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 51:2145-2165.
2. **Groves, M. G., G. L. Dennis, H. L. Amyx and D. L. Huxsoll. 1975.** Transmission of *Ehrlichia canis* to dogs by ticks (*Rhipicephalus sanguineus*). *American Journal Veterinary Research.* 36:937-940.
3. **Ettinger, S. J. 1992.** Tratado de Medicina Interna. Enfermedades del perro y del gato. México: Inter.-Médica.: 297-299p.
4. **Neer, T. M. 2000.** Ehrlichiosis monocítica y granulocítica canina, p. 153-163. En C. E. Greene (ed.), *Enfermedades infecciosas en perros y gatos.* McGraw-Hill Interamericana. México.
5. **Parnell, N. 2004.** Ehrlichiosis canina, p. 1122-1124. En R. V. Morgan (ed.), *Clínica de pequeños animales.* Elsevier. España.
6. **Sainz, A., I. Amusategui, F. Rodríguez y M. A. Tesouro. 2000.** Las ehrlichiosis en el perro: presente y futuro. Disponible online en :
http://www.colvet.es/Madrid/revista/may_jun_00/peq_animales.htm
7. **Waner, T., S. Harrus, D. J. Weiss, H. Bark, and A. Keysary. 1995.** Demonstration of serum antiplatelet antibodies in experimental acute canine ehrlichiosis. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 48:177-182.
8. **Beaufils, J. P. 1997.** Ehrlichiosis: Clinical aspects in dogs and cats. *International Forum on Ticks and Tick-Borne Disease, Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian.* 19: 57-61.
9. **Benjamín, M. 1991.** Manual de Patología Clínica en Veterinaria. 3ra ed. México: Limusa.: 61-205p.
10. **Nelson R, Couto C. 1995.** Pilares de medicina interna en animales pequeños. 1era ed. Argentina: Intermédica. 899-902p
11. **Boot, N.H.; Mc Donald, L.E. 1992.** Farmacología y terapéutica veterinaria. Editorial Acribia. Tomo 2. 350-370p.
12. **Sumano, HS. 1997.** Farmacología Veterinaria. McGraw-Hill Interamericana, 2a Edición. México. 256-260p.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
LABORATORIO DE PATOLOGIA CLINICA

Av. Circunvalación – Cda. 29 San Borja
Telf. 435-3348 – Anexo 237



FOTOS ANEXAS



Foto 1: Animal caucético y postrado – Ehrlichiosis canina



Foto 2: Petequias y Equimosis – Ehrlichiosis canina



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
LABORATORIO DE PATOLOGIA CLINICA

Av. Circunvalación – Cda. 29 San Borja
Telf. 435-3348 – Anexo 237



Foto 3: Hemorragia gingival – Ehrlichiosis canina



Foto 4: Toma de muestra de sangre – Ehrlichiosis canina